



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**İNTRAVİTREAL UYGULANAN BEVASİZUMAB,
RANİBİZUMAB VE TRİAMSİNOLON ASETONİD
ENJEKSİYONLARINDAN SONRA HASTALARIN GÖZ İÇİ
BASINÇLARININ TAKİBİ**

(Uzmanlık Tezi)

DR. TAYFUN ŞAHİN

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. Tomris ŞENGÖR

Op. Dr. Yelda BUYRU ÖZKURT

İstanbul, 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkıları olan, iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren değerli hocam ve klinik şefim Doç. Dr. Tomris ŞENGÖR'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimde ve göz cerrahisi pratiğini kazanmamda büyük katkıları olan, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Op. Dr. Yelda Buyru ÖZKURT'a ve yetişmemde katkıları olan kliniğimiz uzmanlarından Op. Dr. Suat F. AKI'ya, Op. Dr. Sevda A. KURNA'ya, Op. Dr. Sibel AKSOY'a, Op. Dr. Sezen AKKAYA'a ve Op. Dr. Ahmet ALTUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca pek çok şey paylaştığımız, asistanlığımı birlikte yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tayfun ŞAHİN
İSTANBUL, 2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. GİRİŞ.....	10
II. GENEL BİLGİLER.....	12
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
IV. BULGULAR.....	38
V. TARTIŞMA	43
VI. SONUÇ.....	51
VII. KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

ETDRS :Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması

DRS: Diyabetik Retinopati Çalışması

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

PPV: Pars Plana Vitrektomi

YBMD: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

FDT: Fotodinamik Tedavi

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FFA :Fundus Floresein Anjiyografi

İLM :İç Limitan Membran

RPE: Retina Pigment Epiteli

DLM: Dış Limitan Membran

DPT: Dış Pleksiform Tabaka

İNT: İç Nükleer Tabaka

OLM: Orta Limitan Membran

İPT: İç Pleksiform Tabaka

DMÖ: Diyabetik Maküler Ödem

OKT: Optical Koherans Tomografi

PKC: Protein Kinaz C

İVTA: İntravitreal Triamsinolon Asetonid

KNV: Koroidal Neovaskülerizasyon

MPS: Maküler Fotokoagülasyon Çalışması

PED: Pigment Epitel Dekolmanı

ICG: İndosiyanin Yeşili Anjiografisi

SRVT: Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

ISIS: İntravitreal Steroid Enjeksiyonu Çalışması

GİB: Göz İçi Basıncı

KNVM: Koroidal Neovasküler Membran

DEİGK: Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği

GK: Görme Keskinliği

GAG: Glikozaminoglikan

ÖZET

Amaç İntravitreal uygulanan bevasizumab, ranibizumab ve triamsinolon asetonid enjeksiyonlarının hastaların göz içi basıncına olan etkilerini araştırmak.

Yöntem: Şubat 2011-mayıs 2011 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitimve Araştırma Hastanesi göz kliniğine çeşitli retinal patolojiler (diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, koroidal neovaskülerizasyon vs.) nedeniyle başvuran ve sonrasında intravitreal enjeksiyon yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya 20 bevasizumab (grup 1), 20 ranibizumab (grup 2) ve 20 IVTA (grup 3) ilaç enjeksiyonu yapılan toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması grup 1’ de $66,60 \pm 12,16$ (38-64 yaş), grup 2’ de $69,80 \pm 7,70$ (55-82 yaş), grup 3’ de $63,05 \pm 9,60$ (40-80 yaş) olup 3 grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). 3 grup arasında cinsiyet bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Olgular enjeksiyon öncesinde, enjeksiyon uygulandıktan sonra 1. Günde, 1.haftada, 1. ve 3. aylarda değerlendirildi. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikroskopik muayene bulguları, göz tansiyonları, dilate göz dibi bulguları kaydedildi. Preoperatif dönemde hastaların her birinin renkli fundus fotoğrafları ve fundus anjiyografileri çekildi. Ayrıca hastalar sistemik hastalıklar yönünden sorgulandı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, vs.).

Bulgular: Bevasizumab yapılan gözlerin preoperatif, birinci gün, birinci hafta, birinci ve üçüncü aylarda görme keskinliği ölçümleri sırasıyla 0,237, 0,229, 0,246, 0,318 ve 0,343 olarak ölçüldü. İntravitreal ranibizumab yapılan gözlerin preoperatif, birinci gün, birinci hafta, birinci ve üçüncü aylarda görme keskinliği sırasıyla 0,251, 0,251, 0,232, 0,299 ve 0,343 idi. IVTA yapılan gözlerin preoperatif, birinci gün, birinci hafta, birinci ve üçüncü aylarda görme keskinliği ölçümleri sırasıyla 0,289, 0,291, 0,299, 0,361 ve 0,336 olarak ölçüldü.

Grup 1 ve grup 3 hastalarında görme keskinliğinde zamanla artış görülürken, grup 2 hastalarında anlamlı bir artış görülmedi.

Grup 1 hastalarının enjeksiyon öncesi göz içi basıncı ortalaması 15,30 mmHg iken enjeksiyon sonrası birinci gün 14,75 mmHg, birinci hafta 14,55 mmHg, birinci ay 14,25 mmHg, üçüncü ay 14,45 mmHg olarak ölçüldü. Grup 2 hastalarının enjeksiyon öncesi göz içi basıncı ortalaması 14,80 mmHg iken enjeksiyon sonrası birinci gün 15,05 mmHg, birinci hafta 14,90 mmHg, birinci ay 15,45 mmHg, üçüncü ay 15,40 mmHg olarak ölçüldü. Grup 3 hastalarının enjeksiyon öncesi göz içi basıncı ortalaması 15,90 mmHg iken enjeksiyon sonrası birinci gün 16,35 mmHg, birinci hafta 17,10 mmHg, birinci ay 18,85 mmHg, üçüncü ay 19,20 mmHg olarak ölçüldü.

Grup 3 hastalarında grup 1 hastalarına göre 1.ay GİB ortalaması ve 3.ay GİB ortalaması anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,01$). Grup 2 hastalarında GİB artışı saptanmadı.

Sonuç İntravitreal uygulanan bevasizumab, ranibizumab ve triamsinolon asetonid çeşitli retinal patolojilerde kullanılan etkili ajanlar olmalarına rağmen

triamsinolon asetonid GİB'nı yükseltebilmektedir. Bu yüzden İVTA yapılan hastalar enjeksiyon sonrası dönemde yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Glokom; Göz içi basıncı; İntravitreal enjeksiyon.



ABSTRACT

Objective: To examine the effects of intravitreal use of bevacizumab, ranibizumab and triamcinolone acetonide injections on intraocular pressure.

Materials and Method: This study was conducted among the patients who applied intravitreal injection for various retinal pathologies (diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, choroidal neovascularization etc.) in Ophthalmology Clinics of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital between February and May 2011. 20 bevacizumab (Group 1), 20 ranibizumab (Group 2) and 20 triamcinolone injected (Group 3) patients, 60 in total, were included in this study. The mean age of the patients in group 1 $66,60 \pm 12,16$ (38-64 age), in group 2 $69,80 \pm 7,70$ (55-82 age) and in group 3 $63,05 \pm 9,60$ (40-80 age). There was no statistically significant difference between the 3 groups in terms of the average age ($p > 0,05$). There were no statistically significant differences between the 3 groups in terms of gender.

The cases were examined before and after injections within the period of the first day, first week, first and third months. Best corrected visual acuity, biomicroscopic examination findings, intraocular pressure, dilated ocular findings were recorded for each patient. Color fundus photographs and fundus angiographies were taken before preoperative period. Also patients systemic diseases were recorded (diabetes mellitus, hypertension.).

Results: Bevacisumab groups best corrected visual acuity measured in order of preoperative, first day, first week, first month and third month 0,237, 0,229, 0,246, 0,318 and 0,343. Ranibizumab groups best corrected visual acuity measured in order of preoperative, first day, first week, first month and third month 0,251, 0,251, 0,232, 0,299 and 0,343. Triamcinolone acetonide group best corrected visual acuity measured in order of preoperative, first day, first week, first month and third month 0,289, 0,291, 0,299, 0,361 and 0,336. In Group 1 and Group 3 patients, visual acuity improved, whereas no significant increase was observed in group 2 patients.

Groups 1 patients mean intraocular pressure was before injection 15,30 mmHg, after injection first day 14,75 mmHg, first week 14,55 mmHg, first month 14,25 mmHg and third month 14,45 mmHg. Groups 2 patients mean intraocular pressure was before injection 14,80 mmHg, after injection first day 15,05 mmHg, first week 14,90 mmHg, first month 15,45 mmHg and third month 15,40 mmHg. Groups 3 patients mean intraocular pressure was before injection 15,90 mmHg, after injection first day 16,35 mmHg, first week 17,10 mmHg, first month 18,85 mmHg and third month 19,20 mmHg. The mean IOP first and third month were significantly higher in Group 3 patients than in Group 1 patients ($p < 0,01$). There was no increase in IOP in Group 2 patients.

Conclusion: Although intravitreal use of bevacizumab, ranibizumab and triamcinolone acetonide are effective agents in various retinal pathologies,

triamcinolone acetonide may increase intraocular pressure. Thus, patients who are treated with intravitreal triamcinolone should be followed up closely after injection.

Keywords: Glaucoma; Intraocular pressure; Intravitreal injection.



GİRİŞ

Diyabetin komplikasyonlarından biri olan retinopati, gelişmiş ülkelerde 20-64 yaş arasında en sık körlük sebebidir (1,2). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) ve Diabetic Retinopathy Study (DRS) çalışmalarında elde edilen sonuçlara göre proliferatif diyabetik retinopatiye (PDR) bağlı ciddi görme keskinliği kaybı insidansı azalmasına rağmen diyabetik makülopati halen diyabetik hastalardaki ana görme keskinliği kaybı nedeni olmayı sürdürmektedir (3,4). Makülopati özellikle Tip 2 diyabetes mellituslu hastalardaki en sık görme keskinliği azalması nedenidir (5).

Diyabetik maküler ödeme (DMÖ) bağlı görme keskinliği kaybı riskini azaltan klasikleşmiş olarak kabul edilen tedavi seçenekleri glisemik kontrol ve lazer fotokoagulasyondur . Diyabetik maküla ödemli hastaların önemli bir kısmında lazer fotokoagulasyonun yetersiz kalması araştırmacıları protein kinaz C inhibitörü, Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF) inhibitörü veya intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ile kortikosteroid salan intravitreal cihaz implantasyonu gibi yeni medikal veya pars plana vitrektomi (PPV) gibi cerrahi tedavi metodlarını araştırmaya yöneltmiştir (6-8).

Santral retinal ven tıkanıklığı, önemli derecede görme hasarına yol açan hastalıklar arasında diyabetik retinopatiden hemen sonra yer almaktadır (15). Retina ven tıkanıklığı santral, hemisantral ve dal tıkanıklığı olmak üzere üçe ayrılır. Santral retinal ven tıkanıklığında görmeyi tehdit eden en önemli komplikasyonlar arasında maküla ödemi ve neovaskülerizasyon yanında retina dekolmanı, maküla deliği, epiretinal mebran, pigment proliferasyonu ve seröz maküla dekolmanı sayılabilir (16-17).

Hastalığın tedavisinde amaç, maküla ödemini tedavi etmek ve neovaskülerizasyonu engellemektir. Bunun için pek çok yöntem uygulanmışsa da günümüzde başlıca uygulanan yöntemler intravitreal steroid enjeksiyonu (Triamsinolon Asetonid) (18) ve lazer fotokoagulasyon tedavisidir (19).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YMBD) 65 yaş ve üzeri popülasyonda ciddi görme kaybının önemli nedenlerinden birini teşkil eder (20). YMBD temel olarak iki alt gruptan oluşmaktadır; Olguların %90'lık kısmını oluşturan kuru tip YMBD ve %10'luk kısmı kapsayan yaş tip YMBD. Kuru tip YMBD olguları büyük çoğunluğu oluşturmalarına rağmen, YMBD' ye bağlı yasal körlüklerin büyük çoğunluğunu yaş tip YMBD oluşturmaktadır (21).

Denenmiş ve denenmekte olan yöntemler, lazer fotokoagülasyon, sistemik ilaçlar, çeşitli cerrahi yöntemler, fotodinamik tedavi (FDT) ve intravitreal ilaç uygulamalarıdır (22,23). FDT'nin yanı sıra kortikosteroidlerin antipermeabilite ve antianjiyogenik etkileri bilindiğinden, kombine FDT ve triamsinolon ile yapılan çalışmalarda tekrar tedavi oranının azaldığı bildirilmiştir (24,25).

Kortikosteroidler prostoglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araşidonik asit yolunu inhibe ederek antienflamatuar etki göstermektedirler. Ayrıca vasküler

permabilite faktörü olarak bilinen VEGF üretimini de azaltmaktadır (9). Bir kortikosteroid süspansiyonu olan Triamsinolon asetonidin deneysel olarak retinal damarlar ve kan-retina bariyerinin stabilizasyonunu sağladığı, kapiller geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (10).

Bevacizumab (Avastin/Altuzan, Genentech) ve ranibizumab (Lucentis, Genentech) ise nonspesifik VEGF inhibitörleridir. (26,27).



GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

Retina bölgeleri

Retina histolojik olarak üç farklı bölgeye ayrılır:

- 1-Santral retina (Maküla)
- 2-Perifer retina
- 3-Ora serrata

Santral retina (Maküla): Maküla, anatomistlerce arka kutupta, ksantofil denen sarı pigment içeren iki veya daha fazla gangliyon hücre katmanından oluşan yapı olarak tanımlanır. Temporal damar arkalarının ortasında yer almaktadır. Makülanın santralinde foveal avasküler zon (FAZ) olarak isimlendirilen küçük, hafif konkav, retinal kapillerden yoksun ve konileri ihtiva eden bölge bulunur. Geometrik olarak ortası maküla santraline tekabül ettiği için , fundus floresan anjiyografisinde (FFA) FAZ önemli bir yapıdır. Fovea veya fovea santralis, yaklaşık 1,5 mm çapında , maküla santralinde iç retinal yüzeyde bulunan çukurluk olarak tanımlanır.Foveanın santralindeki alana foveola, foveoladaki çukur alana ise umbo denir. Parafoveal zon yaklaşık 0,5 mm genişliğinde gangliyon hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın en kalın olduğu alandır. Bu bölgeyi çevreleyen 1,5 mm genişliğindeki alana ise perifoveal zon adı verilmektedir. Foveolanın merkezi yaklaşık olarak optik diskin merkezinin 4 mm temporal ve 0,8 mm inferiorunda bulunur. Fotoreseptör hücrelerinin nükleusları foveola bölgesinde internal limitan membrana (ILM) doğru öne eğilerek fovea eksternayı oluştururlar. Bu bölgede sadece fotoreseptörler, glial hücreler ve Müller hücreleri bulunur. Nadiren ışık mikroskopuyla gangliyon hücrelerinin nükleusları ILM'nin hemen altında izlenebilir. Foveolanın fotoreseptör tabakası tamamen konilerden oluşur ve bu küçük bölge maksimum görme keskinliğini sağlayan yerdir. FAZ, yaklaşık olarak foveolayla aynı yerde bulunur ve FFA'daki görüntüsü oldukça değişkendir. FAZ'ın boyutları 250 µ ile 600 µ veya daha fazla olarak değişir ve bir çok durumda gerçek avasküler veya kapillerden yoksun zon belirlenemez (28).

Perifer retina: Fotoreseptörler esas olarak basil hücreleridir. Koniler santral retinadakilerden daha kalın ve gangliyon hücrelerinden daha geniş ve tek kat olarak düzenlenmiştir. Fonksiyonel olarak da retina, fovea merkezinden geçen dikey bir çizgi ile temporal ve nazal iki bölüme ayrılır. Bu çizginin temporalindeki sinir lifleri aynı taraftaki C.genikulatum lateraleye uzanırken, nazalindeki ganglion hücrelerinden gelen aksonlar kiyazmada çaprazlaşarak karşı tarafa geçmektedir.

Ora serrata: Retinanın ön ucudur. Limbusa yaklaşık olarak 6-8 mm mesafede yerleşmiştir. Nazal tarafta temporalden 1 mm daha yakındır. Burada duyuusal retinanın çok katlı yapısı aniden pigmentsiz siliyer epitele dönüşür (29).

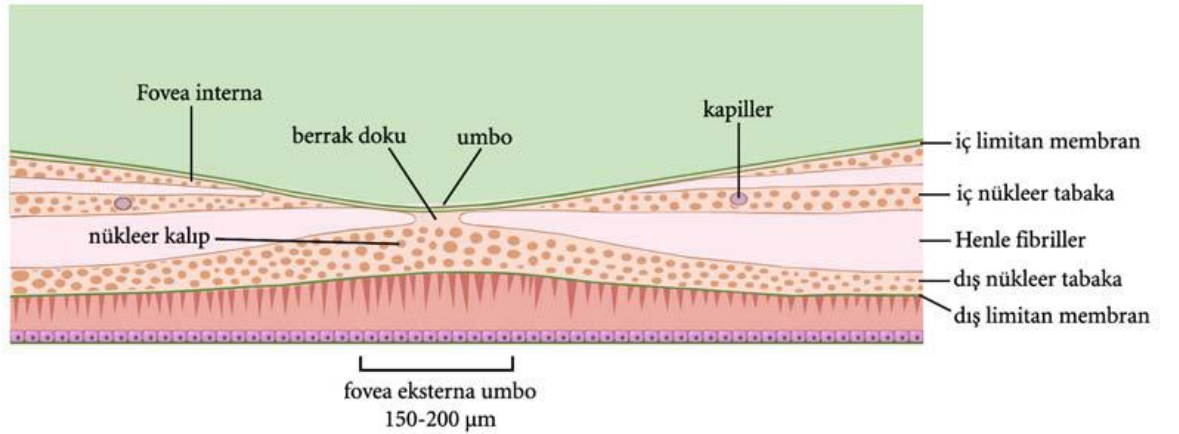
RETİNA

Retina, embriyolojik olarak optik çukurun iç ve dış katlarının farklılaşmasından oluşan ince ve transparan dokudur. Dış katmanı oluşturan retina pigment epiteli (RPE), iç katmanda bulunan nörosensoryel retinaya oranla daha basit bir yapıya sahiptir.

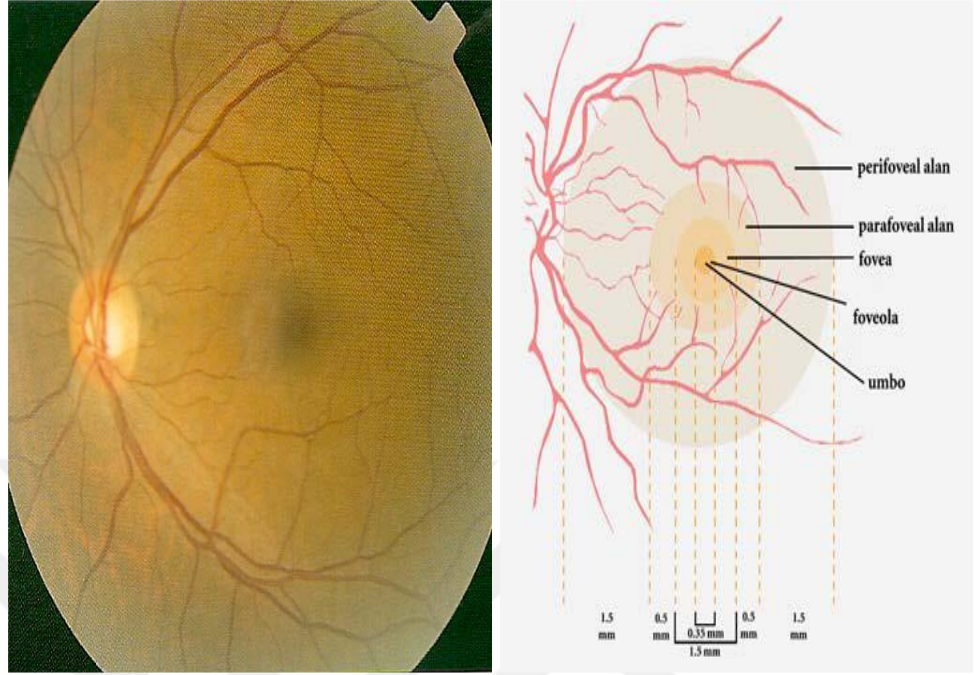
Histolojik kesitlerde görülen retina katmanları dıştan içe doğru şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Bruch membranı
- 2- RPE ve bazal membranı
- 3- Koni ve basillerin iç ve dış segmentleri
- 4- Dış limitan membran
- 5- Dış nükleer tabaka (fotoreseptör hücrelerin nükleusları)
- 6- Dış pleksiform tabaka
- 7- İç nükleer tabaka
- 8- Orta limitan membran
- 9- İç pleksiform tabaka
- 10- Gangliyon hücre katı
- 11- Sinir lifi tabakası (gangliyon hücre katının aksonları)
- 12- İnternal limitan membran

UMBO ve FOVEOLA



Şekil 1. Umbo ve foveola anatomik ilişkisi.



Şekil 2. Umbo ve etrafındaki yapıların anatomik ilişkisi.

RETİNA PİGMENT EPİTELİ (RPE)

RPE , tek sıra hekzagonal hücrelerden oluşur ve optik diskten ora serrataya uzanıp siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir.

A vitamini metabolizması, dış kan-retina bariyerinin oluşturulması, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagozitozu, ışığın abzorbsiyonu, sıcaklık değişiminin ayarlanması, bazal laminanın oluşturulması, dış segmenti çevreleyen mukopolisakkarit matriksin üretimi, hücre içine girip çıkacak olan materyallerin aktif transportunun sağlanması gibi görevleri vardır.

RPE hücreleri polarizedir. Bazal tarafı bruch membranının iç katmanını oluşturan ince bazal membranın yapışması için yüzeyi arttıran kıvrımlı yapıya sahiptir. Apekslerinde ise fotoreseptörlerin dış segmentlerinin mukopolisakkarit matriks içinde gömülmesini sağlayan villöz prosesler bulunur.

RPE hücreleri bağlantı kompleksleri adı verilen lateral ve intersellüler adhezyonlarla sıkı şekilde birbirlerine yapışmışlardır. “Zonula okludens” ve “zonula adherens”ler yapısal stabilitenin yanında dış kan-retina bariyerinin devamlılığında da önemli rol oynarlar.

Retina papillomaküler demetin olduğu yerde en kalın (0,23 mm), foveola (0,10 mm) ve ora serratada (0,11 mm) en incedir. Foveal bölgede RPE hücreleri en uzun ve en ince olmakla birlikte daha çok ve daha büyük melanozom içerirler. Bu özellik FFA'daki azalmış koroidal floresan görünümünün nedenidir. Periferdeki hücreler daha az pigment içerirler, daha kısa ve daha genişirler. RPE hücreleri, lipofuksin granülleri içerirler. Bu granüller fotoreseptör dış segment disklerinden gelebilir ve fagozomal aktivitelerin kalıntı cisimciği olabilirler.

NÖROSENSORİYAL RETİNA

Nörosensoriyal retina nöronal, glial ve vasküler elemanlardan oluşur.

1-Nöronal Elemanlar:

Retina birçok horizontal katmanlara ayrılabilir.

Fotoreseptör katı yüksek oranda özelleşmiş nöroepitelial hücreler olan kon ve basillerden oluşmuştur. Her fotoreseptör hücre, iç ve dış segmentten oluşmuştur. Dış segmentler mukopolisakkaritlerle çevrelenmiştir ve RPE'nin apeksiyle temas halinde bulunurlar. RPE ve fotoreseptörlerin dış segmentlerinin arasında sıkı bağlantı veya diğer bağlantılar bulunmaz. Bu iki katmanı apozisyonda tutan faktörler tam olarak anlaşılacak şekilde, aktif transportun rol oynadığı sanılmaktadır.

Gangliyon hücrelerinin aksonları retinanın iç yüzeyine paralel olacak şekilde büyük lifler ve önce sinir lifi tabakasını sonrasında da optik sinirin aksonları olarak devam ederler. Temporal retinadan gelen sinir lifi tabakası arkuat bir paternde makula etrafından geçerek optik sinirin alt ve üst kısmına gelir. Papillomaküler demetteki sinir lifleri düz bir şekilde optik diske gelir. Nazal aksonlar da arkuat paterne izler. Yeşil ışıkla yapılan muayenede sinir lifi tabakası daha belirgin olarak görülür.

2-Glial Elemanlar:

Müller hücreleri dış limitan membrandan iç limitan membrana kadar uzanırlar. Bu hücrelerin nükleusları iç nükleer katmanda yer alır. Diğer fibröz ve protozomastik astrositler, mikroglialar ve oligodentrositler gibi glial elemanlarla birlikte Müller hücreleri destek dokusu olarak görev alırlar ve retinanın beslenmesini sağlarlar.

3-Vasküler Elemanlar:

Oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter ve onun dalları iç retina katmanında bulunurlar ve iç nükleer tabakanın iç kısımlarına kadar olan iç retinal bölgeyi beslerler. Retina damarları ve kapiller damarlar endotelinde bulunan sıkı bağlantılar (tight junctions) sayesinde kan-retina bariyerine sahiptirler. İç nükleer tabakanın dış bölümünden RPE'ye kadar olan bölgenin metabolik ihtiyacı ise siliyer arterlerin dalı olan koroidal arterlerin kapiller sisteminden kök alan koryokapillarisler tarafından karşılanır. Nadiren siliyer dolaşımdan köken alan siliyoretinal arter optik sinirden makula santraline kadar olan iç retinal katmanın

beslenmesini üstlenir. Siliyoretinal arter gözlerin %30'u bireylerin ise %50'sinde bulunabilmektedir.

Fizyolojik kan-retina bariyeri nonfenestre tek sıra endotel hücreleri ve bunların arasında bulunan sıkı bağlantılar (tight junctions) ile oluşur ve floresan gibi küçük elementlere karşı geçirgen değildir. Endotelin dış kısmını bazal lamina oluşturur. Bazal membran içinde, kendi bazal membranlarıyla çevrelenmiş devamlılık göstermeyen endotel veya mural hücreler bulunmaktadır.

Müller hücreleri ve diğer glial elemanlar retinal kan damarlarının bazal laminalarına tutunurlar. Retina kan damarları vücudun diğer organlarındaki damarlar gibi elastik lamina ve devamlılık gösteren düz kas dokusu içermezler. Düz kas hücreleri nadiren optik diske yakın damarlarda bulunabilmektedir. Perifer retina doğru gidildikçe düz kas hücrelerinin devamlılığı daha çok azalmaktadır. Retina kan damarları orta limitan membran düzeyinden daha içeriye girmezler. Arter ve venlerin çaprazlaştığı yerde ortak bazal membrana sahiptirler. Ven trombozu ile ortaya çıkan hastalıklar, genelde arteriyovenöz çaprazlaşma yerlerinde görülür.

Retina Katmanları:

Dış limitan membran (DLM), komşuluğunda bulunan fotoreseptörler ve Müller hücrelerinin yapışma noktasıdır. Dolayısıyla DLM gerçek membran değildir. Periferal retinadaki ora serrata bölgesinde DLM, pigment epiteli ile birleşir. Yüksek oranda fenestrasyon içeren dokudur.

Dış pleksiform tabaka (DPT) fotoreseptörlerin sinaptik gövdeleri ile horizontal ve bipolar hücrelerin birleştiği yerdir. Koni ve basillerin aksonları maküler alanda hem daha uzun hem de foveadan deviasyon gösterirken daha oblik bir yapı gösterdikleri için bu alanda DPT, daha kalın ve daha fibröz yapıya sahiptir. Bu bölgede DPT, Henle'nin fiber tabakası (fiber layer of Henle) olarak bilinen isimle anılırlar. Foveola çevresinde hemen hemen iç limitan membran ile (İLM) paralel olarak seyrederek. Lipid ve diğer kan ürünlerinin Henle'nin fiber tabakası'nda toplanmaları hipertansiyonlu hastalarda oftalmoskopik olarak yıldız paterninin görünmesine neden olmaktadır.

İç nükleer tabaka (İNT), bipolar, Müller, horizontal ve amakrin hücrelerinin nükleuslarını içerir.

Orta limitan membran (OLM), fotoreseptör hücrelerinin sinaptik gövdelerindeki desmozom benzeri yapışıklıkların oluşturduğu zona verilen isimdir. Gerçek membran değildir. Retinal kan damarları genelde OLM'yi aşmazlar.

İç pleksiform tabaka (İPT), bipolar ve amakrin hücrelerinin aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritleri ve sinaps bölgelerini içerir.

Gangliyon hücre tabakası, retinanın iç yüzüne oldukça yakın olan gangliyon hücrelerinin gövdelerini içerir.

Sinir lifi tabakası, gangliyon hücrelerinin aksonları ile oluşur. Normalde optik sinir içinde lamina kribrozayı aşmadan miyelin kılıfı içermezler.

İç limitan membran (İLM), aynı zamanda gerçek membrandır. Müller hücrelerinin ayakları çıkıntıları ve bazal lamina yapışması ile oluşur. Vitre

yüzeyinde İLM, pürüzsüz yüzeye sahipken retinal tarafta Müller hücrelerinin yüzeyine uyarak dalgalanma gösterir. Bazal membranın kalınlığı değişkendir.

Bütün hücreler ve onların uzantılarının yönü orta ve dış tabakalarda RPE'ye dik, iç tabakalarda ise retinal yüzeye paraleldir. Bundan dolayı kan birikintileri ve eksudalar küçük kapiller damarların bulunduğu dış katmalarda yuvarlak blot şeklinde lezyonlar oluştururken, sinir lifi tabakasında oluştuklarında ise lineer veya mum alevi şeklinde görünürler. Foveada dış katmanlar yüzeye paralellik gösterirler (Henle' katmanı).Sonuç olarak bu ekstrasellüler boşluklar yabancı maddelerle dolduğu zaman radyal veya yıldız görünümünde lezyonlar oluşur (28).

KOROID

Koroid optik sinir çevresinde 0,25 mm, siliyer cisme yakın ön bölümde 0,1 mm'dir. Optik sinir çevresinde ve vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgelerde skleraya sıkıca tutunmuştur. Koroid hemen hemen tamamıyla damarlardan oluşmuştur. Klasik olarak 3 tabakadan oluşmuştur.

- 1.Geniş damarlardan oluşan dış tabaka (Haller tabakası)
- 2.Orta büyüklükte damarlardan oluşan orta tabaka (Koroidal stroma - Sattler tabakası)
- 3.Kapiller damarlardan oluşan iç tabaka (Koriokapillaris)

Koroidin dolaşımı kısa ve uzun posterior siliyer arterlerden ve anterior siliyer arterin rekürren dallarından oluşur.

Venöz drenajı ise vorteks venleri ile olur. Koroidin kan akımı diğer dokularla karşılaştırıldığında yüksektir. Sonuçta koroidin venöz kanının O₂ içeriği arteriyel kandan % 2-3 daha düşüktür.

Koriokapillaris pencereci bir endotel yapısına sahiptir. Bu pencereler 700-800 nm çapındadır. Fundus floresan anjiyografisindeki sızıntılardan bu pencereler sorumludur.

Koroid ile retina altı alan arasında bir onkotik basınç farkı vardır. Bu basınç farkı retina pigment epiteli ve Bruch membranını geçemeyen proteinler nedeniyle oluşur. Bu basınç farkı ile retinadan koroide doğru sürekli bir akım vardır. Bu da retinayı yerinde tutan faktörlerden biridir.

Bruch membranı yaklaşık 7 µ kalınlıktadır ve koriokapillaris retina pigment epitelinden (RPE) ayırır. Dış katı koriokapillarisin bazal membranıdır ve ince bir kat kollajenden yapılmıştır. Merkezde bir kat elastik doku lifleri bulunur. Bunun etrafında ise iç ve dışta birer kat olacak şekilde kollajen lifler bulunur.

VİTREUS

Vitreus şeffaf, avasküler ve jelatinoz bir yapı olup vitreus boşluğu denen 4.5 ml'lik bir hacmi doldurur. Bu boşluğu önde lens, zonüller ve silyer cisim, arkada da retina ve optik sinir çevreler. Hacim ve ağırlık olarak gözüün 2/3'unu oluşturur.

Vitreus yapısal olarak sıvı içeriği fazla hyaluronik asit matrikste asılı kollajen fibril ağından ibarettir, %99'u sudur.

Küre şeklinde bir yapı olan vitreus, iki bölümde incelenebilir:

Kortikal vitreus: Vitreusun lense ve retinaya komşu olan dış bölgesidir. Önde fincan tabağı şeklinde bir çöküntü yapar ve lentiküler fossa denilen bu bölgede lens oturur. Kortikal vitre bu bölgede yoğunlaşarak ön hiyaloid membran adını alır ve özellikle gençlerde lens arka kapsülüne sıkı bir yapışıklık gösterir (Weigert ligamanı).

Vitreusun ora serrata hemen arkasındaki periferik retina ve hemen önünde pars plana epiteline olan ve yaşam boyu süren sıkı yapışıklık bölgesine de vitreus tabanı denir. Bu bölgede de kortikal vitreus yoğun kollajen fibriller içerir. Bir diğer sıkı yapışıklık bölgesi de optik disk kenarlarıdır. Ancak lens arka kapsülüne ile oluşan sıkı yapışıklıklar gibi bunlar da zamanla gevşemektedir.

Sağlıklı bir gözde kortikal vitreus tüm retina ile temas halinde olup, dağıntık kollajen filamanlarla iç limitan membrana tutunmuştur. Bu bağlantılar da bazen sıkı olup retina deliklerine (santral retina ve ekvator) sebep olabilmektedir. Kortikal vitreusta hiyalosit denen fagositik hücreler de vardır.

Santral vitreus: Vitreusun merkezi kısmı daha az yoğun bir yapı olup, daha az kollajen fibril içerir. Fötal hayatta lensten optik sinir başına doğru uzanan hiyaloid kanal (Cloquet kanalı) içindeki hiyaloid arter doğumdan hemen sonra kaybolur. Kanal ise yaşam boyu devam eder. Bazen arterin de küçük bir kısmı lens arka yüzüne yapışık olarak vitreusta dalgalanır. Bu yapışma noktası (Mittendorf lekesi) oftalmoskopi muayenede siyah bir leke olarak izlenir (29).

DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM (DMÖ) PATOGENEZİ

DMÖ gelişmesinde etki eden patofizyolojik olaylar sırasıyla;

1. Perisit kaybı,
2. Mikroanevrizma oluşumu,
3. Bazal membran (BM) kalınlaşması,
4. Kapiller yatakta fokal kapanmalar,
5. kan-retina bariyerinde bozulma,
6. Vasküler geçirgenlikte artış(30,31).

Diyabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler ise şunlardır;

- 1-Artmış oksidatif stres,
- 2-Protein kinaz C aktivasyonu,
- 3-Nonenzimatik glikolizasyon,
- 4-Polyol yolu,
- 5-Artmış nitrik oksit.

Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Diyabetik hastalarda bu perisit hücrelerindeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur (30,31) ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir (32,33). Kapiller; duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır (30,31,34). Bu tıkanıklık neticesinde kompansatuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarit ve lipoproteinaz materyal damar dışına çıkar (30,31,35).

DIYABETİK MAKÜLER ÖDEM SINIFLAMASI

Maküler ödem 2 başlık altında sınıflandırılabilir.

1.Fokal maküler ödem

Mikroanevrizma, dilate retinal kapillerler veya daha az sıklıkla intraretinal mikrovasküler anomalilerden, fokal kaçaklardan gelişen lokalize ödemli alanlardır. Etrafındaki ödemsiz retinadan sıklıkla kısmen veya tamamen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde görülür (36,37).

2.Diffüz maküler ödem:

Yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir. Anjiyografide retinal damarların genişliğinin arttığı ve interkapiller boşluğun genişlediği görülür. Klinikopatolojik çalışmalarda da kapiller yatağın bir kısmındaki oklüzyon varlığı ve damar duvarının asellüler olduğu, bir kısmında da dilatasyon ve damar duvarının hiperselüler olduğu görülmüştür (5,38). Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu kompanse etmek amacıyla patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen diffüz kaçakların ödem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Fokal ödemin tersine anjiyografide geç fazlarda floresein göllenmesi şeklinde görülen kistoid boşluklarda sık görülür. Bazı hastalarda kistoid ödem görülebilir. Diffüz maküler ödemin diğer bir özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Ayrıca tedavi etmeden izlenen iki gözde de aynı zamanda kaybolup yine aynı zamanda ve simetrik olarak yeniden ödem gelişebilir. Yapılan deneysel çalışmalarda dış kan-retina bariyerinin de yıkılabildiği ve diffüz maküler ödem gelişmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Streptozosinle diyabetik yapılan hayvanlarda RPE'de nekroz ve hücre yapılarında değişim izlenmiş, vitreus florofotometri ile de retinal kapillerlerden geçiş olmadan vitreusta artmış floresein seviyeleri gözlenmiştir (39).

Maküler İskemi

Retinal kapillerlerin kapanması diyabetik retinopatinin erken bulgularından biridir. FFA'de foveal avasküler zonda genişleme ve düzensizlik şeklinde görülür (40). Foveal avasküler zonun 1000 µm çapından daha büyük olduğu hastalarda görme keskinliğinde azalma görülebilir (40). İskemi ile birlikte dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem gelişimi veya var olan ödemde

artış görülebilir. Ödem ve iskeminin birlikte görüldüğü gözlerde prognoz daha kötüdür (40).

Klinik Sınıflama

ETDRS'de maküla ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesi gereken, ödem olarak sınıflandırılmıştır (8). Klinik olarak anlamlı olan ödem kriterleri olarak da şu bulguların olması gerektiği belirtilmiştir:

1-Maküla merkezine 500 µ mesafede retinal ödem,

2-Maküla merkezinin 500 µ içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma,

3-Maküla merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma.

Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemlerde tedavi etmek için beklenebileceği ve yakın takibin gerekli olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı maküla ödeminde hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve zaman kaybedilmeden bu hastalara grid lazer fotokoagülasyona başlanması gerektiği belirtilmiştir (8).

Risk Faktörleri

- 1.Kan Glukoz Seviyesi
- 2.Hastalık Süresi
- 3.Hipertansiyon
- 4.Hiperlipidemi
- 5.Renal Hastalık
- 6.Hamilelik

Diyabetik Maküla Ödemi Tanısı

DMÖ tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permabilite olduğunu gösterir. DMÖ'de FFA'de görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir. Retinopati ilerdikçe arterler arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür. FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. Kan-retina bariyerini değerlendirmek için vitreus florofotometri ve lazer flare hücre fotometri gibi genellikle araştırmalarda kullanılan tanı yöntemleri de mevcuttur.

Optik Koherans Tomografi(OKT)

Retinal kalınlık maküler ödemin belirlenmesinde önemlidir. OKT 2'nin yüksek aksiyel çözünürlüğü retinanın ön ve arka sınırlarındaki yansıtıcılığı belirlenmiş kontrast ile kombine edildiğinde OKT'yi bu parametrelerin ölçülmesinde eşsiz kılmaktadır. Retinal kalınlaşmanın ölçülmesinde önemli yer direkt olarak görme keskinliğinde derin etkilere neden olan foveadaki ödemdir. Bu çeşit ölçüm özellikle diyabetik maküla ödemi olan hastaları izlemede faydalıdır

(66). Maküler ödemde düşük reflektiviteye sahip intraretinal sıvı, foveal bölgede kubbe şeklinde elevasyon yapan nonreflektif intraretinal kistoid boşluklar ve yüksek reflektiviteye sahip sert eksüdalar görülebilir.

Diyabetik maküler ödemde medikal tedavi

A. Sistemik faktörlerin kontrolü

1. Glisemik kontrol
2. Kan basıncı kontrolü
3. Hiperlipidemi kontrolü

B. Lazer fotokoagülasyon

1. Fokal lazer fotokoagülasyon
2. Grid lazer fotokoagülasyon

C. Protein Kinaz C(PKC) İnhibitörleri

D. VEGF İnhibitörleri

1. Anti-VEGF ajanlar

2. İntravitreal steroidler (triamsinolon asetonid, Flusinolon asetonid, Deksametazon)

A. Sistemik faktörlerin kontrolü

Glisemik kontrol

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. DCCT sonuçlarına göre yoğun tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir (6).

B. Lazer fotokoagülasyon

1. Fokal Lazer Fotokoagülasyon

Maküler ödem tedavisinde, fokal kaçak noktalarına; mikroanevrizmalara, fokal lazer fotokoagülasyon uygulanır. Tedavinin amacı mikroanevrizmaları kapatarak, kaçakları engellemektir.

2. Grid Lazer Fotokoagülasyon

Amaç yapılan termal hasarla koroidden retina dokusuna oksijen diffüzyonunu sağlamaktır. Görme keskinliğinin 1/10 ve üzerinde olması gereklidir. Optik disk ve foveaya 500 µm'den fazla yaklaşılmadan, FAZ'dan itibaren 50-200 µm'lik spot çapı ve 1 spot çapı ara ile 2-3 sıra yanık oluşturulur (73). Diffüz maküla ödeminde grid lazerin etkinliği bir çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu konuda yapılan en büyük çalışma ETDRS çalışmasıdır (8). Hafif-orta dereceli, PDR olmayan ve diffüz maküla ödemli gözlerde grid lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. İki yıllık takip sonunda %16 oranında görme keskinliğinde bir sıra ve daha fazla artış olduğu, %77 gözde görme keskinliğinin değişmediği, %7'sinde ise kötüleştiği bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da tedavi sonrasında gözlerin %68 ve %94'ünde maküler ödemin düzeldiği fakat %24.6'sında tedaviye rağmen görme keskinliğinde üç sıra veya daha fazla sıra kaybı olduğunu bildirmiştir (74,75).

C. PKC İnhibitörleri

İyi glisemik kontrolü olan hastalarda maküla ödemi gelişimini geciktirdiği ve lazer tedavisi ihtiyacını azalttığı görülmüştür.

E.VEGF İnhibitörleri

1.Anti-VEGF ajanlar

a. Pegaptanib Sodyum (Macugen-Eyetech-Pfizer)

b. Rhu-Fab (Lucentis-Genentech-Novartis)

c.Bevasizumab (Avastin/Altuzan-Genentech)

2.İntravitreal kortikosteroid uygulananı

A. Triamsinolon Asetonid

Ödematöz ve neovasküler hastalılarda kullanılabilir seçeneğ olabileceğini öne süren klinik çalışmalarda kristalin triamcinolone-acetonide; DMÖ, üveitik kistoid maküler ödemde kullanılmıştır.

İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) uygulaması

Genellikle ofis şartlarında değişik tekniklerle uygulanabilir. Bazen povidon-iyodin bazen de povidon-iyodin ve antibiyotik kombinasyonu tedavi öncesi kullanılmaktadır. Tipik olarak triamsinolon asetonid, enjektöre çekildikten sonra 27-, 29-, veya 30-gauge iğneyle, limbusta 3-4 mm uzaklıktan, temporal veya inferotemporal kadrandan vitreus kavitesine enjekte edilir. Bazı cerrahlar her enjeksiyon sonrası, bazıları ise gerektiğinde parasentez yaparlar.

B. İntravitreal Flusinolon Asetonid

Flusinolon asetonid implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir.

C. İntravitreal ‘Biodegradable’ Deksametazon Uygulaması

Diyabetik maküler ödemde cerrahi tedavi

PPV+ arka hyaloid ve ILM soyulması sonrasında ödemde azalma olmakta ve görme keskinliği artmaktadır.

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU (YBMD) PATOGENEZİ

YBMD 65 yaş üzeri toplumda görülen ağır görme kaybının en sık nedenini teşkil etmektedir. Hastalık özellikle santral görme kaybı oluşturacak şekilde arka kutupta, maküler alanda yer alan çeşitli patolojik bulgularla kendini gösterir. Başlangıçta bulguları, drusen (arka kutupta dış retina katlarında yerleşmiş olan sarı-yuvarlak lezyonlar), RPE’de hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon iken daha ileri evrelerde hastalık ilerleyeceği alt tipe göre daha farklı bulgular oluşturur. Kuru tipde ilerleyen hastalarda RPE atrofisi görülürken, yaş tipde ise, sert eksudalar, subretinal-intraretinal hatta vitreus içi hemoraji, RPE dekolmanı ve son olarak da fibröz skar gelişimi görülebilir. Hastalık prevalansı çeşitli çalışmalarda değişik oranlar bildirilmiş olmakla beraber, genel olarak %1.2-%1.7 arasında değişmektedir (41,42). Yetmişbeş yaş üzeri hastalarda sıklık %7.8’e yükselmektedir.

YBMD temel olarak iki alt tipten oluşur; kuru tip YBMD ve yaş tip YBMD. Her ne kadar hastaların %90 gibi büyük bir çoğunluğunu kuru tip oluşturmakta ise de YBMD’ye bağlı ağır görme kayıplarının esas sorumlusu yaş tip YBMD dir

(21-43).Artan yaşla birlikte maküлада genellikle birçoğu klinik olarak tespit edilemeyen değişiklikler olur. Bu değişiklikler, dış retina katlarını, RPE'yi, Bruch membranını ve koryokapillaris etkiler (21).

Yaşlanmayla birlikte RPE'de melanin granüllerinde kayıp, lipofuksin birikimi ve fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu sonucu oluşan atık birikiminde artış görülür (21). Tüm diğer dokularda olduğu gibi peroksidasyona uğrayan lipidlerden oluşan ve daha fazla metabolize edilemeyerek biriken zararlı bir ürün olan lipofuksin RPE hücrelerinde de akümüle olur. Biriken bu madde RPE'ye çeşitli mekanizmalarla toksik etki ederek metabolizmasını bozar (21,22).

Yaşla birlikte görülen dejeneratif değişiklikler Bruch membranını da etkiler (21). Bruch membranının kalınlığı artar, yapısında düzensizlikler izlenmeye başlanır. Yaşın ilerlemesi ile beraber koroidde de bir atkım progresif involüsyonel değişiklikler görülür (21). Koroid damar direnci artar, kan akımı yavaşlar ve perfüzyon bozulur. Bu değişikliklere koryokapillaris daralmasının eklenmesi bu perfüzyonun daha şiddetli şekilde bozulmasına yol açar.

Tüm bu mekanizmalar sonucu RPE'nin metabolizması bozulur, fotoreseptörlerde ilerleyici kayıp ve apoptozis meydana gelir. Bruch membranının kalınlaşması zaten metabolik olarak zayıflamış olan RPE'ni daha fazla olumsuz etkileyerek metabolik ürünlerin uzaklaştırılmasını daha da güç hale getirir. Fotoreseptör sayısında azalma ve faaliyetlerinde bozulmalar görülür. Maküla retinanın en aktif bölgesi olmasına rağmen az olan perfüzyonu sonucu ve muhtemelen yıllardır maruz kaldığı şiddetli ışđın yüklediği fotooksidatif stres sonucu bu değişikliklerde en fazla etkilenen alandır.

Risk Faktörleri

YBMD için en önemli risk faktörü yaştır. Yapılan tüm ęalıřmalarda YBMD'nun yaşla birlikte artış gösterdiği gösterilmiştir (44,45). Özellikle 90 yaş üzeri tüm bireylerde YBMD bulguları izlenmektedir (46). Yapılmış bazı ęalıřmalarda cinsiyet de risk faktörü olarak göze ęarpmaktadır. Özellikle 75 yaş üzeri kadınlarda YBMD'nun erkeklere oranla daha sık görüldüğu bildirilmiştir (41,42,47). YBMD gelişiminde ailesel yatkınlık da göze ęarpmaktadır (48). Irklar göz önüne alındığında ise beyaz ırkta yaş tip YBMD oranının siyah ırka göre daha yüksek olduğu göze ęarpmaktadır (49). Sigara kullanımı, hiperlipidemi, sistemik hipertansiyon ve koroidal ateroskleroz göze ęarpan diğer risk faktörleridir (41,42,44,46,50-54).

Koroidal Neovaskülerizasyonun Oluşum Mekanizması

Koroidal neovaskülerizasyon (KNV) koryokapillaristen köken alan yeni damarların Bruch membranının dış bölümündeki bir defekttten subpigmentepitelyal alana veya subretinal alana ulaşması sonucu oluşur. KNV temel olarak koryokapillaris-Bruch membranı RPE dış retina bileşiminin zarar gördüğu her durumda oluşabilir (21). KNV subpigmentepitelyal alana veya subretinal alana sıvı ve kan sızıntısına neden neden olarak, RPE dekolmanı ve seröz retina dekolmanı oluşturulabilir. KNV'nin esas olarak bir çeşit yara

iyileşmesi olduğu düşünülmektedir. Yapılan histopatolojik çalışmalarda KNV’de RPE ve makrofaj hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. KNV’nin aşamaları; başlangıç evresi, inflamatuvar evre ve bunu takip eden dönemde inflamasyonda gerileme ile beraber hücresel elemanlarda azalmayla karakterize skatrizasyon evresidir (55,56). Temel olarak üç tip KNV mevcuttur; Tip 1- subpigmentepitelyal, Tip 2-subretinal ve mikst tip (55). RPE tüm evrelerde en aktif rolü oynayan komponenttir. Tüm safhalarda çeşitli trofik ve inhibitör sitokinleri salgılayarak KNV’nin gelişimini ve involüsyonunu yönetir. (Tablo 1).

Tablo I: Anjiogeneizde rol alan faktörler

Anjiogeneiz aktivatörleri	Anjiogeneiz inhibitörleri
<ul style="list-style-type: none">•VEGF•Fibroblast büyüme faktörü-2•İnsülin benzeri büyüme faktörü-1•Anjiopoetinler•Anjiotensin-2•Nitrik oksit•Ekstraselüler proteinazlar•Matriks metalloproteinazlar•Ürokinaz tip plazminojen aktivatörü•İntegrinler	<ul style="list-style-type: none">•Pigment epitel kaynaklı faktör•Anjiostatin•Endostatin•Trombospondin-1•Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri

Semptomlar

YBMD de en sık görülen şikayetler, görme keskinliğinde azalma, metamorfopsi ve santral skotomdur. Diğer bulgular ise, renkli görmeye azalma, ışık hassasiyeti ve azalmış kontrast hassiyetidir. Bazı hastalar bu bulguları geç dönemde fark edebilmektedirler, özellikle hastalık tek gözde başladığı durumlarda, hasta gözündeki sorunu ancak diğer göz etkilendiğinde fark edebilmektedir.

Kuru Tip YBMD

Kuru tip YBMD’nin iki temel bulgusu mevcuttur. Bunlar druzen ve RPE’deki anormalliklerdir (21).

Druzen

Klinik olarak yuvarlak, soluk sarı renktedirler ve arka kutupta görülürler. Histolojik olarak Bruch membranının iç kısmının anormal kalınlaşma bölgelerine uyan lezyonlardır. Bu lezyonlar ultraskrüktürel olan iç tabakası RPE ile beraber Bruch membranının diğer kısmından ayrılarak küçük bir pigment epitelyum dekolmanı (PED) oluşturabilir. Bu küçük PED alanları büyük bir alanı kapladıklarında ise klinik olarak izlenebilen PED haline dönüşürler. Druzen genel olarak üzerinde yer alan fotoreseptörleri etkilemediği için çoğunlukla görsel

semptomlara yol açmaz. Elli yaş ve üzeri olan popülasyona bakıldığında büyük bir çoğunluğunda arka kutupda birkaç adet druzen olduğu görülebilir. Bu hastaların büyük bir çoğunda YBMD'na ilerleme görülmez.

Büyük konfluent ve özellikle büyük yumuşak druzenin coğrafik atfofiye ve KNV'a ilerleme riski diğerlerine göre daha yüksektir. RPE atrofisi YBMD'nun temel bulgularından birisidir. Druzenin varlığı RPE hücrelerinin atrofisine ve atenuasyonuna neden olabilir. Bu atrofi alanları geniş bir bölgeyi kapladığında jeografik atrofi olarak adlandırılan klinik tablo oluşur. Coğrafik atrofi alanı altındaki koroidal damarlar görünür hale gelir, bu bölgedeki retina inceler. FFA'de RPE kaybı nedeniyle pencere defekti oluşur ve bu alan hiperfloresan olarak inceler. RPE atrofisi alanları devamlılık göstermediğinde ise benekli bir alan oluşur ve bu durum coğrafik olmayan atrofi olarak bilinir.

Yaş Tip YBMD

Koriyokapillarısten kaynaklanan koroidal neovaskülerizasyon Bruch membranını geçerek bunun kalınlaşmış iç yüzeyinde veya subretinal sahada gelişebilir. Bu yeni damarlar ve bunlara eşlik eden fibroblastlar fibrovasküler bir kompleks oluşturur ve bu da koriyokapillaris, Bruch membranı ve RPE'nin normal düzenini bozarak görme bulanıklığı, çarpık görme, mikropsi, santral skotom gibi lezyonun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkili semptomlara yol açar. Oftalmoskopik olarak gri-yeşil subretinal kabarıklık, subretinal hemoraji ve lipid KNV oluşumuna işaret eder. FFA'deki görünümüne göre KNV klasik ve gizli, olarak ikiye ayrılır. Bazen klasik ve gizli KNV birlikte olabilir.(57). Klasik, tanımlanabilir, iyi sınırlı KNV genellikle ilk olarak koroid fazında belirlenir, boya geçişinin erken fazında dantel gibi dolar, giderek floresansı artar, 1-2 dakika içinde yeni damarların sıkı endotel bağlantılarının olmaması nedeniyle sıvı subretinal alana sızar.

Bu tip KNV foveal avasküler zon (FAZ) merkezine olan uzaklığına göre 3'e ayrılır:

FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olanlar "ekstrafoveal", fovea merkezinde olanlar "subfoveal", FAZ merkeziyle 1-199 mikron mesafede bulunanlar ise "jukstafoveal" olarak adlandırılır. KNV içerdiği klasik komponentin miktarına göre de klasik, baskın klasik ve minimal klasik lezyon olarak tanımlanabilir. Baskın klasik lezyonda lezyonun klasik komponenti >%50 oranda iken minimal klasik lezyonda klasik komponent %50 oranda bulunmaktadır (57). Klasik KNV daha hızlı görme kaybına yol açar. Gizli KNV'lu bazı gözler ise diskiform skatris ve ağır görme kaybına ilerleyeceğine çok nadiren de olsa spontan geriler ve yerinde koriyoretinal atrofi gelişebilir. YBMD'ndaki PED pigment epiteli altındaki materyalin özelliklerine göre hemorajik, seröz ya da fibrovasküler olmak üzere farklılık gösterir. Seröz PED'ler, hem kuru hem de yaş YBMD'nda gelişebilir. Oftalmoskopik olarak sarı renkli, yuvarlak, oval ya da fasulye tanesi şeklinde düzgün konveks yüzeysidir. FFA'de uniform bir hiperfloresans mevcuttur ve sınırları belirgindir. Fibrovasküler

PED’lerde FFA’deki floresans, hafiftir, orta fazda lekeli bir floresans mevcuttur, geç fazda subretinal alanda boyanma veya sızma izlenir.

KNV pigment epiteli veya nörosensöriyel retina altındaki boşluğa kanayabilir. Bazen bu kanama çok masif bir hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir. FFA’de koroidal floresansı bloke eder, zamanla rengi açılır ve sarılaşır (57).

Koroidal Neovasküler Membran Semptomları

a. Erken Semptomlar

Dalgalı, çarpık görme, donuklaşma veya bulanıklaşma, okuma güçlüğü, renkli görmenin bozulması, flashing, çift görme.

b. Amsler Grid Takibinde Tespitler

Hat distorsiyonunda artma, yeni kararma veya boş spotlar, görülemeyen yeni çizgiler, düz ancak daha donuk çizgiler, boş veya kararmış spotların boyutunun artması, skotomun derinleşmesi, grileşme.

Koroidal Neovasküler Membran Belirtileri

Subretinal veya intraretinal lipid varlığı, RPE kabarıklığı, sensoryal retinanın kistik değişiklikleri, koroidal neovasküler membranın bizzat görülmesi başlıca biyomikroskopik muayene belirtileridir. Seröz retina dekolmanı en iyi görme aksından 10 derecelik bir yandan aydınlatma ile dar slit kullanılarak izlenebilir ve sıvı genellikle transparandır. Damarlar sarı-yeşil renk farklılaşması şeklinde izlenir ve pigmente halka ile çevrilidir. En iyi RPE’nin transillüminasyonu ile izlenirler. İntraretinal, subretinal veya subretinal pigment epitelyal kan görülebilir ve bazen KNV varlığını tamamen gizleyecek kadar yoğun olabilir.

Neovasküler Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonun Anjiyografik Özellikleri

Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının Bruch membranını geçerek nörosensöriyel retina altında ve içersinde gelişmesi olarak tanımlanan KNV biyomikroskopik muayene ile tespit edilebilse de, neovaskülerizasyonun kapiller ağının net olarak ortaya konması FFA ile daha iyi sağlanabilir. Fundus fotoğraflanması MPS grubu tarafından standardize edilmiştir (67,68).

Bu standartlara göre :

1.Yeşil (monokromatik) filtre kullanılarak makülanın siyah-beyaz fotoğrafı alınmalıdır.

2.Flöresein boya geçişi esnasında; en az biri stereo olmak üzere hızlı maküla fotoğrafı çekilmelidir.

3.Boya enjeksiyonundan 30, 40, 60, 90, 120 ve 180 sn sonra stereo fotoğraflar çekilmelidir.

4.Boya enjeksiyonundan 5 ve 10 dakikada sonra geç dönem stereo fotoğraflar çekilmelidir.

5.Makülanın stereoskopik renkli fundus fotoğrafı çekilmelidir.

KNV flöresein anjiyografide birçok farklı şekilde görülebilir.

Klasik Koroidal Neovasküler Membran

KNV'nun histolojik olarak gösterildiği ilk anjiyografik tiptir. Belirgin KNV Bruch membranındaki bir çatlaktan koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu , anjiyogramın erken fazında, sınırları son derece iyi belirlenen, komşu dokulardan ayırt edilebilen parlak hiperfloresans veren ve giderek flöresein sızması sonucu geç göllenme tarzında çevresindeki subsensoryal retinal alanı sızıntı ile dolduran durumdur. YBMD'lerin %12'si yaş tiptedir ve bunların %13'ü klasik KNV özellikleri gösterir (69).

Gizli Koroidal Neovasküler Membran

Klasik dışı tüm görünümleri kapsayan subretinal pigment epitel lezyonudur. Beraberinde eksudatif veya hemorajik belirtiler olması üzerindeki pigment epitelinin veya damarsal etkisiyle değişik görüntüler sergiler (70). FFA'de flöresein göllenmesinin kesin odağı net olarak izlenmeyebilir.

Pigment Epitel Dekolmanı

a.Fibrovasküler Pigment Epitel Dekolmanı

Düzensiz kabarıklık şeklindedir. Bu lezyonlarda boyanın verilmesinden 30-60 sn sonra flöresein granüler tarzda belirir, 90-120 sn boyunca giderek artar, ancak hiçbir zaman klasik KNV'nun parlaklığına ulaşamaz. Sınırları belirgin veya belirsiz olabilir. Geç fazda fibrovasküler PED'ler boyanır veya sensöryal retina altına sızar.

b.Kaynağı Belirsiz Geç Faz Hiperfloresans

Flöresein anjiyografinin geç fazında, RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli bir hiperfloresans şeklindedir. Flöresein boyasının verilmesinden 2-5 dakika sonra belirginleşir ve sensöryel retina altındaki boşlukta boya göllenmesine neden olur.

İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi (ICG)

FFA'de izlenen klasik KNV'larda İCG'de benzer bir hiperfloresans paternine sahiptir ancak yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir. Birbirinden farklı özellikleri nedeniyle FFA ve İCG anjiyografi çeşitli koryoretinal hastalıklarda ve özellikle YBMD'nda birbirlerini tamalayan tanı yöntemleridir. İCG anjiyografisinin FFA'sine bir üstünlüğü retina altı kanamanın varlığında da anormal damarları gösterebilmesidir.

Optikal Koherans Tomografi (OKT)

Retinal yapıları değerlendirmede 10 µm luk longitudinal rezolüsyonu ile duyarlı bir yöntemdir. OKT vitreus hemorajisi, kondansasyonu, lens opsiteleleri gibi ortam opsiteleleri ile kısıtlanmaktadır. Yumuşak drusen, coğrafik atrofi, nörosensöryel retina dekolmanı, RPE dekolmanı , RPE yırtığı, hemorajik PED, klasik KNM, fibrovasküler PED, okkült KNM bulgularını gösterir (71).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisi

Kuru tip YMBD tedavisinde halihazırda bazı vitamin preparatlarını önermek dışında elimizde aktif bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Yaş tip YMBD'nda ise durum farklıdır. Lazer fotokoagülasyon, radyoterapi, transpupiller termoterapi, çeşitli sistemik ilaçlar, vitreoretinal cerrahi yöntemleri, perioküler-intravitreal enjeksiyonlar ve fotodinamik tedavi gibi birçok tedavi yöntemi uygulanabilmektedir.

Lazer fotokoagülasyon

Yaş tip YMBD tedavisinde ise lazer fotokoagülasyon tedavisi çok sayıda randomize klinik çalışmayla etkinliği gösterilmiş bir metoddur.

Fotodinamik tedavi

FDT toksik olmayan, ışığa duyarlı bir maddenin (vertoporfirin) ışık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştürmesi ve bu enerjinin hedef dokuya nakledilmesi sonucunda dokuda oluşan değişikliklerin tedavi edici amaçla kullanılmasıdır. Artık yerini kombine tedavi ve monoterapi uygulamaları almaktadır.

Kombine tedavi

FDT ve intravitreal steroidlerin birlikte kullanılmasının görsel sonuçlara katkıda bulunacağı düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda daha az uygulamayla görme keskinliğinde stabilizasyon sağlanmış, çok az olguda da görme keskinliğinde artış bildirilmiştir. FDT psödotakik hastalarda iyi bir alternatiftir. FDT+antiVEGF kombinasyonları (pegaptanip sodyum, bevacizumab, ranibizumab) yeniden tedavi sıklığını azaltırken uzun etkili bir sinerjistik etki potansiyeline sahiptir. Ranibizumab spesifik olması nedeniyle en çok tercih edilen ilaç konumundadır.

Makula Translokasyonu

Submaküler cerrahi

Radyasyon Tedavisi

Transpupiller Termoterapi

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI ETYOPATOGENEZİ

Santral retinal ven tıkanıklığında (SRVT) kesin patogenezi hala bilinmemekle beraber obstrüksiyonun lamina kribroza seviyesinde veya posteriorundaki bir trombüs sonucu olduğuna inanılmaktadır. Komşuluğundaki santral retina arterinde meydana gelen arteriosklerozun yol açtığı türbülant akım ve sonrasında endotel hasarı da suçlanmıştır. Gren ve arkadaşları (58) 29 gözünü histopatolojik olarak değerlendirdiği çalışmalarında lamina kribrozadan geçmekte olan venin dar segmentinde türbülant bir akım meydana geldiğini ve akımın venin retrolaminar kısmında hasara neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu hasarlı kısımda meydana gelen platelet agregasyonunun da lamina kribrozada bir trombüs oluşturduğunu bildirmişlerdir. Alternatif bir teoride santral retina veninde görülen trombozun muhtelif primer lezyonları müteakip bir son evre fenomeni olduğudur. Bu lezyonlar, oklüzyf veya inflamatuvar optik disk veya orbita problemleri, lamina kribrozada yapısal anomaliler veya hemodinamik değişikliklerdir (59). Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve antitrombin III seviyeleri yanında diğer çalışmalar yüksek hematokrit düzeyi ve homosistein düzeyi, artmış kan viskozitesi, lupus antikoagülanı veya diğer antifosfolipid varlığı ve aktive protein C eksikliği ile retina venöz hastalığı arasında ilişki saptanmıştır. Bu hematolojik faktörlerin tek başına SRVT'ni uyardığı ya da sadece bir kofaktör olarak mı yer aldıkları bilinmemektedir (60,61).

Kan akımındaki değişikliklerin arter ven çaprazlaşma yerinde duvar hasarına ve endotel proliferasyonuna neden olduğu belirtilmektedir (58). Arter-ven çaprazlaşmalarının üst temporal bölgede sık olmasından dolayı bu bölgede tıkanıklıklar sık görülür. SRVT olgularında primer açık açılı glokom izafi olarak sıktır. Glokom hikayesi olan hastalarda SRVT sıklığı olmayanlara göre, muhtemelen intraoküler basıncın lamina kribrozaya etkilerine bağlı olarak 5 kat daha fazladır (59). Papilödem, subdural serebral hemoraji ve optik sinir hemorajisi gibi lokal faktörler de SRVT'na neden olabilir. Tüm bu faktörler vene bası yaparak akımın türbülansı değiştirerek endotelial hasara yol açar ve süreç trombozisle sonuçlanır (58). Bugüne kadar sistemik ve oküler olarak iki grupta incelenmek üzere SRVT'na neden olabilecek birçok risk faktörü tanımlanmıştır (62,63).

1.Sistemik

- Hipertansiyon
- Diyabet
- Ateroskleroz
- Hematolojik faktörler
- İnflamatuvar nedenler
- Gebelik
- Oral kontraseptif kullanımı

2. Oküler

- Göz içi basıncı artışı
- Hipermetropi
- Optik disk patolojileri

-Travma

Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Sınıflandırması

SRVT farklı prognoz ve tedavi yönetimleri içermek üzere 2 grupta sınıflandırılabilir.

- 1.Non-iskemik tip ya da venöz staz retinopatisi
2. İskemik tip ya da hemorajik retinopati

Noniskemik tip, daha selim seyirlidir. Major komplikasyonu kistoid maküler ödeme sekonder gelişen kalıcı santral skotom sıklıdır. Bu tipte gelişen neovaskülerizasyonun prognozu kötü değildir. İskemik tip ise körlüğe neden olabilen ciddi bir hastalıktır. Major komplikasyonu ön segment neovaskülerizasyonunun neden olduğu neovasküler glokomdur.

Non-İskemik Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

SRVT vakalarının yaklaşık %75'inden sorumludur. Hastalarda hafif bir retina iskemisine işaret edecek şekilde Marcus-Gunn pupillası gözlenir. Santral venin tüm dallarında hafif derecede kıvrımlanma artışı ve dilatasyon gözlenir. Her dört kadranda dağılmış durumda ve en çok periferde yer alacak şekilde hafiften orta dereceye kadar değişen hemorajiler saptanmıştır. Yumuşak eksüda spotlar görülse de az sayıdadır. Hafif ya da orta derecede optik disk ödemi ve maküler ödem yaygındır (64).

İskemik Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

Non-iskemik SRVT'na göre daha az yaygındır. Hastalığın ortaya çıkışı görme keskinliğinde genellikle 6/60'ın altına düşen ve sıklıkla parmak sayma ya da daha alt seviyelere de inebilen büyük bir azalmayla birlikte olur. Marcus-Gunn pupillası belirgindir. Retinal venlerde bariz bir kıvrımlanma artışı ve şişme gözlenir. Hem periferik hem de arka kutbu içine alacak şekilde yaygın retina hemorajileri yer alır. Yumuşak eksüdalar mevcut olabilir. Ağır optik disk ödemi ve hiperemisi bulunabilir (64).

Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Komplikasyonlar

Non-iskemik SRVT'da uzun dönemde körlüğe götürücü semptomlar oldukça azdır. Non-iskemik tipte major komplikasyon kronik maküler ödemdir. Kronik maküler ödem, uzun dönemde kalıcı santral skotoma neden olan kistoid maküler dejenerasyona yol açar. Periferik görme alanı normal olarak kalır. Yaklaşık %12 vakada non-iskemik SRVT 18 ayda iskemik forma dönüşür. Dönüşüm yaşlılarda gençlere oranla daha fazladır (65). İskemik SRVT'nda birçok ciddi komplikasyon görülebilmektedir. Bunlar içerisinde en önemli komplikasyon neovasküler oküler neovaskülerizasyon ve buna bağlı olarak gelişen neovasküler glokomdur. Hastalarda neovasküler membranların oluşması ve bunların vitreus tarafından traksiyonu sonrasında subretinal, retinal ve epiretinal membran, pigment proliferasyonu, seröz maküla dekolmanı hastalarda gelişmesi muhtemel diğer komplikasyonlar olarak sayılabilir (16,17).

Retinal Ven Tıkanıklığı Tanısı

Fundus Bulguları

SRVT tanısında ve hastalığın tipinin belirlenmesinde kullanılan en eski yöntemlerden birisidir. İskemik SRVT; yaygın retina kanamaları, retina venöz dolgunluğu ve tortiyosite, ham pamuk lekeleri, maküla ödemi, optik disk ödemi ile karakterizedir. Retina ven dal tıkanıklığı; retinal hemorajiler, tortiyosite artışı mevcuttur.

Fundus Flöresein Anjiyografi

Non-iskemik SRVT'nda, FFA'de yüzeysel retinal kanamaların retinal ve koroidal floresansın engellediği görülecektir. Ayrıca venlerde dolmada ve boşalmada gecikme gözlenir. Venler genişlemiştir, tortiyosite kazanmış yer yer de bozulmuştur. Geç fazda önemli derecede ven duvarlarının boyandığı ve çevreleyen retinanın boyadan temizlendiği gözlemlenir. İskemik tipte ise yukarıdakilere ek olarak kapiller kapanmanın yoğun olduğu alanlar izlenir (72).

Retinal Ven Tıkanıklığı Tedavisi

Intravitreal steroidlerin diyabet, SRVT'na bağlı maküla ödemi üzerine olan olumlu etkilerinden sonra ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde de kullanılmıştır (76). Eğer tüm non-perfüze ven dal oklüzyonları tedavi edilirse hastalar boş yere tedavi edilmiş olur.(tablo 2, tablo 3)

Tablo 2. Santral retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda tedavi kılavuzu

Kanıtlanmış etkin bir tedavisi yoktur.
Neovaskülerizasyon varsa panretinal fotokoagülasyon
Yüksekse göz içi basıncını düşür
Altta yatan medikal durumları tedavi et
Maküla ödemi genellikle grid lazere cevap vermez
İVTA enjeksiyonu

Tablo 3. Retina ven dal tıkanıklığı ve maküla ödemi için tedavi kılavuzu

Görme keskinliği 20/40 veya altında ise;
Görme azlığı ödeme bağlı ise ve 3 ayda spontan düzelmediyse grid lazer
Kistoid maküla ödeminde İVTA enjeksiyonu

İNTRAVİTREAL UYGULANAN İLAÇLAR

İntravitreal Kortikosteroid Uygulanımı (77,78)

Intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), PDR, proliferatif vitreoretinopati gibi intraoküler fibrovasküler proliferasyonlarda, üveitte, koroidal neovaskülerizasyonlarda, hipotonide, retinal vasküler oklüzif hastalıklara bağlı maküla ödeminde, psödofovakik kistoid maküla ödeminde, idiopatik juxtafoveal telenjektaziye bağlı maküla ödemi tedavisinde ve neovasküler glokomda kullanılmıştır (11-12). Diffüz diyabetik maküla ödeminde de kullanılmış ve oldukça iyi sonuçlar bildirilmiştir (13,14).

Intravitreal steroidler 3 yolla maküla ödemi üzerinde etkilidir bunlar;

1. VEGF inhibisyonu,
2. Antienflamatuar etki,
3. Endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını iyileştirmez.

Hala güncel olarak uygulanan 3 tip steroid mevcuttur.

- a) İntravitreal triamsinolon asetonid
- b) Fluosinolon implant
- c) Biodegradabl deksametazon

a) İntravitreal Triamsinolon Asetonid Uygulanması; Steroidlerin sistemik kullanımı ile ağır ve ciddi sistemik komplikasyonların oluşabilmesi, lokal uygulama seçeneklerinin araştırılmasına yol açmıştır.

McQueen ve arkadaşları (79), tavşanlarda 1 mg olarak intravitreal uygulanan triamsinolonun klinik muayenede, ERG' de ve elektron mikroskopik incelemede bir toksisite oluşturmadığını göstermişlerdir. Martidis ve arkadaşları en az 2 kez lazer tedavisi uygulanmasına rağmen başarı elde edilememiş 16 maküla ödemli diyabetik olguya 4 mg intravitreal triamsinolon enjekte etmiş ve OKT'de 1. ayda %55, 3. ayda %57.5 ve 6. ayda %38 maküla kalınlığında azalma belirlemişlerdir (80). Görme keskinliği ise 1. Ayda 2.4 Snellen sırası, 3. ayda 2.4 Snellen sırası ve 6. ayda ise 1.3 Snellen sırası artmıştır.

Martidis ve arkadaşları ayrıca hastaların 26 gözüne 25 mg intravitreal triamsinolon enjeksiyonu yapmıştır, bu gözlerin 8'i psödofovakik olup, 9'u da daha önce grid lazer ile tedavi edilmiştir. Bir aydan uzun süreli takibi olan 21 gözün 17'sinde (%81) görme artışı saptamışlardır. Ancak bu çalışmada 6 ay ve daha uzun takibi olan hasta sayısı sadece 7'dir. Her ne kadar, diyabetik maküla ödeminde intravitreal triamsinolonun başarılı olduğu izlenimi genel kanı olarak mevcutsa da, altın standart olarak kabul edilen lazer uygulamasına olan üstünlüğü randomize çalışmalarda şu ana kadar ortaya konulamamıştır. Ayrıca uygulama dozunun etkinlik süresi, tekrar ne zaman yapılması gerektiği belirsizdir. Halen 2 mg ve 4 mg'ı karşılaştıran Intravitreal Steroid Injection Study (ISIS) sürmektedir.

Intravitreal triamsinolon uygulamasının sık komplikasyonları şunlardır:

1-Glokom: 75 gözlük bir seride Jonas ve ark 25 mg'lık uygulamada olguların %52'sinde 21 mmHg'nın üzerinde oküler hipertansiyon saptamışlardır (81). GİB, iki ayda pik yapmakta olup grupta ortalama artış 8.3 mmHg'dir. Bu çalışmada 1 göze trabekülektomi yapılması gereksinimi doğmuştur. İlk enjeksiyonda GİB yükselmişse, tekrar yapılan enjeksiyonda GİB yine yükselir. Bir diğer çalışmada ise 4 mg'lık uygulama ile 12. haftada 43 gözün 12' sinde (%28) GİB ortalama 10mmHg yükselmiştir (82).

2-Endoftalmi 3 şekilde izlenmektedir (83);

a- Kültür (+) endoftalmi

b- Kültür (-) endoftalmi

c- Psödoendoftalmi

Kültür(+) endoftalmi, enjeksiyondan sonraki ilk 14 gün içinde görülmektedir. İnsidans %0.23 (440 gözde, 1 göz)(91) ve %0.87 (922 gözde 8 göz) (85) olarak bildirilmiştir. Nonenfeksiyöz endoftalmi ise %1.6-6.7 arasında bildirilmiştir(84,86). Genellikle kültür (+) endoftalmiye göre daha erken (2-7 gün) görülür. İlacın taşıyıcısı olan benzil alkolden şüphelenilmektedir. Ancak triamsinolon asetonidin milipor filtreden geçirilmesi benzil alkolü süzmek için yeterli değildir. Rodriguez -Coleman ve ark yaptığı bir çalışmada ticari üründe %0.99 oranında olan benzil alkolün, ilacın muhtelif filtrelerden geçirilmesiyle %3.6-4.3'e kadar yükseldiği gösterilmiştir(87). Bunun nedeni benzil alkolün lipofilik ortamı sevmesinden dolayı triamsinolon kristallerine yapışmasıdır.

3-Travmatik katarakt ve varolan kataraktın ilerlemesi

4-Retinal yırtık

5-İntravitreal Hemoraji

6-Psödohipopiyon: İVTA'nın ön kamaraya geçişi sonucu görülen komplikasyondur. Daha sık psödo fak, afak ve periferik iridektomi olan ve fakik gözlerde görülür. Enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır.

7-Steril Vitrit: Vitrit ve hipopiyonla seyreden, bakteri içermeyen inflamatuvar olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yaklaşık %0.87 dir.

b) İntravitreal Fluocinolone Acetonid Uygulanması; Fluocinolone Acetonid (COS Retisert - Bausch and Lomb) implantı rezervuar niteliğindedir(88). Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. 197 diyabetik maküla ödemi olan hastada multisentrik çalışma yapılmıştır (89). Olgular 2:1 oranında tedavi kontrol grupları arasında ayrılmıştır. Tedavi grubuna 0.5 mg'lık implant yerleştirilmiştir. 12. takip ayında, hasta grubunda %68.7, kontrol grubunda ise %27.5 oranında maküla kalınlaşmasında azalma saptanmıştı, buna karşın ilaç grubunda %43 katarakt, %8.7 glokom saptanmıştır.

c) İntravitreal Biodegradbl Deksametazon; Biodegradbl deksametazon (Posurdex-Oculex DDS) 700 µg olarak uygulanmaktadır (90). Lazer uygulanmasına rağmen maküla ödemi sebat eden 165 hastaya 700 veya 350 µg'lık biodegradbl deksametazon intravitreal olarak tatbik edilmiştir (91). 700 µg'lık

uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren floresein kaçığında azalma ve maküla kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde yakın gelecekte oral ajanların veya intravitreal uygulanan ajanların önemli bir rol oynayabileceği, sonuçlanan veya süregelen çalışmalardan anlaşılmaktadır.

Bevasizumab

Bevasizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplalarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. İntravitreal uygulandığında yarılanma ömrü 20 saattir. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotelial hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasının inhibe eder. Bevasizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiyojenik ajandır (92-94).

Son yıllarda bevasizumab ilk olarak YBMD'li olgularda KNV'yi geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (95- 97). Sistemik bevasizumab uygulanan YBMD'li olgularda 12 haftalık takip süresince görmede artış ve maküla kalınlığında azalma saptanmıştır (105). Bevasizumab'ın molekül ağırlığı 150 kDa olduğundan iç limitan membrandan retinaya, retina altı boşluğa ve retina pigment epiteline geçmesinde sorun olacağı düşünülmüştür. Fakat yaş tip YBMD'li bir olgunun intravitreal bevasizumab kullanımına cevap vermesinden sonra intravitreal kullanımı artmıştır (95). İntravitreal bevasizumab'ın retinal toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada tavşan gözlerine 2.5mg/0.1 mL bevasizumab uygulanmıştır (106). Yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda bevasizumab'ın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada YBMD'li 9 olguya intravitreal bevasizumab injeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda maküla fonksiyonunda iyileşme görülmüş ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi gözlenmemiştir (107). Bu çalışmalar ışığı altında eksudatif YBMD, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemi, psödo fakik kistoid maküla ödemi, neovasküler glom gibi patogenezinde VEGF'nin sorumlu olduğu hastalıkların tedavisinde intravitreal bevasizumab etkinliği araştırılmaya başlanmıştır.

Santral retinal ven tıkanıklıklarında iskeminin VEGF salgısını arttırdığı düşünülmektedir. Buna yönelik yapılan çalışmalarda intravitreal bevasizumab ile tedavi edilen santral retinal ven tıkanıklığı olgularında anatomik ve fonksiyonel iyileşme, maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gösterilmiştir (98-103).

Retina ven dal tıkanıklığında görme kaybına neden olan maküla ödeminde vasküler geçirgenliği artıran VEGF'ye bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ven dal tıkanıklığında yeni bir tedavi stratejisi olarak intravitreal bevasizumab araştırılmaya başlanmıştır. İntravitreal bevasizumab ile tedavi edilen ven dal tıkanıklığı olgularında maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gözlenmiştir (102-104,110).

Literatürde bevasizumab ile ilişkili sistemik yan etkiler olarak gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, diare, halsizlik, lökosit sayısında azalma şeklinde sıralanmaktadır(92,108,109). İntravenöz kullanımda bu yan etkilerden söz edilmesine rağmen, vitreus içine 1.0 mg bevasizumab enjekte edildiğinde sistemik bevasizumab düzeylerinin herhangi bir ciddi istenmeyen olaya yol açmaya yetecek kadar olması olası görünmemektedir. Oküler yan etkileri konusunda yeterli bir çalışma yoktur. Üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, maküler iskeminin artması sözü edilen yan etkilerden birkaçıdır. Retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler problemler ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işlemi ile ilgili bulunmuştur.

Ranibizumab

Ranibizumab 2006 yılında tüm neovasküler YBMD lezyonları için FDA onayı almış humanize rekombinant antikor parçasıdır ve tüm VEGFA izoformlarını inhibe etmektedir. Ranibizumab 48 kilodalton ağırlığındadır ve yarı ömrü 4 saattir (27). Teorik olarak intravitreal enjeksiyondan sonra ranibizumabın retinaya bevasizumabdan daha iyi penetre olduğu düşünülmektedir. Ranibizumabın VEGF bağlama afinitesi bevasizumabdan daha yüksek olmakla beraber bevacizumab 2 kat fazla VEGF bağlayabilmektedir (112, 113, 26, 27). Ancak iki ilaç arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkların kliniğe yansımaları tam olarak bilinmemektedir. Faz 1-2 klinik çalışmalarında, ranibizumabın güvenilir ve aktif olduğunun gösterilmesi üzerine neovasküler YBMD’de tedavisinde kullanımı ile ilgili iki büyük faz 3 çalışması yapılmış olup bunlar MARINA ve ANCHOR çalışmalarıdır.

MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışması, çok merkezli, 2 yıllık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olup, minimal klasik veya gizli lezyonları olan hastalar 24 aylık 0.3mg veya 0.5mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu veya plasebo tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. 24 ay boyunca ayda bir enjeksiyon şeklinde uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisinin, sadece ciddi görme kaybını önlemekle kalmayıp, görme keskinliğinde başlangıç görme keskinliği, lezyon boyutu ve tipinden bağımsız olarak kazanç sağladığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre ranibizumab tedavisi, pegaptanib tedavisine göre görme kazancı sağlama konusunda daha üstün görünmektedir (114).

Baskın klasik lezyonların tedavisinde kullanım için FDA onayı almış FDT ile aynı tip lezyonlarda ranibizumabın etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yapılan ANCHOR (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in Age-Related Macular Degeneration) çalışması da çok merkezli, çift kör bir çalışma olup, 1 yıllık sonuçlarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun hem görme keskinliğinde artış hem de lezyon boyutları ve sızıntısında azalma açısından FDT’ye üstün olduğu gösterilmiştir (111).

Bu çalışmaların sonucunda, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yan etki açısından güvenli bulunmakla birlikte, intraoküler enflamasyon sıklığı dikkat çekicidir. 0.5mg dozda daha belirgin olmak üzere, her iki dozda da iridosiklit, vitritis ve üveit gibi yan etkiler %10-15 oranında ortaya çıkmaktadır (111).



GEREÇ-YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya şubat 2011-mayıs 2011 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz kliniğine çeşitli retinal patolojiler (diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, koroidal neovaskülerizasyon vs.) nedeniyle başvuran ve sonrasında intravitreal enjeksiyon yapılan hastalar alınmıştır.

Çalışmaya 60 hastanın 60 gözü dahil edildi. Yirmi hastaya intravitreal bevasizumab (grup 1), 20 hastaya intravitreal ranibizumab (grup 2) ve 20 hastaya da intravitreal triamsinolon asetonid(grup 3) uygulandı. Olgular enjeksiyon öncesinde, enjeksiyon uygulandıktan sonra 1. Günde, 1. haftada, 1. ve 3. aylarda değerlendirildi. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikrobik muayene bulguları, göz tansiyonları, dilate göz dibi bulguları kaydedildi. Preoperatif dönemde hastaların her birinin renkli fundus fotoğrafları ve fundus anjiyografileri çekildi. Ayrıca hastalar sistemik hastalıklar yönünden sorgulandı (diyabetes mellitus, hipertansiyon vs).

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- 1-Çalışma öncesinde dış merkezde intravitreal tedavi uygulanmış olması
- 2-Çalışma gözünde kontrol altında olmayan oküler hipertansiyon ya da glokom
- 3- Floresein, triamsinolon, ranibizumab ve bevacizumab alerjisi mevcudiyeti
- 4-Takibi zorlaştıran medikal problemlerin olması (felç, ciddi MI, terminal dönem kanser)
- 5-İdrarda gebelik testi pozitifliği, emziren bayan
- 6-Şiddetli kalp hastalığına ilişkin öykü ya da kanıt; anstabil anjin, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü öyküsü

Fundus floresein anjiyografi: Antekübital venden, intravenöz olarak 3 cc %20 lik sodyum floresein verilmesini takiben koroid fazı, erken-orta ve geç dönemi i çerecek görüntüler alınarak uygulandı.

Intravitreal ilaç uygulaması: Pupilla dilatasyonunu takiben ameliyathane şartlarında hastaya topikal anestetik (propacain) damlatıldı. Hastaların kirpik, göz kapakları ve çevre dokular %10'luk povidon-iyodin ile boyandı. Sonrasında göz deliklişi ile örtülen her göz %5'lik povidon-iyodin ile ikişer dakika aralıklarla iki kez yıkandı. Kapaklar kapak ekartörü ile ekarte edildi sonrasında katarakt cerrahisi geçirmemiş olan hastalarda limbusun 4 mm gerisinden, katarakt cerrahisi geçiren hastalarda limbusun 3,5 mm gerisinden alt temporal kadrandan vitreusa intravitreal Triamsinolon asetonid 4mg/0,1 ml (Sinakort-A 40mg/ml, İ.E Ulagay) veya Ranibizumab 0,5 mg /0,05 ml (Lucentis, Novartis, Genentech, San Francisco, CA) veya Bevasizumab 1,25mg/0,05 ml (Altuzan/Avastin, Roche, Genentech, San Francisco, CA) enjekte edildi. İşlem sonrası göz antibiyotikli damlayla (tobramisin) kapatıldı. Hastalar ertesini gün kontrole çağrıldı. Kontrolleri yapılan hastalara topikal antibiyotik damlalarını günde 4 kez bir hafta boyunca damlatmaları söylendi. Takipte ise hastalar 1. haftada, 1. ve 3. aylarda çağrıldı. En

iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikroskobik muayene bulguları, göz içi basınçları ve göz dibi bulguları kaydedildi. Takiplerden her hangi birinde göz içi basıncı (GİB) 21 mmHg üzerinde olan hastalara medikal tedavi başlandı.

BULGULAR

Çalışmaya grup 1'den 20, grup 2'den 20 ve grup 3'den 20 olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması grup 1'de $66,60 \pm 12,16$ (38-64 yaş), grup 2'de $69,80 \pm 7,70$ (55-82 yaş), grup 3'de $63,05 \pm 9,60$ (40-80 yaş) olup 3 grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). 3 grup arasında cinsiyet bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4 – Gruplara göre cinsiyet

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
cinsiyet								
erkek	11	55,0	9	45,0	8	40,0	0,938	0,626
kadın	9	45,0	11	55,0	12	60,0		

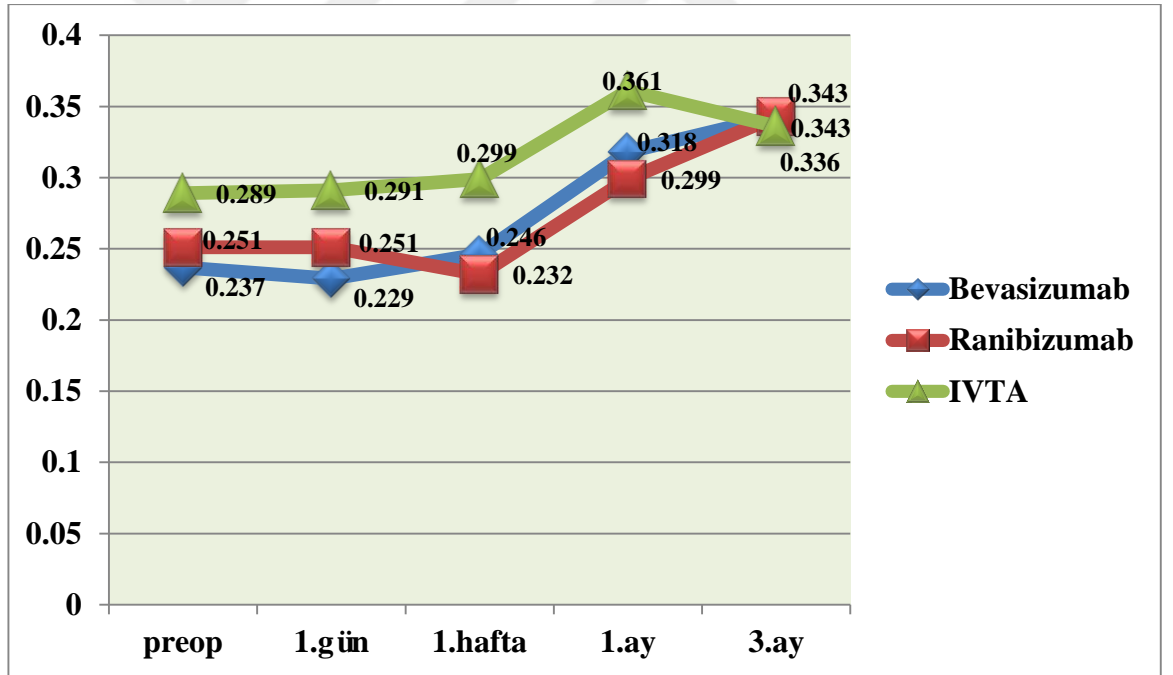
Grup 1 hastalarının 13'üne koroidal neovasküler membran (KNVM), 4'üne maküler ödemin eşlik ettiği retinal ven dal tıkanıklığı, 1'ine maküler ödemin eşlik ettiği santral retinal ven tıkanıklığı ve 2'sine diyabetik maküler ödem nedeniyle intravitreal bevasizumab uygulanmıştır. Grup 2 hastalarının tamamına KNVM nedeniyle intravitreal ranibizumab uygulanmıştır. Grup 3 hastalarının 17'sine diyabetik maküler ödem, 3'üne ise maküler ödemin eşlik ettiği ven dal tıkanıklığı nedeniyle intravitreal triamsinolon (IVTA) enjeksiyonu yapılmıştır. Tüm hastaların preoperatif, enjeksiyondan 1 gün, 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra Snellen eşeli ile alınmış görme keskinlikleri (GK) ve göz içi basınçları kaydedildi.

Üç grup arasında preop GK, 1.gün GK, 1.hafta GK, 1.ay GK, 3.ay GK ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Grup 1 ve grup 3' de zamanla görme keskinliğinde anlamlı artış olduğu ancak grup 2' de ise anlamlı değişiklik olmadığı saptandı. (Tablo 5 ve Şekil 3).

Tablo 5 – Gruplara göre görme keskinliği

	Grup 1			Grup 2			Grup 3			p
	ort	ss	median	ort	ss	median	ort	ss	median	
GK preop	0,237	0,213	0,200	0,251	0,231	0,200	0,289	0,239	0,200	0,822
GK 1.gün	0,229	0,217	0,150	0,251	0,231	0,200	0,291	0,236	0,200	0,689
GK 1.hafta	0,246	0,221	0,200	0,232	0,207	0,200	0,299	0,233	0,250	0,592
GK 1.ay	0,318	0,274	0,200	0,299	0,211	0,300	0,361	0,208	0,400	0,532
GK 3.ay	0,343	0,309	0,200	0,343	0,223	0,400	0,336	0,234	0,350	0,916
p	0,0001**			0,060			0,031*			

*p<0,05 **p<0,001



Şekil 3 – Gruplara göre görme keskinliği ortalama değerler

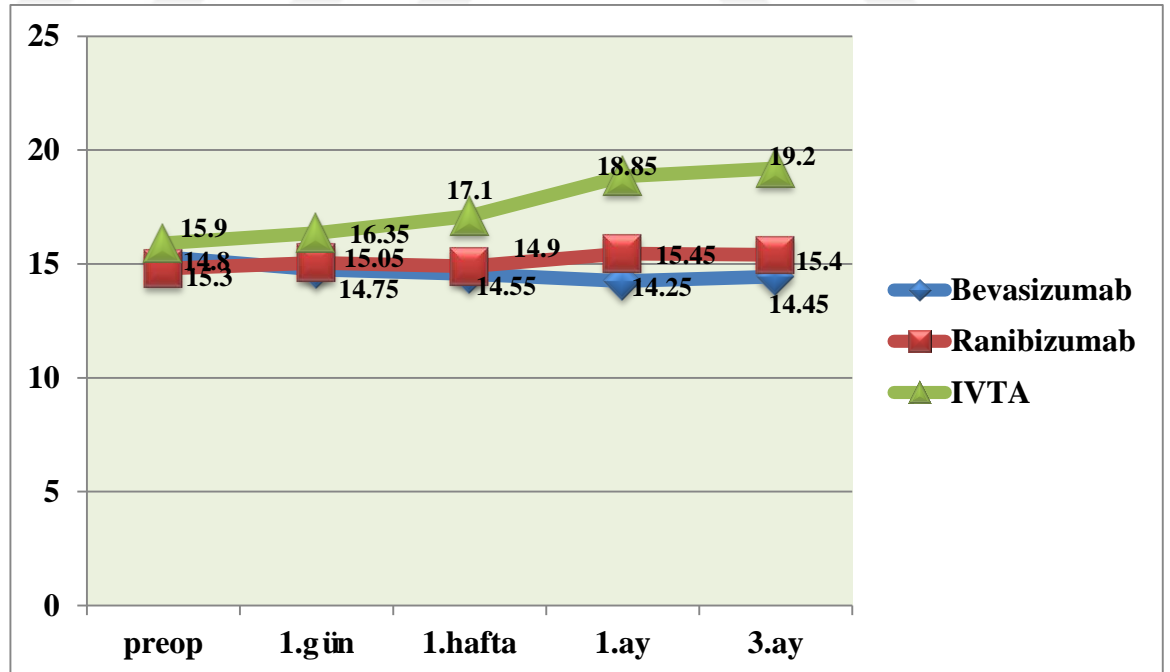
Üç grup arasında GİB preop, 1.gün, 1.hafta değerleri bakımından anlamlı farklılık saptanmazken grup 3’de grup 1’e göre 1.ay GİB ortalaması ve 3.ay GİB ortalaması anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,01). Grup 2 ile grup 3 arasında ve grup 2 ile grup 3 arasında GİB ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05). Göz içi basıncın zamana göre

değişiminde sadece grup 3’de anlamlı farklılık bulundu. Grup 3’de göz içi basınçta zamanla anlamlı olarak artış olduğu saptandı; diğer 2 grupta göz içi basıncındaki değişiklik anlamlı bulunmadı (Tablo 6 ve Şekil 4).

Tablo 6 – Gruplara göre göz içi basıncı

	Grup 1			Grup 2			Grup 3			p
	ort	ss	median	ort	ss	median	ort	ss	median	
GIB preop	15,30	3,21	16,00	14,80	1,70	14,00	15,90	2,92	16,00	0,433
GIB 1.gün	14,75	3,70	14,00	15,05	1,64	15,00	16,35	2,93	16,00	0,225
GIB 1.hafta	14,55	3,66	14,50	14,90	2,20	15,00	17,10	3,34	16,50	0,058
GIB 1.ay	14,25	3,42	14,50	15,45	2,84	16,00	18,85	4,67	17,50	0,003*
GIB 3.ay	14,45	3,44	14,50	15,40	2,72	15,50	19,20	5,17	18,50	0,005*
p	0,547			0,502			0,0001**			

*p<0,01 **p<0,001



Şekil 4 – Gruplara göre göz içi basıncı ortalama değerler

Grupların kendi içerisinde görme keskinliğinin birbirleri ile ilişkisine bakıldığında grup 1’de a preop GK, 1.gün GK, 1.hafta GK ile 3.ay GK arasında ve 1.gün GK, 1.hafta GK ile 1.ay GK arasında anlamlı değişiklik olduğu saptandı. Diğer 2 grupta görme keskinliği için ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 7).

Tablo 7 – Gruplara göre görme keskinliği karşılaştırmaları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
GK preop – GK 1.gün	0,180	1,000	0,317
GK preop – GK 1.hafta	0,528	0,089	0,180
GK preop – GK 1.ay	0,020	0,290	0,083
GK preop – GK 3.ay	0,007*	0,059	0,260
GK 1.gün – GK 1.hafta	0,068	0,089	0,180
GK 1.gün – GK 1.ay	0,008*	0,290	0,083
GK 1.gün – GK 3.ay	0,001*	0,059	0,260
GK 1.hafta – GK 1.ay	0,009*	0,042	0,118
GK 1.hafta – GK 3.ay	0,002*	0,012	0,322
GK 1.ay – GK 3.ay	0,254	0,062	0,221

*p<0,01

Göz içi basınç için ikili karşılaştırmalar yapıldığında grup 3’de preop ile 1.ay, preop ile 3.ay, 1.gün ile 1.ay, 1.hafta ile 1.ay arasında anlamlı değişiklik tespit edilirken diğer 2 grupta ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo8).

Tablo 8 – Gruplara göre göz içi basıncı karşılaştırmaları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
GİB preop – GİB 1.gün	0,537	0,284	0,080
GİB preop – GİB 1.hafta	0,109	0,872	0,012
GİB preop – GİB 1.ay	0,044	0,287	0,001*
GİB preop – GİB 3.ay	0,096	0,302	0,008*
GİB 1.gün – GİB 1.hafta	0,582	0,261	0,022
GİB 1.gün – GİB 1.ay	0,275	0,485	0,005*
GİB 1.gün – GİB 3.ay	0,357	0,362	0,024
GİB 1.hafta – GİB 1.ay	0,502	0,085	0,005*
GİB 1.hafta – GİB 3.ay	0,700	0,250	0,091
GİB 1.ay – GİB 3.ay	0,346	0,656	0,686

*p<0,01

Grup 1 ve grup 2 hastalarının GİB seviyesi hiçbir zaman 21 mmHg'nin üzerine çıkmamış ve tedaviye gereksinimleri olmamıştır.

Grup 3 hastalarının 7'sin takip süresinde GİB 21mmHg'nin üzerinde seyretmiştir.Üç hastaya dorzolamid+timolol maleat kombinasyonlu ilaç başlanmış ve bu ilaçla hastaların GİB'leri kontrol altına alınmıştır.Dört hastada ise dorzolamid+timolol maleatla hastaların GİB'inde yeterince düşüş olmamış ve hastalara bromonidine tartrat ikinci bir ilaç olarak başlanmıştır.Bu ilaçla hastaların GİB'leri kontrol altına alınmıştır.

Medikal tedavi ile tüm GİB' ler kontrol altına alındı, hiçbir hastaya trabekülektomi uygulanmadı.

Grup 1'de GK'leri birbirleri ile ve GİB'leri birbirleri ile pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı olarak korele bulundu. Grup 2'de preop GK ile 1.gün GK, preop GK ile 1.hafta GK, 1.gün GK ile 1.hafta GK, 1.hafta GK ile 1.ay GK, 1.ay GK ile 3.ay GK arasında pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı korelasyon; preop GK ile 1.ay GK, preop GK ile 3.ay GK, 1.gün GK ile 1.ay GK, 1.gün GK ile 3.ay GK, 1.hafta GK ile 3.ay GK arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptandı. Grup 2'de preop GİB ile 1.gün GİB, 1.hafta GİB ile 1.ay GİB arasında pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı korelasyon; preop GİB ile 1.hafta GİB, preop GİB ile 1.ay GİB, 1.gün GİB ile 1.hafta GİB, 1.gün GİB ile 1.ay GİB, 1.gün GİB ile 3.ay GİB, 1.hafta GİB ile 3.ay GİB, 1.ay GİB ile 3.ay GİB arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon ve preop GİB ile 3.ay GİB arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon bulundu. Grup 3'de preop GK ile 1.gün GK, preop GK ile 1.hafta GK, preop GK ile 3.ay GK, 1.gün GK ile 1.hafta GK, 1.gün GK ile 3.ay GK, 1.hafta GK ile 3.ay GK, 1.ay GK ile 3.ay GK arasında pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı korelasyon, preop GK ile 1.ay GK, 1.gün GK ile 1.ay GK, 1.hafta GK ile 1.ay GK arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptandı. Preop GİB ile 1.gün GİB, preop GİB ile 1.hafta GİB, 1.gün GİB ile 1.hafta GİB, 1.hafta GİB ile 1.ay GİB arasında pozitif yönde

kuvvetli derecede anlamlı korelasyon; preop GİB ile 1.ay GİB, 1.gün GİB ile 1.ay GİB arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi.

TARTIŞMA

Kortikosteroidler uzun yıllardır intraoküler inflamasyonu baskılamak ve damarlardan ektravazasyonu engellemek için kullanılmaktadır. Olası sistemik yan etkilerden kaçınmak ve etki etmesi istenen alanda maksimum konsatrasyonu sağlamak amacıyla subkonjoktival,subtenon ve intravitreal enjeksiyon şeklinde kullanılmışlardır.

Intravitreal kortikosteroidler ilk olarak 1979 yılında Machemer ve ark. (115) tarafından proliferatif vitreoretinopati tedavisinde kullanılmıştır. Mc Cuen ve ark.'da (79) yaptıkları çalışmada 21 tavşan gözüne 1 mg intravitreal triamsinolon asetonid enjekte etmişler ve oküler toksisitesinin olmadığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar yanlışlıkla göz içine enjekte edilen steroidlerin retinada toksik etki oluşturmadığını bildiren yayınlarla uyumludur (116,117).

Martidis ve arkadaşları(80), öncesinde en az iki kez lazer tedavisi uygulanmasına rağmen başarı elde edilemeyen diffüz diyabetik maküler ödemli olguya 4 mg İVTA enjekte etmiş ve OKT'de 1. ayda %55, 3.ayda %57.5 ve 6.ayda %38 maküla kalınlığında azalma belirlemişlerdir. Görme keskinliği ise 1.ayda 2.4, 3. ayda 2.4 ve 6. ayda ise 1.3 sıra (Snellen eşeline göre) artmıştır. 6. ayın sonunda 8 gözün 3'üne (%37.5) nüks maküla ödemi nedeniyle tekrar İVTA uygulamışlardır.

Lam D. ve ark. DMÖ olan 18 göze 0,1 ml, 4 mg İVTA enjeksiyonu uygulamışlardır. 6 aylık takipler sonunda enjeksiyon sonrası ilk 2 aylık dönemde ETDRS ile görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır. İkinci aydan itibaren görme keskinliği azalma eğilimi göstermesine rağmen 6. ay sonunda enjeksiyon öncesi döneme göre hafif artmış olarak bulunmuştur (120).

Massin P. ve ark. diffüz DMÖ olan 12 göze 0,1 ml 4 mg İVTA enjeksiyonu uygulamışlardır. 6 aylık takipler sonrası ilk 3 aylık dönemde ETDRS ile görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemişlerdir. Bu çalışmada da 6 ay sonunda görme keskinliği enjeksiyon öncesine göre hafif artmış olarak bulunmuştur (119).

Özkırış A. ve ark. DMÖ olan 31 göz ile yaptıkları benzer çalışmada enjeksiyon sonrası 3 aylık dönemde görme keskinliğinde artış saptamışlardır. DMÖ tedavisinde İVTA enjeksiyonunun görme keskinliğini arttırdığı ve maküla ödemi tedavisinde etkili olduğunu düşünmüşlerdir (121).

Bizim çalışmamızda ise İVTA yapılan gözlerin preoperatif, birinci gün, birinci hafta, birinci ve üçüncü aylarda görme keskinliği ölçümleri sırasıyla 0,289, 0,291, 0,299, 0,361 ve 0.336 olarak ölçüldü. Bu grup hastaların görme keskinliğinde zamanla artış tespit edildi. Bu artış 1. ayda en yüksek değerine ulaştı.

Kortikosteroidlere bağlı GİB artışı en sık görülen komplikasyondur. GİB yükselmesine sebep olan aköz dışı akıma karşı artmış rezistansı açıklayacak bir çok teori öne sürülmüştür. Trabeküler ağda glikozaminoglikan (GAG) birikiminin önemli rol oynadığı düşünölmektedir. Trabeküler ağ hücrelerinde bulunan steroid spesifik reseptörlerin varlığı nedeni ile steroidler lizozomal membran stabilizasyonu sonucunda GAG birikimine ve kollojen, elastin veya sialoglikoprotein gibi ekstrasellöler matriks proteinlerindeki artışa ve dolayısıyla dışı akım rezistansının artışına neden olmaktadırlar. Trabekül hücreleri tarafından yapılan fagositozda zayıflama trabeküler bölgede debris birikimine yol açmaktadır. Yapılan ultrastrüktürel incelemelerde Schlem kanalı endoteli altında amorf, fibröz ve lineer materyal birikimi gösterilmiştir. Daha alkali bir aköz üretimi ve askorbik asit miktarında azalmanın yanı sıra dışı akımda önemli rol oynayan PGL sentezinde azalma steroide bağlı glokom gelişimine neden olmaktadır (122, 123). GİB artışı literatürde %20-80 aralığında değişmektedir (118).

Jonas ve arkadaşları(124) ise diffüz diyabetik maküla ödemi olan 20 hastanın 26 gözüne, 25 mg İVTA uygulamışlardır. Bu gözlerin 8'i psödo fakik olup, 9'u da daha önce grid laser ile tedavi edilmiştir. Bir aydan uzun süreli takibi olan 21 gözün 17'sinde (%81) görme artışı saptamışlardır. Ancak bu çalışmada 6 ay ve daha uzun takibi olan hasta sayısı oldukça düşüktür. GİB artışı İVTA enjeksiyonundan sonra en sık görülen komplikasyondur (124-125,126,127-130). Görölme oranı ise %25-%41 oranında değişmektedir (126,128,129). GİB ve vizyon artışı 25 mg İVTA sonrası 4 hafta içinde gerçekleşmektedir. Plato değerine 1-7 ay arasında ulaşıp, preop değerine 6-9 ay arasında gerilemektedir. Bu durum İVTA'nın 6-9 ay sonra tekrar enjekte edilebileceğini göstermektedir.

Jonas ve arkadaşları (131) santral retinal ven tıkanıklığı olan 32 hastanın 33 gözünü çalışmışlar. 12 hastanın 13 gözüne 20mg triamsinolon asetonid uygulamışlar, 20 kişilik kontrol grubuna tedavi uygulanmamış. Çalışma grubunu 10.1 ay, kontrol grubunu ise 6 ay süre ile takip etmişler. Çalışma grubunda görme keskinliği 0.11'den 0.18'e artış göstermiş. Sekiz (%62) olguda Snellende iki sıra artış, 5(%38) olguda 3 sıra artış gözlenmiştir. İlk 1-3 aylık dönemde görme keskinliği en üst düzeyde saptanmıştır. Noniskemik grupta artış iskemik gruba göre daha fazla bulunmuştur. Kontrol grubunda takip sonlarına doğru görme keskinliğinde azalma saptanmıştır. Çalışma grubunda göz içi basıncı 14.4 mmHg'den 21.6 mmHg'ye yükselmiş ve tekrar 15.3mmHg'ya kadar düşmüştür.

Jonas ve Kreissig'in (132) yaptıkları bir çalışmada çeşitli nedenlerle İVTA yapılan hastalardaki GİB artışları incelenmiştir. %52 oranında 21 mmHG üzerinde GİB bulunmuş ve bu artışın 1.-2. Aylarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. GİB artışı ve hastanın cinsiyeti, refraksiyon kusuru, tedavi endikasyonu ve diabetes mellitus varlığı ile ilişkili olmadığı fakat genç hastalarda yaşlı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Fakat bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bir gözüne yapılan İVTA enjeksiyonu sonrası GİB artışı görülen hastalarda diğer göze yapılan enjeksiyonda da GİB artışı olduğu ve daha önceden İVTA yapılan hastalarda tekrarlanan enjeksiyonlarda da GİB artışı olduğu görölmüştür. Daha önceden glokomu olan hastalar incelendiğinde ise %66.6

oranında GİB artışı bildirilmiş fakat bulunamamıştır. Bu hastalardaki GİB artışı ek topikal karbonikanhidraz inhibitörü tedavisiyle kontrol altına alınmıştır.

Jonas ve Akkoyun (133) ise %41 oranında GİB artışı bildirmiş ve 1 gözde cerrahi yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu sonuçlar yüksek triamsinolon asetonid dozunun GİB artışı görülme riskini arttırmadığını düşündürmektedir. Ciardella ve ark. 4 mg triamsinolon asetonid enjeksiyonu sonrası 1. ayda % 40 oranında GİB artışı saptamışlardır. 6 aylık takipler sonunda tüm gözlerde GİB normal sınırlar içerisinde seyretmiştir (135). Karaçorlu M. ve ark. aynı doz enjeksiyon sonrası %16 oranında GİB artışı saptamışlar ve topikal antiglokomatöz tedavi ile yükselen GİB' leri kontrol altına almışlardır (136).

Massin P. ve ark. 4 mg enjeksiyon sonrası 1. ayda %50 oranında GİB artışı gözlemişlerdir. Bu gözlerde topikal antiglokomatöz tedavi ile GİB kontrol altına alınmıştır. 6 aylık takipler sonunda glokomatöz optik sinir değişiklikleri olmamıştır (134). Özkırış ve ark. 8 mg/0,2 ml triamsinolonu intravitreal olarak etmişler ve %21,2 oranında 21 mmHg'nın üzerinde GİB yükselmesi saptamışlardır (137). Şimşek ve ark. 4 mg intravitreal triamsinolon asetonid ile tedavi edilen gözlerin yaklaşık %68' inde GİB artışına neden olduğunu göstermişlerdir (138).

Bizim çalışmamızda ise İVTA yapılan hastaların enjeksiyon öncesi göz içi basıncı ortalaması 15,90 mmHg iken enjeksiyon sonrası birinci gün 16,35 mmHg, birinci hafta 17,10 mmHg, birinci ay 18,85 mmHg, üçüncü ay 19,20 mmHg olarak ölçüldü. Bu da istatistik olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Hastalarımızın %35' inde GİB 21mmHg üzerinde seyretti. Bu hastalarımızın GİB' ları medikal tedavi ile kontrol altına alınabildi. Hiçbir hastamızda cerrahi tedavi gereksinimi olmadı.

Gillies ve ark. (139) yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmada İVTA enjeksiyonu sonrasında GİB artışı ile arka subkapsüler katarakt gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Steroide bağlı GİB artışı olan grupta, basınç artışı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek oranda arka subkapsüler ve kortikal katarakt gelişimi bildirmişlerdir. GİB artışı ve nükleer katarakt gelişimi açısından iki grup arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda hastalarımızda takip süresinde katarakt gelişimi izlenmedi.

İVTA enjeksiyonu sonrası en çok çekinilen komplikasyon kültür pozitif endoftalmidir. Görülme sıklığı %0.87'dir ve görme prognozu iyi değildir (140).

Moshfeghi ve ark. (140) yaptığı retrospektif çalışmada, 8 merkezde yapılan İVTA enjeksiyonları sonrasındaki endoftalmi görülme sıklığı, risk faktörleri ve tedavi yöntemlerini değerlendirmiştir. Toplam 922 enjeksiyonda 8 gözde (%0.87) akut postoperatif endoftalmi görülmüştür. Potansiyel predispozan risk faktörleri ise tip 2 Diabetes Mellitus 5 hastada; aynı flakondan birden fazla hastaya enjeksiyon 2 hastada; fonksiyonel bleb varlığı 1 hastada ve blefarit 1 hastada bildirilmiştir. Etken mikroorganizmalar ise 2 gözde koagülaz negatif stafilokok, 2

gözde Streptobasilus parasanguis, 1 gözde Mikobakterium chelonae, 1 gözde Streptobasilus intermedius, 1 gözde de Streptobasilus subgruplarından biri olarak bulunmuştur. Bir gözde ise etken mikroorganizma izole edilememiştir. 8 hastadan 6'sı medikal tedaviye cevap verirken 2 hastaya PPV (pars plana vitrektomi) yapılmıştır. Son kontrol muayenelerinde ise üç hastanın ışık negatif olduğu, bir gözün enükle edildiği, bir gözde fitizis olduğu, bir gözün ise sakin olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda hiçbir gözde kültür pozitif endoftalmi gelişmedi. Bu durumun enjeksiyonları ofis şartlarında değil ameliyathane şartlarında ve sterilizasyona tam uyarak yapmamızdan kaynaklandığı düşünüldü.

Moshfeghi ve ark.'da (141) 828 enjeksiyonda üç gün içinde gelişen 7 olguda (%0.8) psödohipopiyon bildirmişlerdir. Bu gözlerde ek bir antibiyoterapi verilmeden 2 hafta içinde spontan düzelme sağlanmıştır.

Roth ve ark. (142) ise 104 gözde 7 olguda (%6.7) noninfeksiyöz endoftalmi bildirmiş, 6'sı infeksiyöz endoftalmi gibi takip edilmiş (hepsinde vitreus kültürleri negatif), birinde ise sadece takip edilerek oküler enflamasyonun tamamen gerilediği görülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise psödohipopiyon ve nonenfeksiyöz endoftalmi hastalarımızda görülmedi.

Ranibizumab 2006 yılında tüm neovasküler YBMD lezyonları için FDA onayı almış humanize rekombinant antikor parçasıdır ve tüm VEGF-A izoformlarını inhibe etmektedir. Faz 1-2 klinik çalışmalarında, ranibizumabın güvenilir ve aktif olduğunun gösterilmesi üzerine neovasküler YBMD'de tedavisinde kullanımı ile ilgili iki büyük faz 3 çalışması yapılmış olup bunlar MARINA ve ANCHOR çalışmalarıdır.

MARINA çalışmasında ise minimal klasik/okkült lezyonlarda ranibizumabın etkinliği araştırılmış; bu amaçla 238 hastaya 0.5 mg/mo ranibizumab, 238 hastaya 0.3 mg/mo ranibizumab ve 240 hastaya sham enjeksiyon uygulanmıştır. İntravitreal enjeksiyonlar her ay uygulanmış ve hastaların sonuçları 1. ve 2. yıl sonunda değerlendirilmiştir. Birinci yıl sonunda 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan gözlerin %95'inde görme düzeyinin korunduğu ve %34'ünde görme düzeyinde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise gözlerin %62'sinde görme düzeyinin korunduğu ve %5'inde en az 15 harf artışın olduğu görülmüştür. 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan grupta ortalama görme keskinliğinde 7.2 harf artış saptanırken kontrol grubunda ortalama 10.4 harf azalma saptanmıştır. Çalışmanın ikinci yılında da ranibizumabın görme keskinliğini korumadaki etkisinin devam ettiği görülmüştür. İkinci yıl sonunda 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan gözlerin %90'ında görme düzeyinin korunduğu ve %33'ünde görme düzeyinde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise gözlerin %53'ünde görme düzeyinin korunduğu ve %4'ünde en az 15 harf artışın olduğu görülmüştür. 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan grupta

ortalama görme keskinliğinde 6.6 harf artış saptanırken kontrol grubunda ortalama 14.9 harf azalma saptanmıştır (114).

PIER çalışmasında diğer iki çalışmadan farklı olarak tüm lezyon tipleri çalışmaya dahil edilmiş ve enjeksiyon sayısının azaltıldığı bir tedavi programı yapılmıştır. Bu amaçla okkült/minimal klasik/baskın klasik lezyonu olan 184 gözün 60'ına 0.3 mg/mo ranibizumab, 61'ine 0.5 mg/mo ranibizumab ve 63'üne ilk üç ay ayda bir daha sonra her 3 ayda bir sham enjeksiyon uygulanmıştır. Birinci yıl sonunda 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan hastaların %13'ünde 15 harften fazla artışın olduğu ve %90'ında görme düzeyinin korunduğu görülürken kontrol grubunda görme düzeyi korunana hastaların oranı %49 olarak bulunmuştur. Ranibizumab grubunda ortalama görme keskinliği 0.2 harf azalırken sham grubunda 16.3 harflik bir azalma saptanmıştır (143).

PRONTO çalışmasında enjeksiyon sayısının azaltılmasının ilaç etkinliğine etkisi araştırılmıştır. Bu nedenle okkült/minimal klasik/baskın klasik lezyonu olan 40 göze ilk üç ay ayda bir 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanmış daha sonra görme keskinliği, OCT ve FFA bulgularına göre enjeksiyon tekrarlanmıştır. Birinci yıl sonunda gözlerin %95'inde görme düzeyinin korunduğu, %35'inde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır. İkinci yıl sonunda gözlerin %97'sinde görme düzeyinin korunduğu, %43'ünde en az 15 artış olduğu görülmüştür. İkinci yıl sonunda ortalama 9.9 enjeksiyon yapılmış ve görme keskinliğinde ortalama 11.1 harf artış saptanmıştır (144).

Çalışmamızda intravitreal ranibizumab yapılan gözlerin preoperatif, birinci gün, birinci hafta, birinci ve üçüncü aylarda görme keskinliği sırasıyla 0,251, 0,251, 0,232, 0,299 ve 0,343 idi. Bu grup hastaların görme keskinliğinde artış görüldü fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yan etki profiline bakıldığında, ranibizumab güvenilir bir tedavi olarak değerlendirilmektedir. Ranibizumab ile ilgili bildirilen yan etkiler arasında vitreus içine kanama, RPE yırtıkları, üveit, endoftalmi, retina yırtıkları ve retina dekolmanı sayılabilir (111, 114, 143, 144). Çalışmamızda ranibizumab grubunda herhangi bir ilaç yan etkisi ile karşılaşmadık.

Bizim çalışmamızda intravitreal ranibizumab yapılan hastaların enjeksiyon öncesi göz içi basıncı ortalaması 14,80 mmHg iken enjeksiyon sonrası birinci gün 15,05 mmHg, birinci hafta 14,90 mmHg, birinci ay 15,45 mmHg, üçüncü ay 15,40 mmHg olarak ölçüldü. GİB' deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplalarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiojenik ajandır (92-94).

Bevacizumab ilk olarak YBMD'li olgularda KNV'yi geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (95-97). Yaş tip YBMD'li bir olgunun intravitreal bevacizumab kullanımına cevap vermesinden sonra intravitreal kullanımı artmıştır (95).

Intravitreal bevacizumab'ın retinal toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada tavşan gözlerine 2.5mg/0.1 mL bevacizumab uygulanmıştır (106). Yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda bevacizumab'ın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada YBMD'li 9 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda maküla fonksiyonunda iyileşme görülmüş ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi gözlenmemiştir(107). Bu çalışmalar ışığı altında eksudatif YBMD, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemi, psödotakik kistoid maküla ödemi, neovasküler glokom gibi patogenezinde VEGF'nin sorumlu olduğu hastalıkların tedavisinde intravitreal bevacizumab etkinliği araştırılmaya başlanmıştır.

Bashur ve arkadaşları büyük ve gizli KNV ve minimal klasik lezyonlarda ya da daha önce diğer tedavilerle başarılı olunamayan 266 göze 1'er ay ara ile 3 kez 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar. Üç ay sonunda olguların %38,3'ünde görme artışı, %4,7'sinde görmede azalma saptarken, santral foveal kalınlığında da anlamlı azalma gözlemlenmişler. FDT uygulamaları kriterleri dışında olan veya FDT ile başarı sağlanamayan 17 olguya 1'er ay ara ile 3 kez 2,5 mg bevacizumab enjekte ederek 3 ay izlemiştir. Bu çalışmada görme artışı %88, OKT'de düzelme ise %76 olarak bildirilmiştir (145). Bevacizumab ile YBMD tedavisinde olumlu sonuçlar alınmasına rağmen, intravitreal kullanımının onaylanmaması ve intravitreal enjeksiyon dozunun tam olarak bilinmemesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır.

Bashshur ZF ve arkadaşlarının yaptığı iki yıl izlem süreli çalışmada subfoveal KNV olan 60 göze ilk gelişlerinde ve daha sonra OKT'de sıvı olması halinde 2 ay boyunca her ay 2.5 mg/0.1 ml bevacizumab uygulanmıştır. İndüksiyon fazından sonraki enjeksiyon kararı OKT, görme keskinliği, FFA'da yeni neovasküler membran ya da yeni hemoraji varlığına göre verildiği belirtilmiştir. Birinci yılın sonunda ortalama görme keskinliğinin 7.4 harf arttığı ve gözlerin %92.2'sinde görme düzeyinin korunduğu saptanmıştır (146). İkinci yılın sonunda ise ortalama görme keskinliğinin 8.6 harf arttığı ve gözlerin %92.2'sinde görme düzeyinin korunduğu saptanmıştır (147). İlk yılda ortalama enjeksiyon sayısının 3.4 ve ikinci yılda 1.5 olduğu ve enjeksiyona bağlı yan etki görülmediği bildirilmektedir.

Bizim çalışmamızda bevacizumab yapılan gözlerin preoperatif, birinci gün, birinci hafta, birinci ve üçüncü aylarda görme keskinliği ölçümleri sırasıyla 0,237, 0,229, 0,246, 0,318 ve 0,343 olarak ölçüldü. Bu grup hastaların görme keskinliğinde zamanla artış tespit edildi. Görme keskinliğindeki bu artış istatistikî olarak anlamlıydı.

Literatürde bevacizumab ile ilişkili sistemik yan etkiler olarak gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel

tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, diare, halsizlik, lökosit sayısında azalma şeklinde sıralanmaktadır.(92,108,109) İntravenöz kullanımda bu yan etkilerden söz edilmesine rağmen, vitreus içine 1.0 mg bevacizumab enjekte edildiğinde sistemik bevacizumab düzeylerinin herhangi bir ciddi istenmeyen olaya yol açmaya yetecek kadar olması olası görünmemektedir. Oküler yan etkileri konusunda yeterli bir çalışma yoktur. Üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, maküler iskeminin artması sözü edilen yan etkilerden birkaçıdır. Retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler problemler ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işlemi ile ilgili bulunmuştur.

Çalışmamızda intravitreal bevasizumab yapılan hastaların enjeksiyon öncesi göz içi basıncı ortalaması 15,30 mmHg iken enjeksiyon sonrası birinci gün 14,75 mmHg, birinci hafta 14,55 mmHg, birinci ay 14,25 mmHg, üçüncü ay 14,45 mmHg olarak ölçüldü ve hastaların GİB değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu grup hastalarımızda başka herhangi bir yan etki de görülmemiştir.

Adelman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bevasizumab ve ranibizumab enjeksiyonundan sonra kalıcı GİB yüksekliği gelişimi ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Retrospektif yapılan çalışmaya 116 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 57'sine ranibizumab, 40'ına bevasizumab ve 19'una ise hem bevasizumab hem de ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalar ortalama 3 ay takip edilmiştir. İki ayı ölçümde GİB 21 mmHg üzerinde olan hastalara tedavi başlanmıştır. Hastaların 4'ünde kalıcı GİB yüksekliği gelişmiş ve hastalara medikal tedavi başlanmıştır. Başlanan bu tedavi ile hastaların GİB yüksekliği kontrol altına alınmıştır. Enjeksiyonlar sonrası GİB'nın yükselmesi inflamasyona, ilaca bağlı trabekülite, üveite ve endoftalmiye bağlı gelişebilir. (İnflamatuar hücre ve debrisler, önceki inflamasyona bağlı skarlar ve antivegf'lerin ön kamaraya geçişi sonucu (psödo fak hastalarda) trabeküler sistemi tıkamalarına bağlı GİB yüksekliğine sebep olabilir (148).

Good ve ark. yaptığı bir çalışmada intravitreal antiVEGF enjeksiyonları sonrası kalıcı GİB yüksekliği gelişimini araştırmışlardır. Çalışmada 195 hastanın 225 gözü inceleme altına alınmış. Yüzbir hastaya bevasizumab, 96'sına ranibizumab ve 18'ine ise hem bevasizumab hem de ranibizumab enjeksiyonu yapılmış. Otuz gün boyunca 2 kere GİB 21mmHg üzerinde seyreden hastalara medikal tedavi başlanmış. Hastaların ortalama enjeksiyon sayıları 9 iken enjeksiyonlar arası süre ortalama 70 günmüş. On iki hastaya medikal tedavi başlanmış, 1 hastaya selektif lazer trabeküloplasti yapılmış. (fakat bu hastanın GİB tekrardan yükselmiş ve medikal tedavi başlanmış) İki hastanın önceden mevcut glokomu mevcutmuş. Bu hastalarda GİB yükselmesi diğer hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bevasizumab yapılanların %9,9unda, ranibizumab yapılanların %3,1inde GİB yükseklik gelişmiş ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Enjeksiyon sayısı arttıkça ve enjeksiyonlar arası süre kısaldıkça antivegf proteinlerinin aközde birikimi neticesinde GİB yükselmesi beklenmektedir. GİB'nı yükselten bir başka mekanizmada ilaçlara karşı gelişen immün reaksiyona bağlı olabilir, ancak hastalarda inflamasyona ait bir bulgunun

olmadığını ve gonyoskopilerinde açılarının normal olduğunu belirtmişler. Bevasizumab yapılan 2 ayrı merkezde GİB ları arasında anlamlı farklılık bulunmuş. Bir merkezde GİB yüksekliği %2,4 bulunmuş bu da ranibizumaba yakın bulunmuş. Bu da antivegf lerin kendisinin değil yapılış tekniğinin ve bazı diğer faktörlerin GİB yüksekliğinde önemli olduğunu gösteriyor. İlacın saklanma şekli, taşınması, plastik enjektörler, zaman aşımı, proteinlerin agregasyonu önemli olabilir. Bu sebeplerden dolayı bevasizumabın taşınma, saklanma işlemleri daha dikkatli yapılmalıdır (149).



SONUÇ

İntravitral uygulanan bevasizumab ve triamsinolon asetonid enjeksiyonlarından sonra zamanla görme keskinliğinde anlamlı artış olduğu, ranibizumab uygulanan grupta ise anlamlı değişiklik olmadığı saptandı.

İntavitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılan grupta diğer iki gruba göre 1.ay GİB ortalaması ve 3.ay GİB ortalaması anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu grupta %35 oranında GİB yüksekliği tespit edildi. Yükselen GİB medikal tedavi ile kontrol altına alınabildi.

Triamsinolon asetonid etkinliği yüksek olan ve oftalmolojide oldukça sık kullanılan bir ajandır. Bunun yanında potansiyel komplikasyonlara da sahiptir. Bunların başında hastaların GİB' nı yükseltmesi gelir. Bu yüzden İVTA yapılan hastalar enjeksiyondan sonraki dönemde yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic Makuler Edema. *Ophthalmology*. 1984;91:1464-1474.
2. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The 14-year incidence of visual loss in diabetic population. *Ophthalmology*. 1998;101:1061-70.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report 9. *Ophthalmology*. 1991;98:766-85.
4. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study findings. DRS report 8. *Ophthalmology*. 1981;88:583-600.
5. Ferris FL III, Patz A. Macular Edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 1984;28:452-61.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetic treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmology*. 1995;113:36-51.
7. The UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive Blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-853.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmology*. 1985;103:1796-806.
9. Edelman J, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Research*. 2005;80:249-58.
10. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmology*. 1992;100:1155-1159.
11. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:468-471.
12. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma*. 2001;10:284-287.

13. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliattfito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109:920-927.
14. Jonas JB, Kreissing I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmology*. 2003;121:57-61.
15. Orth DH, Patz A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol*. 1978;22:357-376.
16. Baumal CR, Brown GC. Treatment of central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28:590-600.
17. Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2005;25:561-563.
18. Çekiç O, Chang S, Tseng JJ, Bartle GR, Wetssman H, Del priore RV, et al. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemicentral vein occlusion. *Retina*. 2005-25:846-850.
19. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984;98:271-82.
20. The Eye Disease Prevalance Reserch Group. Causes and prevelance of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:477-48.
21. Flynn HW, Bressler SB, Brown GC, Meredith T, Regillo CD. Age-related macular degeneration in Retina-Vitreus. Liesegang TJ, Gregory LS, Cantor LB. San Francisco AAO. 2003.p. 49-76.
22. Algvere PV, Seregard S. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new teratment modalities. *Acta Ophthalmol*. 2002;80:136-143.
23. Treumer F, Bunse A, Klatt C, Roider J. Autologous RPE-choroid sheet transplantation in AMD. Morphological and functional results. *Br J Ophthalmol*. 2006;50:529-531.
24. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetone for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2005;112:301-304.
25. Ergun E, Maar N, Ansari-shahrezai, Wimpissinger B, Krepler K, Wedrich A, et al. Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetone in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142:10-16.

26. Package insert. Avastin (bevacizumab). San Francisco, CA: Genentech Inc., September 2006.
27. Package insert. Lucentis (ranibizumab injection). San Francisco, CA: Genentech Inc., June 2006.
28. The Eye: Fundamentals and Principles of Ophthalmology, section II, USA, American Academy of Ophthalmology: LEO.2000:68-88.
29. Apaydın C:Anatomi:, Aydın P, Akova YA, Temel Göz Hastalıkları, Güneş kitabevi, 2001,18.
30. Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. Br J Ophthalmol. 1963; 47:521-538.
31. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. Arch Ophthalmol. 1961;66:100-12.
32. Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glysemic control. Diabetes. 1987;36:808-812.
33. Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1970;69:403-413.
34. De Venecia G, Davis M, Engerman R. Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy, I: histology and fluorescein angiography of microaneurysms. Arch Ophthalmol. 1976;94:1766-1773.
35. Krupin T, Waltman SR, Szewyczyk P. Fluorometric studies on the blood-retinal barrier in experimental animals. Arch Ophthalmol. 1982;100:631-634.
36. Begg IS, Rootman J. Clinico-pathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. Can J Ophthalmol. 1976;11:197-202.
37. Sigurdsson R, Begg IS.: Organised macular plaques in exudative diabetic maculopathy. Br J Ophthalmol. 1980;64:392-397.
38. Bresnick G. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology. 1983;90:1301-1317.
39. Tso MO, Fine BS. Repair and late degeneration of the primate foveola after injury by argon laser. IOVS. 1979; Vol 18:447-461.
40. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Patla M. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1984;103:1317-1324.
41. Vingerling JR, Dielemans I, Hofmann A. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam eye study. Ophthalmology. 1995;102:205-210.

42. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99:993-943.
43. Gitter KA. Age-related macular degeneration. In Yannuzzi LA eds. Philadelphia. JB Lippincott Company. 1989; p:15-25.
44. Cruickshanks KJ, Hamman RF, Klein R, Nondahl DM, Shetterly SM. The prevalence of age related maculopathy by geographic region and ethnicity: The Colorado-Wisconsin study of age related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:242-50.
45. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:486-95.
46. Hirvela H, Luukinen H, Lic EL, Laatikainen L. Risk factors of age related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology*. 1996;103:871-877.
47. Jonasson F, Arnarsson A, Sverrisson T. 5-year incidence of age-related maculopathy-Reykjavik Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3083.
48. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:199-206.
49. Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18:371-89.
50. Klein R, Klein BE, Linton KL, Demets DL. The Beaver Dam Eye Study: The relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol*. 1993;137:190-200.
51. Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1357-63.
52. Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1701-1708.
53. Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Wong TY. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: The Beaver Dan Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:435-444.
54. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: The Blue mountains eye study. *Ophthalmology*. 1995;102:1450-1460.
55. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:496-503.

56. Scwartz SD, Tran D, Hsu YSJ. Gene transfer oh retina pigment epithelium-derived factor (PEDF) blocks laser-induced choroidan neovascularization (CNV) in male cynomolgus monkeys. ARVO Abstracts. 2002;3915.
57. Karaçorlu S, Karaçorlu M. Makula Hastalıkları. In: Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001;p:310-336.
58. Gren WR, Chan CC, Hutchings GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: A prospective histopathological study of 29 eyes in cases. Trans Am Ophtalmol Soc. 1981;79:371-422.
59. Yanoff M, Duker JS. Ophtalmology. Mosby International Ltd. London, UK, 1999, Chapter 8.1.2-11.2.3.
60. Dhote R, Bacmeyer C, Horellou MH, Toulon P, Christoforov B. Central retinal vein thrombosis associated with resistance to activated protein C Am J ophtalmol. 1995;120(3):388-389.
61. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: A new risk factor for central retinal vein occlusion. Trans Am Ophtalmol Soc. 2000;98:155-157.
62. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated eith branch v.s. central retinal vein occlusion. Ann Ophtlmol. 1989;21:153-155,157.
63. Johnston RL, Brucker AJ, Steinmann W, Hoffman ME, Holmes JH. Risk factors of branch retinal vein occlusion. Arch Ophtalmol. 1985;103:1831-1832.
64. Kanski JJ, Clinical Ophtalmology. Butterworth-Heinemann, Great Britain Glasgow. 1999;p:395-524.
65. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various type of retinal vein occlusion and their recurrent and demographic characteristics. Am J Ophtalmol. 1994;117:429-441.
66. Otani T, Kishi S. Tomographic assesment of vitreous surgery for diabetic macular edema. Am J Ophtalmol. 2000;129:487-494.
67. Chamberlein JA, Bressler NM, Bressler SB, et al. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the macular photocoagulation study. Ophtalmology. 1989;96:1526-34.
68. Macular Photocoagulation Study Group: Subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Arch Ophtalmol. 1991;109:1242-57.
69. Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, Fardeau C. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. Arch Ophtalmol. 1991;109:1258-65.

70. Yanuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanin green videoangiography and choroidal neovascularisation . *Retina*. 1992;12:191-223.
71. Torczynski E, Tso MOM. The architecture of the choriocapillaris at the posterior pole. *Am J Ophthalmol*. 1976;81:428-40.
72. Shetty NS, Sharma T, Shanmuganm MP, Bhende MP, Gopal L, Samant P, et al. *The Sankara Nethralaya Atlas Of Fundus Fluorescein Angiography*. Jaypee Brothers MP Ltd New Delhi. 2004;p:193.
73. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS Report 2. *Ophthalmology*. 1987;94:761-774.
74. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology*. 1991;98:1594-602.
75. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1986;93:938-948.
76. Karaçorlu M. Santral retina ven dal tikanıklarında tedavi. *Retina-vitreus*. 2004;özel sayı:233-237.
77. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type II diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 1998; 352: 854-865.
78. Pollack JS. Overview of the use of intravitreal steroids in retinal disease. *AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003*; 14-15.
79. Mc Cuen BW II, Bessler M, Tano Y. et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 785-788.
80. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-927.
81. Jonas J, Kreissig I, Degenring RF. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 24-27.
82. Bakri JS, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Las Imag*. 2003; 34: 386-390.
83. Mosfeghi D. Complications of intravitreal steroids. *AAO Subspecialty Day Anaheim, California 2003*;14-15.
84. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003; 23: 686-691.

85. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 791-796.

86. Roth DB, Chieh J, Spiro MJ et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injections. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1279-1282.

87. Rodriguez-Coleman H, Yuan P, Kim H, et al. Intravitreal injection of Triamcinolone for Diffuse Macular Edema *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1085-1086.

88. Pearson PA. The steroid device: The CDS study. *AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003*; 14-15.

89. Ip MS. Fluocinolone implant for DME. 5th International Symposium on ocular therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004; 11-14.

90. Julia HA. The steroid device: The Oculex study. *AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003*;14-15.

91. Kupperman BD, Haller JA, Williams GA, et al. A phase 2 randomized, multicenter, dose-ranging, controlled, parallelgroup trial to assess the safety and efficacy of dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEXPS DDS, Posurdex) in the treatment of persistent macular edema. 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT).

92. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.

93. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: S43-S47.

94. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391-400.

95. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherens tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335.

96. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-372.

97. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-90.
98. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short term study. *Retina* 2006; 26: 279-284.
99. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 336-339.
100. Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 555-556.
101. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. *Retina* 2007; 27: 141-149.
102. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 601-606.
103. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, et al. Bevacizumab in retinal vein occlusion results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1429-1436.
104. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27: 419-425.
105. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035-1074.
106. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26: 262-269.
107. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26: 270-274.
108. Yang JC, Haworth RM, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, anti-VEGF antibody, for metastatic renal cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 427-434.

109. Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *Oncologist* 2004; 9 (suppl 1): 11-18.
110. Spandau U, Wickenhäuser A, Rensch F, et al. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007; 85: 118-119.
111. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1432-1444,2006.
112. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P, de Vos AM, Lowman HB. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol.* 293:865-881,1999.
113. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 3:391-400,2004.
114. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 355:1419-1431,2006.
115. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:171-180.
116. Giles CL. Bulbar perforation during periocular injection of corticosteroids. *Am J Ophthalmol.* 1974;77:438-41.
117. McLean EB. Inadvertent injection of corticosteroids into the choroidal vasculature. *Am J Ophthalmol.* 1975;80:835-837.
118. Yıldırım Y, Ayata A, Ünal M, Sönmez M, Karadayı K, Gülecek O. Klasik Tedaviye Dirençli Diffüz Diabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Triamsinolon Asetonid Etkinliği. *Ret-Vit* 2005; 13: 261-266.
119. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann J, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal triamsinolone acetate for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology.* 2004; 11: 218-224.
120. Lam D, Chan C, Tang E, Li K, Fan D, Chan W. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema in Chinese patients: six-month prospective longitudinal pilot study. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004; 32: 569-72.
121. Özkırış A, Evereklioğlu C, Erkılıç K, İlhan Ö, Mirza E, Doğan H. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon etkinliğinin HRT II ile değerlendirilmesi. *MN Oftalmoloji dergisi.* 2004; 11: 50-53.

122. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, periocular and systemic corticosteroids. *Current Opinion Ophthalmology* 2000; 11: 478-483.

123. Skuta GL, Morgan RK. Corticosteroid-induced glaucomas. Ritch Shields Kurupin *The Glaucomas: Glaucoma Therapy*. Second edition; Volume II; Chapter 55: 1177-1188.

124. Jonas JB, Kreissig I, Soefker A, et al. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1003; 121: 57-61.

125. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108: 765-772.

126. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000; 20: 244-250.

127. Young S, Larkin G, Branley M, et al. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular edema in uveitis. *Clin. Exp Ophthalmol* 2001; 29: 2-6.

128. Wingate Rj, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Austr N Z J Ophthalmol* 1999; 27: 431-432.

129. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 667-673.

130. Ranson NT, Danis RP, Ciulla TA, Pratt L. Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 527-9112 - Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF: The Debate: Steroids vs Laser for Retinal Edema-The Steroid Advantage *The Retina Debates* 2003, Anaheim California, 81-83.

131. Jonas JB, Koyun I, Kampeter B, Kreissig RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15:751-758.

132. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*.2003;87:24-27.

133. Jonas JB, Akkoyun, Kreissig I, Degenring RF. Diffuse diabetic macular edema treated by intravitreal triamcinolone acetonide: a comparative, non-randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:321-326.

134. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann J, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 2004; 11: 218-224.

135. Ciardella A, Klancnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an Optical Coherence Tomography Study . *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 1131-1136.

136. Karaçorlu M, Özdemir H, Alacalı N, Mudun B, Karaçorlu S, Bürümcek E. Diffüz diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamcinolon. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2003; 33: 488-497.

137. Özkırış A, Evereklioğlu C, İlhan Ö, Erkılıç K , Mirza E, Doğan H. Diyabetik maküla ödemi olan olgularda tek doz intravitreal triamcinolonun göz içi basıncına etkisi. *T Oft Gaz*. 2005; 35; 426-430.

138. Şimşek T, Soykan E, Elgin U, Tırhış H, Özkan SS, Batman A, Zilelioğlu O. İntravitreal triamcinolon asetonidin göz içi basıncına olan etkisi. *T Oft Gaz*. 2006; 36: 411-415.

139. Gillies MC, Kuzniarz M, Creig J. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophtalmolgy*. 2005;112:139-43.

140. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. Forthcoming.

141. Moshfeghi AA, Scott IU, Flynn HW. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:489-492.

142. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ. Non-infectious endoftalmitis associated with triamcinolone injection. *Arch Ophtalmol*. 2003;121:1279-82.

143. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239-248.

144. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-58.

145. Bashur ZF, Bazarbachi A, Schakal A. Intravitreal bevacizumab for the managment of neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:1-9.

146. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saab M, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2): 249-256.

147. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol.* 2009 Jul;148(1):59-65.

148. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010 Feb;26(1):105-10.

149. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. *Br J Ophthalmol.* 2011 Aug;95(8):1111-4. 2010 Aug 11.