



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
Ankara 1. Bölge Genel Sekreterliği
ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Prof. Dr. Faruk ÖZTÜRK

**İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB ENJEKSİYONU YAPILAN
HASTALARDA TOPIKAL DORZOLAMİD-TİMOLOL
KOMBİNASYONU KULLANIMININ ERKEN DÖNEM GÖZ İÇİ
BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ**

Dr. Şehnaz ÖZÇALIŞKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2013



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
Ankara 1. Bölge Genel Sekreterliği
ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Prof. Dr. Faruk ÖZTÜRK

**İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB ENJEKSİYONU YAPILAN
HASTALARDA TOPİKAL DORZOLAMİD-TİMOLOL
KOMBİNASYONU KULLANIMININ ERKEN DÖNEM GÖZ İÇİ
BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ**

Dr. Şehnaz ÖZÇALIŞKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Faruk ÖZTÜRK

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Eğitim dönemim boyunca beraber çalışarak bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, destek ve ilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım Başhekim Prof. Dr. Faruk ÖZTÜRK ve Eğitim Sorumlumuz Prof. Dr. Pelin YILMAZBAŞ'a,

Hastanemizde asistanlık hayatıma başladığım dönemde sevgi, saygı ve uyum çerçevesinde birlikte çalıştığımız Doç. Dr. Ayşe Gül Koçak ALTINTAŞ ve Op. Dr. Gültekin KÖKLÜ hocama,

Cerrahi becerilerimi geliştirmemde katkıları bulunan, desteklerini esirgemeyen, her zaman gerçek bir ağabey ve abla olabilen; başta Op. Dr. Çiğdem Ülkü CAN ve Op. Dr. Sibel POLAT olmak üzere hastanemizin değerli uzmanlarına,

Birlikte uyum içinde çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hastanemiz hemşire ve personeline,

Daima yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen sevgili anne ve babama,

Teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. RETİNA ANATOMİSİ.....	6
2.2. VİTREUS ANATOMİSİ	9
2.3. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON UYGULAMALARI	11
2.4. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON KOMPLİKASYONLARI	29
2.4.1. Subkonjonktival Hemoraji.....	29
2.4.2. Konjonktival Skar Oluşumu	30
2.4.3. Ağrı	30
2.4.4. Punctat Keratit ve Kornea Ödemi.....	31
2.4.5. Vitreus Reflüsü.....	31
2.4.6. Travmatik Katarakt ve Kataraktın İlerlemesi.....	32
2.4.7. Retina Perforasyonu ve Dekolmanı.....	33
2.4.8. Vitreusta Uçuşmalar ve Vitreus Hemorajisi	34
2.4.9. Retina Toksisitesi	34
2.4.10. Üveit ve Psödoendoftalmi	35
2.4.11. Endoftalmi	36

2.4.12. Retinal Arter ve Ven Tıkanıklığı	37
2.4.13. Akut Göz İçi Basıncı Artışı	37
2.4.14. Oküler Hipertansiyon ve Glokom	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. ENJEKSİYON TEKNİĞİ	42
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR.....	66
ÖZET.....	68
ABSTRACT	70
KAYNAKLAR.....	72
EKLER	88
EK- 1. Etik Kurul Onayı	88

KISALTMALAR

AIDS	Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
ANCHOR	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age Related Macular Degeneration
CATT	Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials
CMV	Sitomegalovirus
DMÖ	Diyabetik makula ödemi
DRP	Diyabetik retinopati
FDA	Food and Drug Administration
FDT	Fotodinamik Terapi
G	Gauge
ILM	İç limitan membran
KMÖ	Kistoid makula ödemi
KNVM	Koroid neovasküler membran
MARINA	Minimally Classic/ Occult Trial Of Antibody Ranibizumab In The Treatment Of Age Related Macular Degeneration
OKT	Optik Kohorens Tomografi
PIGF	Plasental büyüme faktörü
RPE	Retina pigment epiteli
RVT	Retinal ven tıkanıklığı
SANA	Systemic Avastin for Neovascular Age Related Macular Degeneration

SKK	Santral kornea kalınlığı
SSR	Santral seröz retinopati
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VISION	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization
YBMD	Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

TABLÖLAR

Sayfa No:

Tablo 1.	Bevacizumab ile tedavi edilen antiteler.....	23
Tablo 2.	Çalışma gruplarında yer alan hastaların cinsiyet dağılımı	44
Tablo 3.	Enjeksiyon uygulanan göze ait özellikler	46
Tablo 4.	İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastaların tedavi endikasyonu dağılımları.....	47
Tablo 5.	İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastaların tedavi endikasyonu dağılım yüzdeleri	47
Tablo 6.	İki grubun ortalama GİB değerleri ve gruplar arası GİB değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 7.	Gruplarda enjeksiyon sonrası birinci dakikada GİB 45 mmHg üzerinde olan hastaların oranı	49
Tablo 8.	Gruplarda enjeksiyon sonrası 30. ve 60. dakikada GİB 30 mmHg üzerinde olan ve olmayan hasta oranları	50
Tablo 9.	Grup 1 ve Grup 2’de zamana göre GİB değişim grafiği	51
Tablo 10.	Grup 1’de cinsiyete göre göz içi basıncının zamanla değişim grafiği.....	52
Tablo 11.	Grup 2’de cinsiyete göre göz içi basıncının zamanla değişim grafiği.....	52
Tablo 12.	Grup 1’de lens durumuna göre göz içi basıncının zamanla değişim grafiği	53
Tablo 13.	Grup 2’de lens durumuna göre göz içi basıncının zamanla değişim grafiği	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Intravitreal enjeksiyon oftalmolojide en sık uygulanan işlemlerden biridir ve işlemlerin sayısı yeni endikasyonlar ile giderek artmaktadır. Dünyada uygulanacak intravitreal enjeksiyon sayısının 2020 yılında 40 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.¹

İlk kez 1911 yılında Ohm'un² retina dekolmanı tedavisinde intravitreal hava enjeksiyonu uygulamasından bu yana antibiyotikler, antiviraller, başta triamsinolon olmak üzere steroidler, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri, metotreksat, doku plazminojen aktivatörü, hyalüronidaz gibi çeşitli ajan ve ilaçların intravitreal uygulaması vitreoretinal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Intravitreal ilaç enjeksiyonu sonrası subkonjunktival hemoraji, kornea ödemi, konjunktival skar oluşumu, retina yırtığı ve dekolmanı, lens hasarı ve katarakt gelişimi, koroidal ruptür, endoftalmi, üveit, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, katarakt, göz içi basıncı (GİB) artışı gibi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır.^{3,4} Bunların arasında sık rastlanılan komplikasyonlardan biri GİB artışıdır. Göz içi basıncı artışı, enjeksiyon sonrası enjekte edilen hacime bağlı olarak, erken dönemde akut olarak ortaya çıkabilirken, enjekte edilen ilacın farmakolojik özellikleri, uygulanan enjeksiyon sayısı ve enjeksiyon aralığına bağlı olarak enjeksiyon sonrasında sürekli bir GİB yüksekliği ile de karşılaşmak mümkündür.⁵⁻⁸ Örneğin; intravitreal triamsinolon enjeksiyonundan 2-3 hafta sonra hastaların %40'ında oküler hipertansiyon saptandığı bildirilmiştir.⁹ Enjeksiyon sonrası akut dönem sona erdikten sonra

saptanan bu GİB artışının kortikostreoidlerin trabeküler ağ yapısında değişiklik yaratması ve aköz hümör akımına karşı direncin artması sonucu geliştiği düşünülmektedir.¹⁰

Birçok çalışmada intravitreal enjeksiyon sonrası erken dönemde görülen GİB artışının geçici özellikte olduğu vurgulanmıştır, ancak buna ilaveten basıncın birkaç mmHg'den 80 mm Hg'ye kadar yükselebildiği belirtilmiştir.^{5,11,12} Hayvan modellerinde GİB'de akut bir artışın aksonal taşınmayı engellediği ve basınç yükseldikçe hasarın daha da ağırlaşacağı bildirilmiştir.¹³ Göz içi basıncında akut bir yükselmenin bu yükseklikle orantılı olarak optik sinir başı ve jukstapapiller retinal kan akımında azalmaya neden olduğu bilinmektedir.¹⁴ Glokomu veya optik sinir hasarı olan hastalarda geçici bir GİB yükselmesinin dahi optik sinirdeki ganglion hücre hasarını arttırabileceği düşünülmektedir.

Bu nedenle, enjeksiyon sonrası gelişen ani GİB artışlarının engellenmesi oftalmologlar için dikkati çeken ve önem arz eden bir konu olmuştur. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, enjeksiyon sonrası Honan balonu uygulaması veya proflaktik ön kamara parasentezi denenmiş, bu uygulamalar ile enjeksiyon sonrasında daha düşük GİB değerlerine ulaşılabildiği bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁸

Göz içi basıncındaki yükselmeleri engelleyebilmek için tercih edilen bir diğer yaklaşım ise enjeksiyon öncesinde antiglokomatöz ilaç uygulaması yapılmasıdır. Yapılan çalışmalarda enjeksiyon öncesi proflakside topikal apraklonidin, oral asetozolamid, topikal dorzolamid-timolol, topikal brimonidin-timolol gibi çeşitli antiglokomatöz ilaçlar tercih edilmiştir. Göz içi basıncı yükselmelerini engellemede hangi ilacın daha etkin olduğunun belirlenmesi bir yana dursun, halen enjeksiyon öncesinde rutin antiglokomatöz ilaç proflaksisi yapılmasının gerekliliği konusunda bir

görüş birliğine varılamamıştır. Günümüzde özellikle de VEGF inhibisyonu yapan ajanların yaygın kullanımı dikkate alındığında bu konu daha da önem kazanmaktadır.^{19,20}

VEGF, gözün arka segment hastalıklarının bir çoğunda patogenezinde rol almakta olan; vaskülogenez, anjiyogenezin önemli bir düzenleyicisi ve damar geçirgenliğinin güçlü bir indükleyicisidir.²¹ Bu nedenle VEGF etkilerini inhibe etmeyi hedef alan anti-VEGF ilaçlar çeşitli retina hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Pegaptanib (Macugen®; OSI Eyetech, New Jersey, USA) 2004 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış, neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı gelişen koroidal neovaskülarizasyonun tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilk anti-VEGF ajandır.²² Ancak pegaptanibin artan kullanımı bir monoklonal antikor olan bevacizumabın (Avastin®; Genentech Inc., South San Francisco, California, USA) endikasyon dışı kullanımı sonrasında elde edilen başarılı sonuçların bildirilmesi ile kısıtlanmıştır. Aynı dönemde bevacizumab monoklonal antikorunun bir alt fragmanı olan, FDA tarafından klinik araştırmalar ile incelenmekte olan ranibizumab (Lucentis®; Genentech Inc., South San Francisco, California, USA) ise 2006 yılında intravitreal uygulama için FDA onayını almıştır.

Bevacizumab esasen kolon kanseri tedavisinde FDA onayı almış bir anti-VEGF ajandır. Sistemik kullanılan bevacizumab ile neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde başarılı sonuçlar alındığının bildirilmesi sonrası ilaç ilk kez 2005 yılında intravitreal olarak kullanılmıştır.²³ Günümüzde bevacizumab halen endikasyon dışı olarak diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, eksudatif tip yaşa

bağlı makula dejenerasyonu, patolojik myopide görülen koroidal neovaskülarizasyon gibi retinal patolojilerin tedavisinde sıklıkla yer almaktadır.²⁴

Sık kullanılan bir ilacın tedavideki etkinliğinin bilinmesi kadar ilacın güvenilirliği ve ilaca bağlı gelişen komplikasyonların bilinmesi de önem arz etmektedir. Sistemik uygulanan bevacizumaba bağlı karşılaşılabilecek yan etki ve komplikasyonlar yapılan çalışmalar sonucunda günümüzde net bir şekilde belirlenebilmiştir. Bevacizumabın sistemik uygulaması ile ilişkili sistemik yan etkiler yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel tromboemboli, proteinüri, hipertansiyon, serebral enfarkt, geçici iskemik atak, myokard enfarktüsü, kaşıntı ile birlikte yaygın döküntü, menstrüel irregülasyon şeklinde sıralanmaktadır.²⁵

Ancak literatür gözden geçirildiğinde, intravitreal bevacizumab uygulamaları üzerine yapılan özellikle de çok merkezli ve geniş kapsamlı olan çalışma sayısının, FDA onayı olan ranibizumaba göre daha sınırlı olduğu dikkati çekmektedir. Düşük maliyeti nedeni ile klinisyenlerce intravitreal tedavide tercih edilen bevacizumabın endikasyon dışı kullanımı, bu durumun bir nedeni olarak görülmektedir.

Dört kıta, 12 ülkeden, 70 merkezin katılımıyla gerçekleşen “Uluslararası İntravitreal Bevacizumab Güvenlik Anketi”nde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun güvenilirliği internet üzerinden yapılan bir anket yolu ile değerlendirilmiştir. Bildirilen hasta sayısının 5228, enjeksiyon sayısının 7113 olduğu ankette intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında korneal abrazyon, lens hasarı, endoftalmi, retina dekolmanı, oküler inflamasyon veya üveit, katarakta ilerleme, akut görme kaybı, santral retinal arter tıkanıklığı, subretinal hemoraji, retina pigment epitel yırtıkları, kan basıncında yükselme, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay ve ölüm gibi yan etkiler bildirilmiştir.²⁶ Sistemik ve oküler yan

etkilerin kapsamlı bir şekilde sorgulanmış olduğu bu ankette bevacizumab enjeksiyonu sonrası gözlenen erken dönem GİB değışiklikleri ve sonuçlarına yer verilmemiştir.

Bu bilgiler çerçevesinde çalışmamızda, kliniğimizde vitreoretinal hastalıkların tedavisinde bevacizumabın sıklıkla tercih edilmesinden yola çıkarak, ilacın intravitreal uygulamalarının güvenilirliğinin gözden geçirilmesi düşünülmüş, bu amaçla intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan hastalarda erken dönem GİB değışikliklerinin değerlendirilmesinin yanında, GİB yükselmelerine karşı proflaktik olarak topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulanan hastaların, enjeksiyon sonrası GİB değışimleri incelenerek dorzolamid-timolol kombinasyonunun bu değışimlere etkisinin belirlenebilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA ANATOMİSİ

Gözün en içteki tabakası olan retina, embriyolojik olarak optik çukurun iç ve dış tabakalarının farklılaşması ile oluşmaktadır. Dıştaki tabaka retina pigment epiteli (RPE), içteki tabaka ise nörosensöriyal retinayı oluşturmaktadır. Nörosensöriyal retina ve RPE arasındaki bulunan fizyolojik boşluğa "subretinal boşluk" denilmektedir. Nörosensöriyal retina ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık bulunmamaktadır.

Histolojik kesitlerde retinanın on tabakadan oluştuğu izlenir. Bu tabakalar dıştan içe doğru;

- a. Retina pigment epiteli
- b. Fotoreseptör tabakası
- c. Dış limitan membran
- d. Dış nükleer tabaka
- e. Dış pleksiform tabaka
- f. İç nükleer tabaka
- g. İç pleksiform tabaka
- h. Ganglion hücreleri
- i. Sinir lifleri tabakası
- j. İç limitan membran

olarak sıralanmışlardır.

a. Retina pigment epiteli: Optik diskten ora serrataya kadar uzanan, siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösteren RPE tek sıralı hegzagonal yapılı hücrelerden oluşur. Melanin içermekte olan bu hücreler Bruch membranına yapışık ve “zonula okludens” ve “zonula adherens” adındaki hücreler arası bağlantı kompleksleri adı verilen lateral ve interselüler adhezyonlarla sıkı şekilde birbirlerine bağlanmışlardır. Bu bağlantılar yapısal stabiliteyi sağlamalarının yanında metabolik enerji kullanarak suyun ve iyonların serbest geçişini engelleyerek sıvıyı subretinal alana pompalamaktadırlar. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte, pigment epitelinin ikinci kan retina bariyerini oluşturmasına yol açar.

Makula bölgesindeki RPE hücreleri daha küçük çapta iken (10-14 μ), periferde yer alan hücreler düzdür ve daha geniş çapa sahiptirler (60 μ). Foveadaki bu hücreler daha büyük melanozom içermeleri sebebiyle fundus floresein anjiyografideki azalmış koroidal floresans görünümüne neden olmaktadır. Ayrıca RPE hücreleri, fotoreseptör dış segment disklerinden gelen ve fagozomal aktiviteye bağlı oluşan; lipofuksin olarak adlandırılan granüller oluşturmaktadırlar.

b. Fotoreseptör Tabakası: Birinci nöron olan 130 milyon basil ve 7 milyon koni hücrelerinin dış segmentleri tarafından oluşturulmuştur. Dış segment, fotoreseptörlerin RPE ile dış limitan membran arasındaki kısmıdır. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir.

c. Dış Limitan Membran: Fotoresptörlerin iç segmentleriyle Müller hücrelerinin dış uzantıları arasındaki bağlardan oluşmuştur, gerçek bir membran değildir.

d. Dış Nükleer Tabaka: Fotoresptörlerin nükleus ve sitoplazmalarının bulunduğu tabakadır.

e. Dış Pleksiform Tabaka: Foveola çevresinde iç limitan membran (ILM) ile paralel olarak seyreden dış pleksiform tabaka, birinci nöron fotoresptörlerin gövdeleri ile horizontal ve bipolar hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu tabakadır. Periferik retinada kalınlığı 2 mikron olan bu tabaka, koni ve basillerin aksonlarının makulada daha uzun bir yapı göstermeleri sebebiyle daha kalın ve fibröz bir yapıya sahiptir. Foveada ise konilerin önünü serbest bırakabilmek için kenarlara doğru çekilerek, oblik bir seyir izleyerek henle katını oluşturmaktadırlar.

f. İç Nükleer Tabaka: Amakrin ve horizontal hücreler, ikinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri ile Müller hücrelerinin nükleuslarının bulunduğu bölgedir.

g. İç Pleksiform Tabaka: İç pleksiform tabaka, ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron ganglionlar ve amakrin hücreler arasındaki sinapsların bulunduğu tabakadır. Foveolada bulunmamaktadır.

h. Ganglion Hücreleri: Foveolada bulunmayan bir diğer tabakadır. Ganglion hücrelerinin gövdelerini içermektedir. Merkezde bulunanlar küçük, periferde bulunanlar daha büyüktür.

i. Sinir Lifleri Tabakası: Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1.2 milyon civarındaki ganglion hücresi aksonlarından oluşmaktadır. Aksonlar lamina cribrosa'ya ulaştıktan sonra myelin kılıfı ile sarılırlar. Ayrıca retina arter ve venleri de bu tabakadadır.

j. İç Limitan Membran: İç limitan membran, dış limitan membranın aksine aynı zamanda gerçek bir membrandır. Müller hücrelerinin ayakları çıkıntıları ve bazal laminaya yapışması ile oluşur. Retinanın en iç katı olan ILM, retinayı vitreustan ayırır. Vitre yüzeyinde pürüzsüz bir yapıya sahiptir.

2.2. VİTREUS ANATOMİSİ

Vitreus; lens ile retina arasında uzanan, 16.5 mm aksiyel uzunluğu, 4 mm³ hacmi, 3.9 gr ağırlığı olan; göz hacminin %80 kadarını oluşturan şeffaf, avasküler, jel benzeri bir yapıdır. Vitreusun %99'u sudan oluşmaktadır, viskozitesi ise suyun yaklaşık 2 katıdır. Refraktif indeksi 1.334'tür ve aköz humöre benzemektedir.

Gençlerde vitreusun %80'i jel, %20'si sıvı yapıdayken, yaşlanmaya bağlı likefaksiyon sonrası bu oran yarı yarıya izlenir. Vitreus önde lensin arka yüzü, Zinn lifleri, siliyer cisim ve pars plana ile komşudur. Lensin arka kapsülü komşuluğundaki

vitreus yüzünde görülen depresyona bağlı oluşan boşluk, patellar fossa olarak adlandırılır.

Vitreus cismi arkada ILM ve optik disk ile komşudur. Önde siliyer cismin pigmentsiz epiteline yapışıklık gösteren vitreus arkada ise optik disk çevresine sıkı yapışıklık göstermektedir. Diğer sıkı yapışıklıkları ise fovea kenarı ve büyük vasküler yapıların etrafında izlenmektedir.

Vitreus ile optik disk arasında huni şekilli Martegiani alanı denilen bir glial yapışıklık alanı vardır. Bu yapı öne doğru ilerleyerek kollajen liflerden yoksun olan Cloquet kanalı adı verilen yapı ile devam eder. Vitreus ile lens ekvatorunun arkasında Weigert'in Hyaloidokapsüler Ligamanı adı verilen 8-9 mm çaplı dairesel şekilli, gevşek bir yapışıklık izlenir. Ligamanın merkezinde ise Ergglet veya Berger boşluğu bulunur.

Vitreus sıkı yapıştığı periferik retina ve ora serratada vitreus tabanını oluşturur. Vitreus tabanı 2.6 mm genişliğindedir ve ön sınırı ora serratanın 1-2 mm önünde, arka sınırı ise 1-4 mm arkasında bulunur. Vitreus tabanı önündeki fibrillerin öne ve içe doğru yönelmesi ve sıkılaşması ile ön vitreus korteksi (ön hyaloid yüzü), bunun vitreus tabanının arkasından içe ve arkaya konumlanması ile de arka vitreus korteksi (arka hyaloid yüzü) oluşur. Hyalositler vitreus korteksinde yer aldığından, burası vitreusun metabolik merkezi kabul edilir. Metabolik olarak oldukça aktif olan bu hücreler arka vitreus yüzünde ve vitreus bazında daha yoğundurlar.

Vitreusun temel yapısal protein bileşimi kollajendir, diğer temel bileşeni ise hyalüronik asittir. Vitreustaki kollajen tip-2'dir, ancak buradaki kollajen aminoasit diziliminden dolayı tip-2 kollajen içeren diğer dokulardan farklı özellik göstermektedir. Kollajen üretimi ağırlıklı olarak vitreustaki fibroblastlarca gerçekleştirilmektedir.

Kollajen lifler ön arka eksen boyunca vitreus tabanından optik sinir başına doğru paralel bir seyir izler. Lifler vitreus tabanında kortikal vitreusta daha yoğundur ve ILM'ye yapışmazlar. Hyalüronik asit hem sıvı hem jel katmandaki temel glikoazminoglikandır, kortikal vitreusta en fazla bulunur. Kollajen fibrillerini sararak vitreus çatısına destek olur, saydamlığını ve viskoelastik yapısını güçlendirir.

2.3. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON UYGULAMALARI

İntravitreal enjeksiyon yöntemi ilk olarak 1911'de Ohm tarafından retina yırtığı tedavisinde intravitreal gaz tamponadı oluşturmak amacıyla tarif edilmiştir.² Aynı amaçla 1962 yılında ise intravitreal silikon yağı enjeksiyonu yapılmıştır.²⁷ Bundan daha önce; 1940'lı yıllarda endoftalmi tedavisinde intravitreal penisilin ve sülfonamidlerin intravitreal enjeksiyonunun yapıldığı çalışmalar bildirilmiştir.^{28,29} Oluşan etki zayıf olsa da, bu çalışmalar intraoküler enjeksiyonun güvenli ve uygulanabilir bir tedavi yöntemi olacağını ortaya koymuştur. Kazanılmış immün yetmezlik sendromuna (AIDS) ikincil gelişen sitomegalovirus (CMV) retinitisi olan bir hastanın intravitreal gansiklovir sodyum tedavisinden yarar gördüğü 1987 yılında bildirilmiştir.³⁰ Fomivirsen sodyum (Vitravene) CMV retinitisi tedavisinde intravitreal olarak uygulanmak üzere 1998 yılında FDA onayı almıştır. Ayrıca; 1980 ve 90'lı yıllarda proliferatif retinopatisi olanlarda 5-fluorourasil, diyabetik retinopatili hastalarda vitrektomi sonrası deksametazon, submaküler hemorajisi olanlarda doku plaminojen aktivatörü intravital enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır.³¹⁻³³

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda anti-VEGF ajanların tedavide kullanılmaya başlanması, intravitreal enjeksiyon uygulamalarında bir çığır açmıştır.

İntravitreal enjeksiyonlar ajanın hedef dokuya ulaşp, etkili konsantrasyonlara ulaşabilmesi için kan-retina bariyerini atlamasına olanak sağlamaktadır. İlacın terapötik göz içi konsantrasyonuna, sistemik absorsiyon ve tehlikelerinden kaçınılarak anında ve etkili bir şekilde ulaşılabilir. İntravitreal yolla uygulanmakta olan ilaçlardan bazıları şunlardır:

1. Antibiyotikler
2. Antiviraller
3. Steroidler
4. Anti-VEGF ilaçlar
5. Metotreksat
6. Doku plazminojen aktivatörü
7. Hyalüronidaz

1. Antibiyotikler: Antibiyotikler, endoftalmi tedavisinde esas rolü üstlenen ve hastalığın erken dönemlerinde kullanıldığında, görme fonksiyonlarını kurtarabilecek tedavilerdir. Antimikrobiyal ajanların kan-retina bariyerini atlayıp direkt vitreus içinde istenilen konsantrasyonlara ulaşabilmesinin tek yolu intravitreal enjeksiyon yoluyla uygulanmasıdır. İlaçlar steril koşullarda hazırlanıp uygunsuz sonuçlardan kaçınmak için uygun konsantrasyonlarda enjekte edilmelidir.

Günümüzde gram (+) bakteriyel endoftalmilerde en sık tercih edilen antibiyotik vankomisin ve sefazolin iken, gram (-) enfeksiyonlarda ise seftazidim, amikasin ve gentamisin tercih edilmektedir.³⁴ Sıklıkla olduğu üzere, mikroorganizmanın bilinmediği durumlarda genellikle vankomisin ve seftazidim kombinasyonu ilk tercih olarak kullanılmaktadır.

2. Antifungaller: Ekzojen veya endojen fungal endoftalmiler ciddi bir şekilde ele alınıp, cerrahi ve antifungal ilaçlar ile tedavi edilmedikçe her zaman için görmeyi tehdit eden bir hastalıktır. Mantara bağlı gelişen endoftalmilerde Amfoterisin B en sık tercih edilen ajandır. Enjeksiyon sonrası görülen ganglion hücre hasarı ve retina dekolmanı gelişiminin, Amfoterisin B'nin membran geçirgenliğini arttırmasına ikincil geliştiği düşünülür. İlacın retinaya yakın enjeksiyonu hasar riskini arttırmaktadır. Sistemik uygulama sonrası intraoküler düzeyi düşük seyreden amfoterisin B, 20 µg ile 100 µg dozları arasında retinal toksisite gelişmeden intravitreal olarak uygulanabilir. Flukonazol ve vorikonazol intravitreal uygulamada tercih edilen diğer ajanlardandır ancak flukonazolun sistemik kullanımı sonrasında da intraoküler düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır.³⁵

3. Antiviraller: İntravitreal antiviral ilaçlar 1990'lı yıllardan günümüze kadar kullanılmaktadır. Antiviral ilaçlar sıklıkla HIV ile enfekte hastalarda görülen CMV retiniti tedavisinde kullanılmaktadır. İntravitreal kullanılan antiviral ilaçlar gansiklovir, foskarnet ve sidofovirdir. Gansiklovirin intravitreal enjeksiyonu ile kemik iliği depresyonu gelişmeden retinal dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşılabilirdiği saptanmıştır. 20 ile 2000 µg arasındaki dozlarda retina toksisitesi gelişmeden enjeksiyonlar uygulanabilmektedir.³⁶ İntravitreal foskarnet enjeksiyonu uygulanan AIDS'e ikincil gelişen CMV retiniti olan olgularda görme keskinliğinde artış olduğu ve retinal lezyonda aktivasyon kaybının saptandığı bildirilmiştir.³⁷ Sitomegalovirus retinitli hastaların dahil olduğu prospektif bir çalışmada ise sidofovirin 5-6 hafta

aralıklarla 20 µg dozda intravitreal enjeksiyonu sonrası nadir reaktivasyon izlendiği ve progresyon ataklarına rağmen etkin bir tedavi sağlandığını bildirilmiştir.³⁸

4. Metotreksat: Primer intraoküler lenfoma tedavisinde metotreksatın intravitreal kullanımı ile etkili sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir.^{39,40} Tedavi süresince, lökoverin ile tedavi edilebilen vorteks keratopati ve punktat epitelyal erozyonlarla karşılaşıldığı, lenste hafif opasifikasyon saptandığı bildirilmiştir.⁴⁰ Üveiti ve buna bağlı kistoid makula ödemi olan hastalara intravitreal metotreksat enjeksiyonu uygulanmış, enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde artış ve kistoid makula ödeminde azalma olduğu saptanmış, bazı hastalarda immunsupresif tedavi gereksiniminin azaldığı bildirilmiştir.⁴¹

5. Steroidler

a. Triamsinolon asetat: Triamsinolon asetat, antienflamatuar ve anjiostatik etkiye sahip olan sentetik bir steroiddir. Enflamasyonda azalma yaratmasının yanı sıra vasküler endotelyal hücre ekstrasellüler matriksinin yapımını etkiler, RPE migrasyonunu ve proliferasyonunu da azaltır.

Ödem ve vasküler proliferasyon ile seyreden hastalıklarda kullanılabilecek bir tedavi seçeneği olabileceğini öne süren çalışmalarda triamsinolon; diyabetik makula ödemi, kalıcı psödotakik kistoid makula ödemi, üveitik kistoid makula ödemi, retinal ven tıkanıklığı sonrası gelişen kistoid makula ödemi ve neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda kullanılmıştır.⁴²⁻⁴⁷ İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası başta sıklıkla GİB artışı olmak üzere; akut ve steril endoftalmi, retina yırtığı ve

dekolmanı, katarakt oluşumu ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlara rastlanmaktadır.⁴⁸

b. Deksametazon: Özel bir 23-Gauge (G) enjektör sistemi ile göz içine yerleştirilmekte olan biyodegradabl deksametazon implant (Ozurdex®; Allergan Inc., Irvine, CA) 0.7 mg olarak uygulanmaktadır. Zaman içinde implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır.⁴⁹ Diyabet, retinal ven tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve üveite bağlı makula ödemi tedavisinde kullanılmaktadır.

İnfeksiyöz olmayan intermediyer ve arka üveitte tek doz implant uygulanan hastaların altı aylık izlemi boyunca; inflamasyonda azalma ve görme keskinliğinde artış saptandığı bildirilmiş, ven tıkanıklığına bağlı gelişen makula ödeminin tedavisi için deksametazon implant uygulanan bir başka çalışmada ise tek doz uygulama sonrası altı aya kadar makula ödeminde azalma saptandığı ve görme keskinliğinde artış olduğu bildirilmiştir.^{50,51}

Altı aydan uzun süredir devam eden inatçı diyabetik makula ödemi olan, intravitreal deksametazon implant uygulanan dokuz olgunun tedavi sonuçlarının paylaşıldığı bir çalışmada ise, olguların tümünde enjeksiyondan hemen sonra üçüncü günde başlayan ve dört ay süren anatomik düzelme ve görme keskinliğinde artış saptandığı; yalnızca bir hastada birinci ayda ilaç tedavisine cevap veren geçici bir GİB yüksekliği görüldüğü bildirilmiştir.⁵²

6. Doku plazminojen aktivatörü: Doku plazminojen aktivatörü (tPA) fibrin ile temas sonrası plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrinin yıkılmasını ve pıhtının

parçalanmasını sağlar. Pıhtı yeni, taze bir pıhtı ise tPA pıhtıyı eritme ve kan akımını tekrar sağlama potansiyeline sahiptir. Tıkanıklığın tromboza bağlı olması nedeniyle santral retinal ven tıkanıklığı tedavisinde fibrinolitik ajanlar kullanılmıştır.⁵³ Doku plazminojen aktivatörünün intravitreal enjeksiyonunun, sistemik uygulama ile benzer etkinlikte olduğu ve ciddi yan etkilere yol açmaksızın kullanılabileceği bildirilmiştir.⁵⁴ Submaküler hemorajilerin tedavisinde de tPA'dan faydalanılabilmektedir. Subretinal t-PA ve intravitreal gaz enjeksiyonu birlikte uygulanarak, çözölen pıhtının hava altında subretinal mesafede yer değiştirmesi; yani bir "pnömatik deplasman" hedeflenmektedir.^{55,56}

7. Hyalüronidaz: İnvitreal koyun hyalüronidazının (Vitrace®; ISTA Pharmaceuticals, Irvine, CA) vitreus hemorajili olgularda intravitreal enjeksiyonu, vitreusun likefaksiyonu ve buna bağlı gelişen eritrosit lizis ve fagositozu ile hemorajinin çözönmelerini kolaylaştırabilir. Saflaştırılmış, koruyucu madde içermeyen koyun hyalüronidazın tek doz uygulamasının etkinliği ve güvenilirliği iki geniş çok merkezli, randomize, kontrollü faz üç çalışma ile gösterilmiştir.^{57,58}

8. Anti –VEGF İlaçlar: Vasküler endotelyal büyüme faktörü, endotel hücrelerine spesifik, potent etkili, diffüze olabilen bir yapıya sahip fizyolojik ve patolojik yeni kan damarları oluşumunda güçlü bir rol oynayan bir moleküldür.^{59,60} VEGF geni 14kb'lık kodlama bölgesini kapsamış olup 6. Kromozomun kısa kolu (6p21.3) üzerinde bulunur, sekiz ekzon ve yedi intron bölgesinden oluşur.⁶⁰ Endotel hücrelerinin çoğalması, göçüne ve farklılaşmasına sebep olur.⁶¹

VEGF'nin çeşitli alt grupları mevcuttur. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, plasental büyüme faktörü (PIGF) ve yılan zehiri VEGF'ü (svVEGF, VEGF-F) adı verilen yedi üyeden oluşmaktadır.⁶² Anjiyogenez için en önemli olan tip VEGF-A'dır. VEGF-B anjiyogenik olmayan tümör progresyonunda rol oynamakta iken, VEGF-C ve VEGF-D alt gruplarının ise kanserde anjiyogenez ve lenfanjiyogenezde rol aldığı düşünülmektedir.⁶³

VEGF olarak isimlendirilen büyüme faktörü, aslında Human-VEGF'i ya da diğer adıyla VEGF-A'yı tanımlamaktadır.^{62,64} VEGF-A, 36–46 kD ağırlığında homodimerik bir glikoproteindir.⁶⁵ Böbrek glomerulusu, gastrointestinal mukoza ve saç folikülleri gibi dokularda salındığı tespit edilmiştir. Gözde ise primer olarak gangliyon hücreleri, Müller hücreleri ve retina pigment epitel hücrelerince üretilip salınır. Koroidal damarların gelişimi için RPE'den üretilen VEGF gereklidir.⁶⁶

VEGF-A'nın aynı genden türeyen çeşitli izoformları mevcuttur. İzofomlar içerdikleri aminoasit sayısı ile adlandırılmaktadır. Bu izoformlar; VEGF-A-113, VEGF-A-121, VEGF-A-145, VEGF-A-12, VEGF-162, VEGF-A-165, VEGF-A-165-B, VEGF-A-183, VEGF-A-189, VEGF-A-206'dır. İzofomların heparine olan afiniteleri farklılık göstermektedir. Heparine olan afinite, hücre yüzeyi ve bazal membranlardaki heparan sülfatla etkileşme yeteneğini gösterir. Heparin afinitesi en düşük olan VEGF 121, en yüksek olan VEGF 206'dır. VEGF 121 bu düşük afinitesi nedeniyle intraselüler yerleşim gösteren ve salındığında uzak mesafelere yayılabilen izoformdur. Tüm izoformlar içinde en potent olan, patolojik neovaskülarizasyonda rol oynayan, anjiogenezin güçlü bir aktivatörü olan VEGF 165 izoformunun da heparin afinitesi düşüktür.^{67,68}

VEGF reseptörleri vasküler endotel hücre yüzeyinde saptanmıştır. Esasen VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2,(KDR, Flk-1) ve VEGFR-3 olmak üzere 3 tiptir, VEGFR-1 ve VEGFR-2 endotel hücreleri üzerinde iken VEGFR-3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır. Bu üç reseptörden başka Soluble VEGFR-1 (sVEGFR-1) ve sVEGFR-2 adı verilen iki reseptör daha tanımlanmıştır.⁶⁹ Bir tirozin kinaz reseptörü (RTKs) olan VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; hücre içinde fosfolipaz-C, fosfatidilinositol-3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerinin uyarılması ile endotel hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını gerçekleştirir.⁷⁰

VEGF, embriyonik hayat ve erken postnatal dönemde vaskülogenez, anjiyogenez ve lenfanjiyogenezde önemli rol oynamakta iken, erişkin hayatta ise overyan anjiyogenezde, endokondral kemik oluşumunda, doku ve organ yenilenmesinde, hematopoetik hücrelerin yaşam döngüsünde, eritropoezin regülasyonunda ve patolojik olaylarda (neoplastik, hematolojik, oküler, inflamatuvar ve iskemik hastalıklarda) rol oynamaktadır.⁷¹⁻⁷³

VEGF, iskemik göz hastalıklarında görülen neovaskülarizasyonlarda anjiyogenetik uyarımdan sorumlu olan temel moleküldür.^{74,75} İskemi sonucunda başta retina pigment epiteli, perisit ve Müller hücrelerinden VEGF salgınır. Salınan VEGF retina endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları bozarak kan-retina bariyerinin bozulmasına ve bunun sonucunda retinada eksudasyon ve ödem oluşmasına yol açmaktadır.⁷⁵ İlk olarak 1994 yılında proliferatif diyabetik retinopatili hastaların gözlerinde aköz hümör ve vitreusda VEGF seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir.⁷⁴

Oftalmolojide, özellikle vitreoretinal bozuklukların patogenezinde rol alan VEGF ve etkilerini inhibe etmek amacıyla intravitreal enjeksiyon yoluyla tedavide

kullanılan, monoklonal antikor özelliğinde olan anti-VEGF ilaçlar ranibizumab ve bevacizumabtır. Pegaptanib ise bir monoklonal antikor olmamasına rağmen aynı etkiyi göstermektedir.

a. Pegaptanib Sodyum: Pegaptanib, polietilen glikol birimine kovalent bağlı, 28 bazlık bir RNA aptameridir. Kelime anlamı olarak kısa bir oligonükleotid sekansı olan aptamer, spesifik bir protein hedefi yüksek afinite ile inhibe eder. Pegaptanib, VEGF'in 165 amino asitlik izoformuna ekstrasellüler olarak bağlanır ve VEGF' in reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. Molekül ağırlığı yaklaşık 50 kD, osmolalitesi 280-360 mOsm/kg ve pH'sı 6-7 arasındadır. Oküler neovaskülarizasyonların tedavisinde kullanılan ilk VEGF-A inhibitörüdür.

Pegaptanibin kısa dönem etkinliği ve güvenilirliği üzerine yapılmış en büyük çalışmalardan birisi VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) çalışmasıdır. Çalışmada neovasküler YBMD tanısı alan 1186 olguya üç farklı dozda (0.3 mg, 1,0 mg ve 3.0mg) 6 hafta aralıklarla intravitreal pegaptanib enjeksiyonu uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda 0.3 mg alan grupta %70 hastada 15 harften az kayıp varken, bu oran kontrol grubunda %55 bulunmuştur. Ciddi görme kaybı kontrol grubunda 2 kat daha fazla bulunmuştur. Görme keskinliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında enjeksiyon yapılan hastalarda stabilizasyon veya artış sağlandığı görülmüştür (%33-%23). Pegaptanib grubuyla kontrol grubu arasındaki fark en erken 6. haftada görülmeye başlanmıştır. Pegaptanib'in 1 mg veya 3 mg'lık dozlarının, 0.3 mg'lık dozundan daha etkili olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.⁷⁶

b. Ranibizumab: Ranibizumab, 48 kD büyüklüğünde, insanlaştırılmış fare monoklonal antikorunun Fab fragmanıdır. VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eder. Monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuştur. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanamayacağı ve kompleman aracılıklı immun yanıtları oluşturmayaacağı düşünülmektedir.

Vasküler endotelial büyüme faktörüne ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazla olan ranibizumab 2-4 gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik açıdan güvenilir olup, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya veya subretinal boşluğa geçişi zor olan VEGF'e karşı ranibizumab tüm retina katlarını geçebilir. İnsanlarda intravitreal uygulamadan sonra sistemik dolayımında çok az oranda saptanmıştır.⁷⁷

Ranibizumabın tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için çok sayıda randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalar yapılmıştır. MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration) çalışmasında 716 minimal klasik veya okült tip koroidal neovasküler membranlı (KNVM) olguda aylık intravitreal uygulanan ranibizumabın 0.3 mg ve 0.5 mg'lık dozları ile plasebo enjeksiyonlar karşılaştırılmıştır. İkinci yıl sonunda 0.3 mg, 0.5 mg ve plasebo enjeksiyon grubunda üç sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %92, %90 ve %52.9 olarak bildirilmiş olup ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.⁷⁸

Diğer büyük bir çalışma ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age Related

Macular Degeneration) da ise 432 baskın klasik tip KNVM'li hastada intravitreal 0.3 mg veya 0.5 mg'lık ranibizumabın aylık enjeksiyonları, fotodinamik tedavi (FDT) monoterapisi ile karşılaştırılmış ve bir yıllık takip sonunda üç sıra ve üzeri görme artışı ise 0.3 mg ve 0.5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları ile FDT gruplarında sırasıyla %35.7, %40.3 ve %5 olarak saptanmış ve hem görmenin stabilizasyonu hem de görme artışı yönünden ranibizumab uygulanan hastalar, FDT monoterapisi uygulananlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.⁷⁹

c. Bevacizumab: Bevacizumab, insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. Molekül ağırlığı 150 kD ve yarı ömrü 17-21 gün olup iki adet antijen bağlayıcı bölgesi bulunmaktadır. Metastatik kolorektal kanserli olgularda intravenöz olarak kullanımı 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.⁸⁰

SANA (Systemic Avastin for Neovascular Age Related Macular Degeneration) grubunun çalışma sonuçlarına göre KNVM tanısı olan hastalarda bevacizumabın sistemik kullanımı ile 12 haftanın sonunda hem görme keskinliğinde artış, hem de anjiyografi ve optik koherens tomografi (OKT) bulgularında gerileme saptanmıştır. Fakat hastaların kan basıncı değerlerinde meydana gelen yükseklik sistemik uygulamayı sınırlamıştır. Sistemik uygulamadaki sınırlamanın yanında lezyonlardaki gerileme intravitreal uygulamanın denenmesini de beraberinde getirmiştir.^{77,81}

Deneyisel çalışmalar, bevacizumab molekülünün retinayı geçip subretinal mesafeye ulaşmak için çok büyük olduğunu öne sürmüşlerdir.⁸² Ancak yapılan klinik çalışmalarda bevacizumabın etkili olduğunun gösterilmesi, ilacın subretinal mesafeye

ulaştığını düşündürmektedir. Bu durumun hasta bir retinanın büyük moleküllere karşı daha geçirgen bir hale gelmesiyle mümkün olduğu düşünülmektedir.

İlk kez 2005 yılında sistemik uygulamanın 400'de biri olan 1–1.5 mg dozun güvenli olabileceği hesaplanarak, daha önce uygulanmış tedavilere rağmen progresyon gösteren neovasküler YBMD tanısı olan bir olguda 1 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile klinik düzelme sağlandığı bildirilmiştir.²³

Literatürde bevacizumabın sistemik kullanımı ile ortaya çıkan yan etkiler olarak gastrointestinal kanaması ve kolon perforasyonu, diare, yara iyileşmesinde gecikme, tromboemboli, epistaksis, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, halsizlik, lökositopeni olarak bildirilmiştir.⁸³ İlacın 1.0 mg intravitreal enjeksiyonu sonrası saptanan sistemik düzeyinin herhangi bir ciddi komplikasyona yol açmaya yetecek düzeyde olmadığı öngörülmektedir.

c.1. Endikasyonları: Bevacizumab patofizyolojisinde neovaskülarizasyonun rol aldığı göz hastalıklarının tedavisinde giderek artan şekilde uygulanmaya başlamıştır. Bevacizumab endikasyon dışı olarak koroidal neovaskülarizasyon, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik makulopati ve retinal ven tıkanıklığı gibi VEGF seviyelerinin yüksek seyrettiği göz hastalıklarında intravitreal yolla uygulanmaktadır.²⁴ (Tablo 1).

Tablo 1. Bevacizumab ile tedavi edilen antiteler²⁴

Koroidal neovaskülarizasyon	Neovasüler glokom
• Eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu • Retinal anjiomatöz proliferasyon • Patolojik myopi • Anjioid çatlaklar • Best hastalığı • Erişkin vitelliform distrofi • Santral seröz koryoretinopati • İç punktat koroidopati • Multifokal koroidit • Oküler histoplazmozis sendromu • Koroidal osteom • Toksoplazmozis • Uveit • Pseudotümör serebri • Peripapiller • İdyopatik	• Santral retinal ven tıkanıklığı • Retinal ven dal tıkanıklığı • Proliferatif diyabetik retinopati • Santral retinal arter tıkanıklığı • Oküler iskemik sendrom
	Radyasyon ile ilişkili
	• Radyasyona bağlı nöropati • Radyasyon retinopatisi
	Diğer
	• Koroidal metastazla seyreden meme kanseri • Neovaskülarizasyon ilişkili melanom • Makroanevrizma • Vazoproliferatif tümör • Coats hastalığı • Jukstapapiller kapiller hemanjiom • İdyopatik makuler telenjektazi • Polipoidal koroidal vaskülopati • Santral seröz koryoretinopati • Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati • Herpetik korneal vaskülarizasyon • Skatrisyel pemfigoid korneal vaskülarizasyon • Arka kapsüler neovaskülarizasyon • Korneal greft neovaskülarizasyonu • Kuru göz ilişkili korneal neovaskülarizasyon • Bleb revizyonu • Glokom filtrasyon cerrahisine yardımcı tedavi
Retinal neovaskülarizasyon	
• Proliferatif diyabetik retinopati • Orak hücre retinopatisi • Prematüre retinopatisi • Eales hastalığı	
Maküler ödem	
• Diyabetik retinopati • Santral retinal ven tıkanıklığı • Retinal ven dal tıkanıklığı • Psödofakik • Uveitik • Tıkayıcı vaskülit • Retinitis pigmentosa	

c.1.1. Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu: Bevacizumab endikasyon dışı olarak ilk kez neovasküler YBMD tedavisinde kullanılmıştır. Klinik çalışmalar neovasküler YBMD tedavisinde ranibizumabın etkinliğini saptamıştır ancak bevacizumabın YBMD’de etkinliği için uzun süreli, çok merkezli, kontrol grubu içeren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Buna karşılık küçük, az sayıda, kontrol grubu bulunmayan, standardize olmayan klinik çalışmalar mevcuttur.⁷⁸

Hayvan çalışmalarında büyük moleküllerin ILM ve iç pleksiform tabakayı aşamadıkları gösterildiğinden, bevacizumab molekülünün büyüklüğü nedeniyle retinayı penetre edip de, KNVM gibi retina altındaki bir patolojiyi tedavi edemeyeceği düşünülmüştür. Ancak intravitreal bevacizumab ile sağlanan başarılı sonuçlar hasta retinanın büyük moleküllere geçirgen olabileceğini, yüksek doz uygulamalarının difüzyon bariyerlerini etkilediğini düşündürmektedir. Ayrıca insan foveasında ILM’nin çok ince olması ve iç pleksiform tabaka bulunmaması nedeniyle ilaç retinayı penetre edebilir. Vitreus ve retinadaki VEGF’in inhibisyonu da retina pigment epiteli altındaki KNVM’den sızıntıyı ve büyümeyi önleyebilir.⁸⁴

CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials) çalışma grubunun yayınladığı çok merkezli çalışmada bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 1208 hasta karşılaştırılmış, bir yıl sonunda aylık uygulanan bevacizumab tedavisi aylık uygulanan ranibizumab tedavisi ile eşdeğer bulunmuş, ölüm, myokardiyal infarktüs ve inme oranları iki grupta benzer bulunmuştur.⁸⁵ Çalışma grubunun iki yıllık takip sonuçlarını paylaştığı bir yayında ise görme keskinliğinde ortalama artış iki grupta benzer bulunmuş, ancak aylık tedavi alan grupta, gerektiğinde tedavi uygulanan gruba göre görme keskinliğindeki ortalama artışın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ölüm ve aterotrombotik olayların

görölme oranı her iki grupta benzer bulunmuş, bir veya daha fazla ciddi sistemik yan etki görülen hasta oranı bevacizumab grubunda daha yüksek bulunmuş, fakat VEGF inhibisyonunun sistemik hastalıklardaki rolü tam olarak bilinmediğinden bevacizumab ile daha fazla sistemik yan etki görölme riski olduğuna dair bir sonuca varmanın yanlış bir yaklaşım olduğunu da belirtmişlerdir.⁸⁶

c.1.2. Retinal ven tıkanıklığı: Retinal venin santral ve dal tıkanıklıklarında gelişen makula ödemi intravitreal bevacizumab ile tedavi edilebilir. Grid lazer tedavisi, ilk kabul gören tedavi olmuştur ve bu tedavi retinal ven dal tıkanıklığı olan, seçilmiş hastalarda standart bir yaklaşım olarak benimsenmiştir.⁸⁷

Retinal ven dal tıkanıklığı tedavisinde intravitreal triamsinolon kullanılan olgularda tedavi ile görme keskinliğinde artış ve OKT’de makula kalınlığında azalma olduğu gösterilmiştir.⁸⁸ Ancak başta katarakt gelişimi ve GİB’de artış olmak üzere yan etkilerin saptanması nedeniyle VEGF düzeylerinin artmış olduğu bilinen bu hastalarda anti- VEGF ilaçlar gibi alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmuştur.⁴⁶

Bevacizumab ayrıca iskemik tip santral retinal ven tıkanıklığının sık görülen bir komplikasyonu olan neovasküler glokom tedavisinde de etkilidir. Bevacizumabın ön kamara veya intravitreal uygulandığı olgularda iris neovaskülerizasyonunda gerileme izlendiği ve semptomatik düzelme sağlandığı saptanmış, etkinin genellikle ilk 48 saat içinde görölmekte ve en az dört hafta sürmekte olduğu bildirilmiştir.^{89,90}

c.1.3. Diyabetik Retinopati: Diyabetik retinopatide intravitreal bevacizumab ilk olarak vitreus hemorojisine bağlı panretinal fotokoagülasyonun uygulanamadığı, ileri evre proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda kullanılmıştır. Bu hastalarda

enjeksiyondan bir hafta sonra anatomik ve fonksiyonel iyileşmenin başladığının saptandığı bildirilmiştir.⁹¹ Diyabetik preretinal neovasküler membranları bulunan hastalarda ise pars plana vitrektomi öncesi adjuvan tedavi olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanabilir. Bir hafta içinde neovasküler proliferasyonlar kontrakte olur ve ameliyat esnasında daha az kanama ile membranlar daha kolay soyulabilir.⁹²

Santral retinal ven tıkanıklığında görülen neovasküler glokomdakine benzer şekilde, proliferatif diyabetik retinopatiye bağlı gelişen iris neovaskülerizasyonlarında da bevacizumab kullanılmıştır. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan yedi hastanın tümünde enjeksiyon sonrası birinci hafta içinde iris neovaskülerizasyonu gerilemiş, ikinci ayda iki olguda rekürrens izlendiği, yedi hastanın altısında göz içi basıncının kontrol altına alındığı bildirilmiştir.⁹³

Tedaviye dirençli diffüz diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan 51 hastada intravitreal bevacizumab tedavisi ile altı haftada santral makula kalınlığının 501 mikrondan, 416 mikrona, 12. haftada ise 377 mikrona düştüğü saptanmış, altı haftalık takip sonucunda görme keskinliğinde bir sıra artış olduğu bildirilmiştir.⁹⁴

Azad ve ark.⁹⁵ ise prospektif çalışmalarında diffüz DMÖ tanısı olan 60 hastada intravitreal bevacizumab, intravitreal triamsinolon ve maküler grid lazer tedavisini karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda hem triamsinolonun hem de bevacizumabın maküler grid lazer uygulamasına göre diffüz DMÖ tedavisinde daha etkin olduğunu saptamışlar, bununla beraber triamsinolonun GİB artışı ve katarakt gelişimi gibi yan etkilerle ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.

Çok merkezli retrospektif bir çalışmada diffüz DMÖ tanısı ile intravitreal bevacizumab uygulanan 141 göz, grid lazer uygulanan 120 göz ve grid lazerle

kombine intravitreal bevacizumab tedavisi uygulanan 157 gözün iki yıllık tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda iki yıllık tedavi sonucunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde artış saptanmış, düzelme oranı intravitreal bevacizumab uygulanan grupta, grid lazer tedavisi uygulanan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Santral makula kalınlığı değerlendirildiğinde, üç grupta da azalma olmakla birlikte bu azalmanın intravitreal bevacizumab uygulanan grupta en fazla olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın, tek başına veya grid lazerle kombine uygulanan intravitreal bevacizumabın, diffüz KMÖ tedavisinde kullanımının desteklenmesi için bir kanıt niteliğinde sunulduğu belirtilmiş ve tek başına intravitreal bevacizumab tedavisinin, tek başına grid lazer tedavisine göre görme keskinliğinde sabit bir seyir ve artış sağlayabilmek açısından daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır.⁹⁶

c.1.4. Santral Seröz Koryoretinopati: İndosiyanın yeşil anjiyografi bulguları göz önüne alındığında koroidal hiperpermeabilitenin santral seröz koryoretinopatinin (SSR) nedeni olduğu varsayılmaktadır. VEGF damar geçirgenliğini arttıran temel sitokinlerdendir. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu VEGF'in aktivitesini önleyerek SSR' nin semptomlarını düzeltebilir. Günümüzde koroid damarlarının geçirgenliği ve VEGF arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamakla birlikte anti-VEGF tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar bildirilmiştir.^{97,98} Aydın 'ın⁹⁹ akut SSR tanısı konulan 22 hastayı üç ay takip ettiği çalışmasında 13 hastaya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyon yapılan bu grupta üç ay boyunca görme keskinliğinde artış olduğunu saptamış ve seçilen hastalarda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun akut SSR tedavisinde ümit veren bir seçenek olduğunu bildirmiştir.

c.1.4. Psödofakik Kistoid Makula Ödemi: Psödofakik kistoid maküler ödemin (KMÖ) etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemekle birlikte intraoküler inflamasyonun hastalığın gelişiminde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Kan-retina bariyerinin bozulması ve vasküler permeabilite kaybı ile ilişkisi bulunan ve bu yolla makula ödemi gelişimine katkısı bulunan VEGF'in hastalığın gelişiminde rol alan etkenlerden birinin olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁰

Tedaviye dirençli psödofakik KMÖ olan 36 göze intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan prospektif bir çalışmada, tedavi sonrası 12 ay süresince en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde artış ve OKT ile ölçülen makula kalınlığında azalma olduğu saptanmıştır.¹⁰¹ Retrospektif bir çalışmada ise psödofakik KMÖ olan 16 hastada intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında makula kalınlığında anlamlı azalma olmasına rağmen, yalnızca bir hastada görme keskinliğinde artış olduğu saptanmış ve bu hastalıkta VEGF inhibisyonu ile yararlı bir etki elde edilemediği sonucuna varmışlardır.¹⁰²

Teorik olarak VEGF inhibitörlerinin hastalığın tedavisinde bir rolü olduğu düşünülse de psödofakik KMÖ tedavisinde anti-VEGF ilaçların rutin kullanımını önerecek bir kanıt bulunmamaktadır. Gelecekte psödofakik KMÖ tedavisinde bu ilaçların rolünü belirleyebilmek için geniş kapsamlı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

d. VEGF-Trap: VEGF-trap, VEGFR 1 ve 2'nin antijen bağlayan kısımlarıyla immunoglobulin G'nin, Fc parçalarının birleştirilmesiyle oluşturulan bir füzyon proteindir. VEGF-Trap, tüm VEGF izoformlarının kendi reseptörlerinden daha sıkı bağlanabileceği bir yalancı reseptör olarak görev görür. İlaça yönelik çalışmalar devam etmekte ve elde edilen veriler paylaşılmaktadır. İlacın neovasküler YBMD

hastalarında ranibizumab ile karşılaştırıldığı bir faz üç çalışmada, üç aylık uygulama sonrası yapılan aylık veya iki ayda bir kez yapılan enjeksiyonların etkisinin ranibizumabın aylık enjeksiyonu ile benzer etki ve güvenlik aralığında olduğu sonucuna ulaşılmış olduğu bildirilmiştir.¹⁰³

2.4. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON KOMPLİKASYONLARI

Doğru bir teknikle, intravitreal ilaç enjeksiyonu, ciddi komplikasyon gelişme oranı düşük olan basit bir cerrahi işlemdir. Çalışmalar intraoküler cerrahinin temel standartlarının uygulanmaması durumunda, girişim sonucu gelişen komplikasyon oranının hızla kabul edilemez düzeylere ulaştığını ortaya koymuştur. İntravitreal enjeksiyonların birer intraoküler cerrahi olarak değerlendirilmesi ve tüm intraoküler işlemlerde uygulanan standartlara (örn. operasyon alanının asepsi koşullarına uygun olması ve işlem boyunca steril bir teknik kullanılması) uygun olarak yürütülmesi kaçınılmaz bir gerekliliktir. Ancak oftalmologların gösterdiği tüm bu özene rağmen, enjeksiyon uygulanan hastalar enjeksiyon sonrasında belirli bazı komplikasyonlar ile karşı karşıya kalmaktadırlar.

2.4.1. Subkonjonktival Hemoraji

Konjonktival kanama, enjeksiyon sırasında meydana gelen travma ile ilişkilidir (örn. Forseps veya iğne yaralanmaları). Anestezi için subkonjonktival enjeksiyon uygulandığında, iki enjeksiyon yapıldığından bu komplikasyonun görülme sıklığını arttırdığı açıktır. Topikal anestezi ile uygulanan hastalarda bile %37 oranında

kanama görülebildiği bildirilmiştir.¹⁰⁴ Olguların çoğunda herhangi bir sorun oluşturmamasına karşın, konjunktival kanama çoğu zaman hasta açısından ciddi bir yan etki gibi algılanır. Bu nedenle hastalar bu lezyonların görünümleri ve doğal seyri hakkında bilgilendirilmelidirler. Subkonjunktival anestezi yerine topikal anestezi kullanımı ve konjunktivain manipülasyonu sırasında forseps yerine pamuklu çubuk kullanılması gibi yaklaşımlar subkonjunktival hemoraji insidansını azaltmaya yönelik uygulamalardır.

2.4.2 Konjunktival Skar Oluşumu

Özellikle subkonjunktival anestezi kullanımı ile uygulanan tekrarlayan enjeksiyonlar, konjunktival skar dokusu oluşumuna yol açmaktadır. Geniş kapsamlı çalışmalarda tekrarlayan intravitreal enjeksiyonlar sonrasında belirgin konjunktival skar dokusu oluşumuna dair bir bilgiye yer verilmemiştir. Bununla beraber, tekrarlayan enjeksiyonların gerekli olduğu durumlarda, skar oluşumundan kaçınmak için, enjeksiyon yerinin kaydedilmesi ve mümkünse aynı yerin tekrar kullanılmaması uygun bir yaklaşım olacaktır.¹⁰⁵

2.4.3 Ağrı

Ağrı; anesteziyle, iğnenin konjunktiva ve skleradan geçişiyle ve enjeksiyon sonrası GİB'de artış olmasına bağlı ortaya çıkabilir. Subkonjunktival anestezi kullanıldığında, hastalar subkonjunktival enjeksiyonun uygulanma esnasında daha fazla ağrı, iğnenin arka segmente geçişinde ise daha az ağrı hissetmektedirler.

Topikal anestezi kullanılan olgularda subkonjonktival enjeksiyonun oluşturduğu ağrı engellenebilirken, intravitreal enjeksiyon sırasında daha fazla ağrı hissedildiğinin saptandığı bildirilmiştir.¹⁰⁶

2.4.4 Puntat Keratit ve Kornea Ödemi

Göz yüzeyine uygulanan anestezi ve korneal anestezi sonrasında göz kırpmaya refleksinin azalması, kornea yüzeyinin antiseptik solüsyon ile yıkanması, enjeksiyon sırasında korneanın uzun süre açık kalması ve enjeksiyon sonrası göz yüzeyinde oluşan düzensizlikler gibi sebeplerin bir araya gelmesi sonucu bu durum ortaya çıkabilir.¹⁰⁵

Tüm bu faktörlerin bir araya gelişi ve GİB'in geçici artışı, kornea ödeme neden olur; VISION çalışmasındaki hastaların %9'unda kornea ödemi geliştiği saptanmıştır.³ Bevacizumab Güvenlik Anketi'nde ise hastaların %15'inde korneal abrazyon geliştiği bildirilmiştir.²⁶ Kornea epitelinin zarar görmesini engellemek amacıyla, topikal anestezi sonrasında, gözün açık kalma süresi en aza indirgenmeli, gerekli olgular işlem sonrasında oküler lubrikan ilaçların kullanımı açısından değerlendirilmelidir.

2.4.5. Vitreus Reflüsü

İğnenin geri çekilmesi sırasında, vitreus veya sıvı iğnenin oluşturduğu yolu izleyerek ve arka kamarayı terk ederek, subkonjonktival alana veya transkonjonktival

olarak göz yüzeyine ulaşabilir. Bu olay, enjeksiyonların %20'sinde gözlenmektedir.¹⁰⁷

Vitreus prolapsusu iki soruna yol açabilir:

1. Enjekte edilen ilacın büyük bir kısmı dışarı çıkabilir.
2. “Vitreus tıkaç” bakterilerin göz yüzeyinden içeri girmesi için bir giriş noktası oluşturabilir ve postoperatif endoftalmi riskini anlamlı oranda arttırabilir.¹⁰⁸

Vitreus reflüsü gelişimini önleyebilmek, reflü olan miktarı sınırlayabilmek için enjeksiyon sonunda iğne geri çekildikten hemen sonra bir pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesine kısa süreli yumuşak bası uygulanabilir.

2.4.6. Travmatik Katarakt ve Kataraktın İlerlemesi

Enjeksiyon yapan cerrahların doğru enjeksiyon teknikleri konusunda eğitilmeleriyle, travmatik katarakt oranı çok düşük olmaktadır. Ancak hastanın başını aniden hareket ettirmesi veya iğne ucunun yanlışlıkla lense doğru hareket ettirilmesi hiçbir zaman tam olarak engellenemez, hatta intralenticüler enjeksiyonlarla bile karşılaşılabilmektedir.¹⁰⁹

Uygulamaya bağlı gelişen bu travmatik kataraktın dışında; enjekte edilen ilaca bağlı katarakt gelişimi ve mevcut kataraktın progresyonuna intravitreal triamsinolon enjeksiyonları sonrası sıkça rastlanılmaktadır. Genellikle birinci enjeksiyondan sonraki ilk yıl içinde hastaların %20-45'ine katarakt cerrahisi uygulanması gerekmektedir.⁹ Thompson,¹¹⁰ retinanın çeşitli vasküler hastalıklar nedeniyle intravitreal triamsinolon enjeksiyonu yapılan 96 gözü değerlendirdiği retrospektif çalışmasında enjeksiyondan bir yıl sonra triamsinolon uygulanan gözlerin yarısında muayene ile fark edebilir düzeyde katarakt gelişiminin saptandığını bildirmiştir.

Anti-VEGF ajanlarla yapılan tekrarlayan intravitreal enjeksiyonların ise katarakt gelişimine etkisinin çok az olduğu düşünülmektedir. MARINA çalışmasında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan olgularda katarakt gelişme oranının %15 düzeyinde, ilaç uygulanmayan kontrol grubunda ise katarakt gelişme oranının %16 olduğu saptanmıştır.⁷⁸ VISION çalışmasında ise intravitreal pegaptanib enjeksiyonu uygulanan grupta katarakt gelişme oranı %20 düzeyinde iken, enjeksiyon uygulanmayan grupta ise bu oran %18 olarak saptanmıştır.⁷⁶

2.4.7 Retina Perforasyonu ve Dekolmanı

Cerrahların uygun bir şekilde eğitilmesi ile retina hasarlarından kaçınmak mümkündür. Arka segmente keskin uçlu bir aletle girmek retina hasarı gelişmesi riskini taşır. Giriş noktasının fazla geride olması (>5mm), iğnenin çok uzun olması ve arkaya aşırı ilerletilmesi ya da iğnenin yanlış tarafa yönlendirilmesi veya iğnelin giriş yolu üzerinde bir retina ya da koroid dekolmanının bulunması sonucu retina hasarı gelişebilir. Enjeksiyondan önce ve sonra periferik retinanın kontrolü rutin enjeksiyon protokolüne eklenmelidir.¹⁰⁵

Ayrıca intravitreal enjeksiyonun vitreus reflüsüne sebep olması da retina dekolmanı ya da dekolmana yatkınlık yaratan retina hasarları için bir risk faktörüdür. Arka vitreus dekolmanının başlangıcı arka kamaraya uygulanan tekrarlayan cerrahi girişimlerin neden olduğu hafif enflamasyon ile ilişkili olabilir.¹⁰⁵ İntravitreal enjeksiyon birçok olguda arka vitreus dekolmanını başlatır, bu durumun yırtıklı retina dekolmanı gelişimden önce görülen ana olaylardan biri olduğu bilinmektedir.¹¹¹

2.4.8. Vitreusta Uçuşmalar ve Vitreus Hemorajisi

Intravitreal enjeksiyonu takiben birçok hasta vitreusta yüzen maddeler fark ettiğini belirtmektedir. Enjekte edilen maddenin kristalin yapısı sebebiyle triamsinolon enjeksiyonu sonrası uçuşmalar daha yaygın görülür. VISION çalışmasında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların %33'ü uçuşma fark ettiğini bildirmiş, plasebo enjeksiyon yapılan kontrol grubunda ise bu oran %8 olarak saptanmıştır.³

Vitreus hemorajisi ise iğnenin arka segmente ulaşmak için koroidi penetre etmesine bağlı olduğu kadar, enjeksiyon sonrası vitreusta traksiyon ve preretinal hemorajiye neden olan değişikliklere de bağlı gelişebilir. Genellikle intravitreal enjeksiyona bağlı gelişen hemorajilerde tedavi gerekmez. Hemorajinin kendiliğinden gerilemediği vakalarda pars plana vitrektomi yapılabilir.

2.4.9. Retina Toksisitesi

Toksisite; intravitreal uygulanan ilaçların muhtemel bir komplikasyonudur. Toksisite gelişmesi sonucunda, elektroretinogramda değişiklikler izlenebilir, fundus pigmentasyonunda fark edilebilir değişiklikler ve fotoreseptör ve makulada fonksiyon bozuklukları saptanabilir.¹⁰⁵ Amikasin, doku plazminojen aktivatörü, metotreksat ve hyalüronidazın intravitreal enjeksiyonu sonrası toksisite gelişen olgular bildirilmiştir^{112,113} Intravitreal anti-VEGF uygulamaları sonucu retinal toksite bildirilmemektedir. Klinik serilerde triamsinolonun retina toksisitesi ile ilgili herhangi bir kanıt bildirmemiştir.

2.4.10. Üveit ve Psödoendoftalmi

Intraoküler inflamatuvar hücreler intravitreal ve plasebo enjeksiyonlar da dahil olmak üzere göz veya adneksiyal yapıların manipülasyonu sonrasında ortaya çıkabilir. İntravitreal enjeksiyonu takiben ön ve arka kamaradaki inflamatuvar reaksiyonların büyük çoğunluğu düşük düzeydedir ve tedavi gerektirmez. Genellikle enjeksiyon işlemine bağlı geliştiği düşünülür. Nadiren ciddi inflamatuvar reaksiyonlar da görülebilir ve bunu enfeksiyöz endoftalmiye bağlı gelişen inflamatuvar reaksiyondan ayırt etmek zor olabilir.¹⁰⁵

Psödoendoftalmi (steril veya toksik endoftalmi) ise sıklıkla intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası görülen yoğun reaksiyonları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu tablo, enfeksiyöz endoftalminin klinik tablosunu taklit eden yoğun inflamatuvar reaksiyon ve intraoküler değişikliklerle karakterizedir. Bu tablonun ortaya çıkışı 3 yolla olabilir.

1. İlacın enjeksiyonunda kullanılan çözücüye karşı immun yanıt gelişmesi sonucu gelişen intraoküler üveit,
2. Triamsinolon partiküllerinin ön kamarada hipopiyon görüntüsü taklit eden birikimi (özellikle vitrektomize gözler veya lens kapsülü ve zonülünde defekt olan hastalarda),
3. Triamsinolon kristallerinin küçük iğne ucu içinde (30-G veya 31-G) ezilmesi, enjeksiyonu takiben hızlı gelişen ve yoğun bir vitreus bulanıklığına yol açar.

Psödoendoftalmiyi düşündüren klinik bulgular ise;

1. Psödoendoftalmi enjeksiyonu takiben ilk birkaç saat içinde gelişir. Bu enfeksiyöz endoftalmiyi dışlamaz ancak enjeksiyondan günler sonra ortaya çıkan yeni intraoküler inflamasyon psödoendoftalmiden ziyade enfeksiyöz endoftalmi için daha belirleyicidir.
2. Ağrı, periorbital şişlik ve fotofobi genelde psödoendoftalmide görülmez.
3. Psödoendoftalmide görülen yoğun vitreus infiltratları ve psödohipopiyona düşük düzeyde bir ön kamara reaksiyonu eşlik eder.
4. Ön kamara sıvısı ya da vitreus örneklerinde bakteriyel ya da fungal mikroorganizmalar izole edilemez.

Psödoendoftalmi tablosu genellikle 7-14 gün içinde özel bir tedavi uygulanmadan geriler. Psödoendoftalmiyi intraoküler antibiyotikle tedavi etmenin olası riski ile enfeksiyöz endoftalmi tedavisinde gecikmenin sonuçları değerlendirildiğinde, tanısı kesin olmayan, endoftalmiden şüphelenilen hastalarda intraoküler antibiyotik tedavi uygulamak daha akılcı olacaktır.¹⁰⁵

2.4.11. Endoftalmi

Enfeksiyöz endoftalmi intravitreal enjeksiyonların en korkulan komplikasyonudur ve intravitreal olarak kullanılan tüm ilaçların uygulanmasını takiben bu durum ile karşılaşılabilir.

Endoftalmiyi engellemede ön segment ve adneksiyal yapıların blefarit, konjonktivit gibi akut ve kronik enfeksiyonları tedavi edilmeli, enjeksiyon esnasında oküler yüzeyin hazırlanmasında bakteri kontaminasyonunu en aza indirmek

hedeflenmeli, ilaç steril şartlarda hazırlanmalı, hastalar endoftalminin olası beliti ve bulguları açısından bilgilendirilmeli, enjeksiyonu yapan oftalmolog endoftalmiye müdahale edebilecek imkan ve tecrübede olmalıdır.

Enfeksiyöz endoftalmi tedavisinde birinci seçenek intravitreal antibiyotik enjeksiyonu ve ileri olgularda pars plana vitrektomidir. Antibiyotik seçimi şüpheli mikroorganizmaya bağlıdır ancak genelde kültür sonuçları çıkmadan tedavi başladığı için geniş spektrumlu bir antibiyotik tercih edilmektedir.¹⁰⁵

2.4.12. Retinal Arter ve Ven Tıkanıklığı

Santral retina arter tıkanıklığı enjeksiyondan hemen sonra akut ve aşırı bir GİB yükselmesi meydana gelen hastalarda gözlenebilir. Enjeksiyondan hemen sonra görme keskinliği kontrol edilmelidir, santral retina arter tıkanıklığı gelişen hastalarda genellikle ışık persepsiyonu saptanamaz.

Girişimden sonraki kısa dönem dışında retinal arter veya ven tıkanıklığı görülmesi daha da nadirdir. Bevacizumab güvenlik anketinde bir santral retinal arter tıkanıklığı olgusu bildirilmiştir.²⁶ Heler ve ark.¹¹⁴ intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası bir arter, bir de ven tıkanıklığı bildirmiştir. Anti-VEGF tedavilerle ilgili geniş çalışmalarda retinal damar tıkanıklığı gelişen olgular bildirilmemiştir.

2.4.13. Akut Göz İçi Basıncı Artışı

Enjekte edilen hacme bağlı olarak göz içi enjeksiyonlar GİB artışına neden olmaktadır. İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu esnasında bir olguda glob ruptürü

bildirilmiştir. Romatoid artrit, geçirilmiş göz travması ve sistemik hipertansiyon gibi altta yatan bir bozukluk saptanmayan bu hastada ruptürün, enjeksiyon sırasında enjektöre uygulanan kuvvet ve iğne ucunun çapıyla orantılı olarak ortaya çıkan GİB yükselmesine bağlı geliştiğini düşünülmüştür.¹¹⁵ Enjeksiyon sırasındaki veya hemen sonrasındaki büyük GİB artışlarını engellemek amacıyla enjeksiyondan önce enjektör ve iğnedeki fazla hava veya sıvı boşaltılmasına ve iğneyle göze girmeden önce iğne ucunun veya pistonun önünde ek direnç oluşturacak tıkanıklıklar bulunmadığına dikkat edilmelidir.

Göz içi basıncındaki hacme bağlı artışların yanı sıra intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun ilk haftası içerisinde göreceli olarak erken ve klinik olarak anlamlı göz içi basıncı artışları da bildirilmiştir.¹¹⁶ Bunun nedeni triamsinolonun erken steroid etkisi olabileceği gibi trabeküler ağda akışın triamsinolon kristalleri tarafından engellenmesi de olabilir.

Hiç vitreus reflüsü olmaması durumunda 0.1 ml'lik bir enjeksiyon sonrası GİB'de ortalama 46 mm Hg'lik bir artış meydana gelir. GİB ilk 30 dakika içerisinde hızla normal değerlere döner.¹⁰⁷ Enjeksiyondan 3-24 saat sonra ise GİB başlangıç değerlerine benzer bir seviyeye ulaşır.

Wu ve ark.¹¹⁷ intravitreal 2.5 mg (0.1 ml) bevacizumab enjeksiyonu sonrasında izlenen GİB değişikliklerini değerlendirdikleri prospektif çalışmalarında başlangıçta ölçülen GİB'in 16.6 ± 2.8 mmHg düzeyinden, enjeksiyondan hemen sonra 53.9 ± 18.2 mmHg'ye yükseldiğini bildirmiş, ancak enjeksiyondan 30 dakika sonra GİB'in başlangıçta ölçülen ortalama değerden daha yüksek olmakla birlikte normal düzeylere indiğini saptadığını bildirmişlerdir.

Bir başka çalışmada ise Hollands ve ark.¹¹ ise 0.05 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası erken dönem GİB değişikliklerini değerlendirmiş ve GİB'in enjeksiyondan iki ve beş dakika sonra ölçüldüğünde yüksek bulunduğunu; ancak 30 dakika sonra güvenilir düzeye indiğini bildirmişlerdir.

Enjeksiyondan hemen sonra saptanan akut GİB yükselmelerini engellemek için enjeksiyon öncesinde antiglokomatöz ilaç profilaksisi denenmiştir. Çalışmalarda profilakside prostaglandin analogları hariç diğer antiglokomatöz ilaçlara yer verilmiştir. Prostaglandin analoglarının inflamasyonu tetikleyici etkilerinden dolayı profilakside tercih edilmemesi sürpriz değildir. Theoulakis ve ark.¹¹⁸ brimonidin-timolol kombinasyonunun profilakside etkin olduğunu bildirirken, Frenkel ve ark.¹⁹ intravitreal enjeksiyon öncesi rutin profilaksinin gerekmediğini bildirmişlerdir.

2.4.14. Oküler Hipertansiyon ve Glokom

Intravitreal enjeksiyon sonrasında devam eden sürekli GİB yüksekliği enjekte edilen ajanın veya çözücünün farmakolojik etkisine, enjeksiyon sonrasında gözde meydana gelen yapısal değişikliklere, bir veya daha fazla enjeksiyon sonrasında oluşan göz içi inflamasyonun sekonder etkilerine veya uygulanan tedaviden bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Elimizdeki veriler sadece ilaca bağlı etkilerin büyük bir rol oynadığını ve göz içi basıncındaki kalıcı artışların neredeyse tamamen triamsinolon enjeksiyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Anti-VEGF tedavi üzerine iki yıla kadar takip süresi olan üç büyük prospektif randomize çalışmada tedavide enjeksiyon uygulanan hasta grubu ile uygulanmayan kontrol grubu kıyaslandığında GİB artışı oranları arasında anlamlı farklılıklar

izlenmemiştir ve basıncı azaltmaya yönelik cerrahi girişim ihtiyacı bildirilmemiştir.^{3,78}

Bevacizumab güvenlik anketinde ise hiçbir göz tansiyonu veya sekonder glokom olgusu bildirilmemiştir.²⁶

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina kliniğinde takipli, Aralık 2012-Mart 2013 tarihleri arasında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Hastalara enjeksiyon öncesinde bevacizumabın endikasyon dışı kullanımı konusunda bilgilendirme yapılmış, intravitreal enjeksiyonun uygulanma şekli, beklenen etkisi, olası komplikasyonları anlatılmış ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alınmıştı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, Ankara Yıldırım Beyazıt Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı almıştır.

Çalışmaya 151 hastanın 151 gözü dahil edildi. Vitreoretinal cerrahi öyküsü olan, arka kapsülü açık olan, oküler hipertansiyonu ve glokomu olan, aktif oküler inflamasyon bulguları olan, korneal opasite, pterjium gibi ölçümlerin güvenilirliğine etkisi olabilecek oküler patolojisi olan, son üç ayda triamsinolon enjeksiyonu uygulanan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Çalışma kapsamına alınan hastalar iki gruba ayrıldı. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonundan iki saat önce topikal dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu uygulanan 75 hasta Grup 1'i oluşturdu. Enjeksiyon öncesi ilaç uygulanmayan 76 hastadan oluşan kontrol grubu ise Grup 2' yi oluşturdu. Tüm hastaların enjeksiyon öncesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik ön ve arka segment incelemesini içeren ayrıntılı oftalmolojik muayenesi, fundus floresein anjiyografisi

ve/veya OKT ile arka segment değeriendirilmesi, oküler biyometri ve santral kornea kalınlık ölçümleri yapılmış ve intravitreal bevacizumab enjeksiyonu planlanmıştı.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, enjeksiyon uygulanacak gözü, lens durumu, enjeksiyon endikasyonu, göze ait biyometrik özellikleri ve santral kornea kalınlıkları kaydedildi. Hastaların GİB ölçümleri için ilk ölçüm öncesinde günlük kalibre edilen TonoPen AVIA® (Reichert Technologies, NY, USA) kullanılmıştı. Enjeksiyondan beş dakika önce, enjeksiyondan bir dakika sonra, 30 dakika sonra, enjeksiyondan bir saat sonra ve enjeksiyondan bir gün sonra yapılan kontrol muayenelerinde TonoPen AVIA ile ölçülen göz içi basıncı ölçüm değeri not edildi.

3.1. ENJEKSİYON TEKNİĞİ

Tüm enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullarda yapılmıştı. Uygun koşullarda muhafaza edilen bevacizumab flakonu enjeksiyonlardan hemen önce açılıp, uygun dozda steril enjektörlere çekilerek hazırlanmıştı.

Uygulanan standart teknikte proparakain hidroklorid (Alcaine®, Alcon, USA) ile topikal anestezi sağlandıktan sonra göz kapakları ve çevresi %5'lik povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi ve steril örtü örtüldü. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi ve ardından dengeli tuz solüsyonu ile göz yıkandı. Alt temporal bölgede bir pergel yardımıyla fakik gözlerde limbustan 3.50 mm, psödo-fakik gözlerde limbustan 3.00 mm uzaklıkta konjonktiva işaretlendi. İşaretle belirlenen noktadan 30-G iğne ile vitreus kavitesi içine 0.05 ml bevacizumab enjekte edildi. İğne geri çekildikten hemen sonra vitreus sızıntısını önlemek amacıyla pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon

bölgesine kısa süreli masaj uygulandı. Enjeksiyondan hemen sonra santral retinal arter perfüzyonu kontrol edildi. Enjeksiyon sonrası hastalar klinikte bir saat takip edildi. Ölçümleri tamamlanan hastaların gözleri topikal antibiyotik uygulanarak rondelle kapatıldı. Hastalara enjeksiyon sonrası bir hafta kullanmak üzere topikal antibiyotik tedavisi başlandı ve ertesi gün biyomikroskopik muayene ile enfeksiyon yönünden ve göz içi basıncı takibi açısından muayene edilmek üzere taburcu edildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 15 (SPSS Inc., Chicago, IL) programı ile yapıldı.

Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve (%) verilmiştir.

Sayısal değişkenlerde iki bağımsız grup karşılaştırılması için “İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi”, kategorik değişkenler arası ilişkinin olup olmadığını belirlemek için “Ki-Kare Testi” yapılmıştır.

Gruplarda zaman içindeki değişimin etkisini incelemek için “Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi” kullanılmıştır.

Bu analiz sonucunda hem zaman içindeki değişim hem de grup zaman etkileşimi incelenmiştir, farklılık bulunduğu çoklu karşılaştırma testi olarak “Bonferroni” kullanılmıştır.

Sayısal değişkenler arası korelasyonu incelemek için “Sperman Rho Katsayısı” uygulanmıştır.

Sonuçlar, $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 151 hastanın 151 gözü dahil edildi. Hastaların yaşları 31 ile 88 arasında değişmekte olup ortalama yaş 63.6 ± 10.54 yılı. Hastaların 88'i (%58.3) kadın, 63'ü (%41.7) erkekti.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonundan iki saat önce profilaktik topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulanan Grup 1'de 48 (%64) kadın, 27 (%36) erkek mevcutken; enjeksiyon öncesi topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulanmayan, kontrol grubu olan Grup 2'de ise 40 (%52.6) kadın, 36 (%47.4) erkek hasta bulunmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.157$) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarında yer alan hastaların cinsiyet dağılımı

CİNSİYET						
	KADIN		ERKEK		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Grup 1	48	64	27	36	75	100
Grup 2	40	52.6	36	47.4	76	100
Toplam	88	58.3	63	41.7	151	100

Grup 1'de ortalama yaş 64.6 ± 10.1 yıl (min:42, max:84), Grup 2 de ise ortalama yaş 62.6 ± 10.9 yıl (min:31, max:88) idi. İki grupta yer alan hastalar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.256$).

Hastaların 81'ine (%53.6) sağ, 70'ine sol (%46.4) gözden intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştı. Grup 1'de hastaların 46 (%61.3)'sına sağ, 29 (%38.7)'una sol gözden; Grup 2'de ise 35 (%46.1) hastaya sağ, 41 (%53.9) hastaya sol gözden intravitreal enjeksiyon uygulanmıştı. İki grup enjeksiyon uygulanan göz lateralizasyonu açısından değerlendirildiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.06$).

Çalışma kapsamına alınan hastaların 110'u (%72.8) fakik, 41 (%27.2)'i psö dofakikti ve biyometri ile ölçülen ortalama aksiyel uzunluk 23.08 ± 0.98 mm, ortalama santral kornea kalınlığı ölçüm değeri ise 535.62 ± 38.05 μ m idi.

Grup 1'de 51 (%68) hasta fakik, 24 (%32) hasta psö dofakik iken, Grup 2'de bulunan hastaların 59 (%77.6)'u fakik, 17 (%22.4)'si psö dofakikti. Lens durumu değerlendirildiğinde, gruplar arasında fakik ve psö dofakik hasta oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.183$).

Grup 1'de yer alan hastaların ölçülen ortalama aksiyel uzunlukları 23.07 ± 1.16 (20.92-30.19) mm; Grup 2 de ise 23.08 ± 0.98 (21.0-27.89) mm idi. Gruplar arasında aksiyel uzunluk açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.96$).

Ortalama santral kornea kalınlık ölçüm değeri Grup 1 ve Grup 2'de sırasıyla 539.5 ± 42.65 μ m ve 531.81 ± 32.74 μ m olarak bulundu. İki grup arasında santral kornea kalınlık ölçüm değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.217$) (Tablo 3).

Tablo 3. Enjeksiyon uygulanan göze ait özellikler

	Grup 1	Grup 2	Toplam
GÖZ			
Sağ göz	46	35	81
Sol göz	29	41	70
LENS			
Fakik	51	59	110
Pseudofakik	24	17	41
Ortalama AU (mm)	23.07±1.16	23.08±0.98	23.08±0.98
Ortalama SKK (µm)	539.5±42.65	531.81±32.74	535.62±38.05

AU: Aksiyel uzunluk SKK: Santral kornea kalınlığı

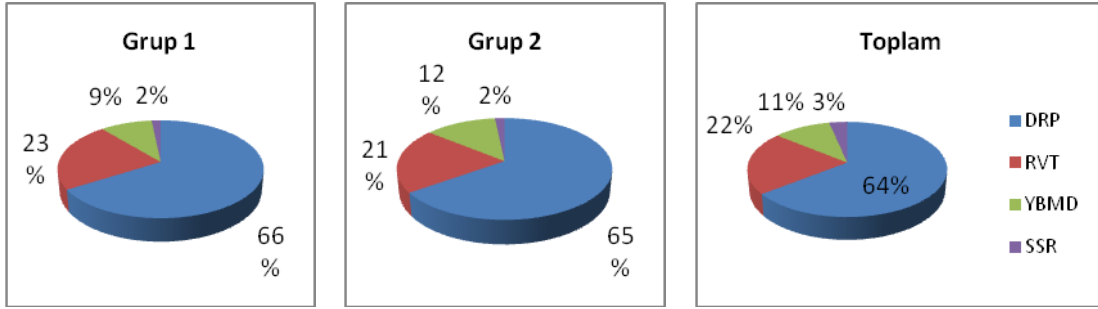
İntravitreal bevacizumab enjeksiyon endikasyonu 96 (%63.6) hastada diyabetik retinopati, 32 (%21.2) hastada retinal ven tıkanıklığı, 16 (%10.6) hastada eksudatif YBMD, 7 (%4.6) hastada SSR olarak saptandı. Grup 1’de 49 (%65.3) hastaya diyabetik retinopati, 17 (%22.7) hastaya retinal ven tıkanıklığı, 7 (%9.3) hastaya eksudatif YBMD, 2 (%2.7) hastaya SSR tanısı ile; Grup 2’de ise 47 (%61.8) hastaya diyabetik retinopati, 15 (%19.7) hastaya retinal ven tıkanıklığı, 9 (%11.8) hastaya eksudatif YBMD ve 5 (%6.6) hastaya SSR tanısı ile enjeksiyon uygulanmıştı (Tablo 4 ve 5). Enjeksiyon yapılan iki grup arasında hastalıkların dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.681).

Tablo 4. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastaların tedavi endikasyonu dağılımları

Enjeksiyon Endikasyonu	Grup 1	Grup 2	Toplam
Diyabetik Retinopati	49	47	96
Retinal Ven Tıkanıklığı	17	15	32
Eksudatif YBMD	7	9	16
SSR	2	5	7
Toplam	75	76	151

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, SSR: santral seröz retinopati

Tablo 5. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastaların tedavi endikasyonu dağılım yüzdeleri



DRP: Diyabetik retinopati, RVT: Retinal ven tıkanıklığı, YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, SSR: Santral seröz retinopati

Grup 1 ve 2’de enjeksiyondan beş dakika önce (T0) ölçülen ortalama GİB sırasıyla, 17.84 ± 0.43 ve 18.15 ± 0.43 mmHg, enjeksiyondan hemen sonra birinci dakikada (T1) ölçülen ortalama GİB sırasıyla 29.75 ± 1.6 ve 34.44 ± 1.59 mmHg, enjeksiyondan 30 dakika (T30) sonra ölçülen ortalama GİB sırasıyla 20.06 ± 0.6 ve 21.71 ± 0.59 mmHg olarak bulundu. Enjeksiyondan bir saat (T60) sonra ölçülen ortalama GİB değeri ise Grup 1’de 18.26 ± 0.56 mmHg ve Grup 2’de 19.78 ± 0.56

mmHg olarak saptandı. Enjeksiyon sonrası 24. saatte (T24h) yapılan kontrollerinde Grup 1 ve 2’de ölçülen ortalama GİB sırasıyla 13.84 ± 0.4 ve 14.05 ± 0.4 mmHg idi.

İki grubun T0, T30, T60 ve T24h zamanlarında ölçülen GİB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı (sırasıyla $p=0.61$, $p=0.05$, $p=0.06$, $p=0.71$) (Tablo 6).

Grup 1 ve Grup 2’de yer alan hastalar enjeksiyondan bir dakika sonra ölçülen GİB değerleri açısından karşılaştırıldığında ise; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p=0.04$) (Tablo 6). Enjeksiyondan hemen sonra T1 zamanında kaydedilen ortalama GİB artışı Grup 1’de 11.91 ± 14.32 mmHg, Grup 2’de ise 16.25 ± 13.50 mmHg idi. İki grubun enjeksiyondan hemen sonra birinci dakikada saptanan GİB değişiklikleri ile aksiyel uzunluk ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Grup 1 ve 2’de bu değerler arasında bir korelasyon bulunmadığı saptandı (sırasıyla $r=0.05$, $p=0.97$; $r=-0.15$, $p=0.21$).

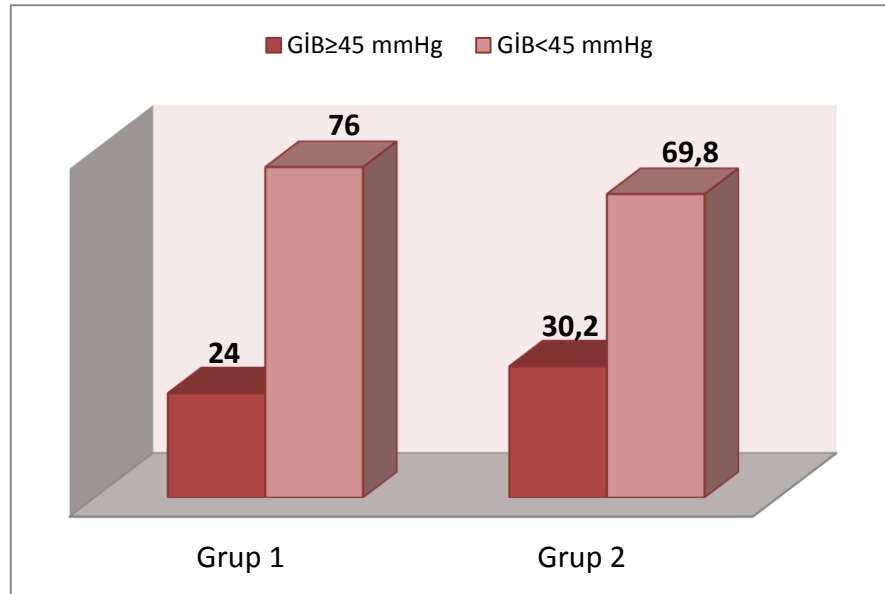
Tablo 6. İki grubun ortalama GİB değerleri ve gruplar arası GİB değerlerinin karşılaştırılması

Ölçüm zamanı	Ort. GİB (mmHg)		P değeri*
	Grup 1	Grup 2	Grup1- Grup 2
T0	17.84 ± 0.43	18.15 ± 0.43	0.61
T1	29.76 ± 1.60	34.44 ± 1.60	0.04
T30	20.06 ± 0.60	21.71 ± 0.60	0.05
T60	18.26 ± 0.56	19.78 ± 0.56	0.06
T24h	13.84 ± 0.41	14.06 ± 0.40	0.71

Ort. GİB: Ortalama göz içi basıncı, T0: İntravitreal enjeksiyon öncesi 5.dakika, T1: İntravitreal enjeksiyon sonrası 1.dakika, T30: İntravitreal enjeksiyon sonrası 30.dakika, T60: İntravitreal enjeksiyon sonrası 60.dakika, T24h: İntravitreal enjeksiyon sonrası 24.saat

Enjeksiyon sonrası birinci dakikada ölçülen GİB değerlerinin frekans dağılımı değerlendirildiğinde GİB düzeyi 45 mmHg'den yüksek ölçülen hasta sayısı Grup 1'de 18 (%24) iken, Grup 2'de 23 (%30.2) idi. İki grubun GİB ölçüm değerleri incelendiğinde en yüksek değer, T1 zamanında beş (%3.31) hastada 54.95 mmHg düzeyinde ölçüldüğü saptandı (Tablo 7). GİB bu düzeyde olan hastaların ve diğer bütün hastaların en az ışık persepsiyonu düzeyinde görme keskinliği mevcuttu; hiçbir hastaya ön kamara parasentezi gibi girişimsel bir işlem ve antiglokomatöz ilaç tedavisi uygulanmadı.

Tablo 7. Gruplarda enjeksiyon sonrası birinci dakikada GİB 45 mmHg üzerinde olan hastaların oranı

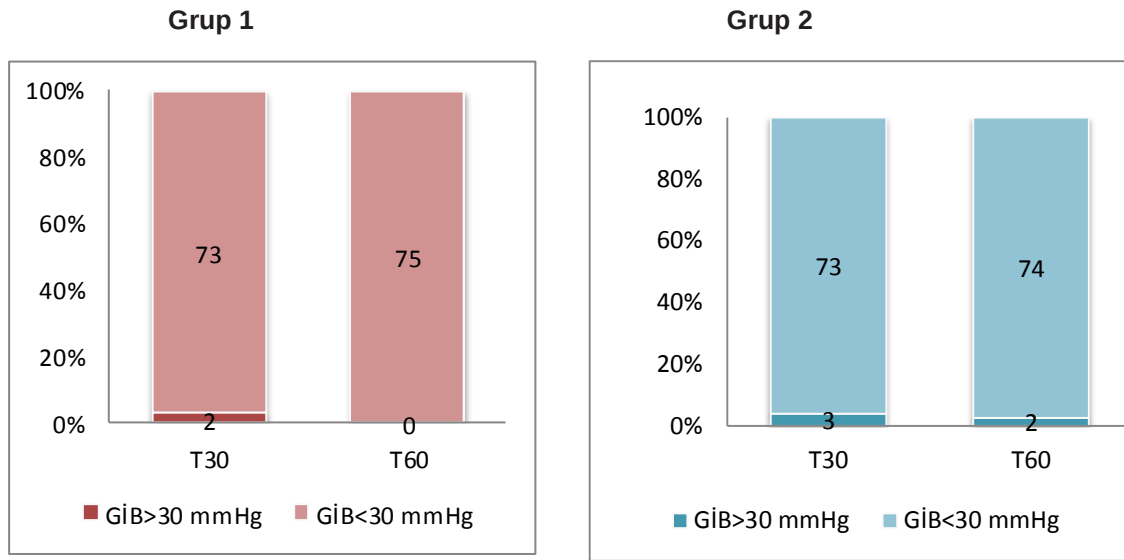


GİB: Göz içi basıncı

Enjeksiyondan 30 dakika sonra GİB 30 mmHg'nin üzerinde seyreden hasta sayısı Grup 1 ve 2'de sırasıyla, 2 ve 3 iken; 60. dakikada yalnızca Grup 2'de yer alan iki hastada GİB'in 30 mmHg üzerinde olduğu izlendi (Tablo 8).

Grup 1’de yer alan hastaların T0 zamanında ölçülen başlangıç GİB değerleri ile T1, T30 ve T24h zamanında ölçülen GİB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptanmışken ($p<0.001$); T0 ve T60 zamanında ölçülen GİB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1.00$).

Tablo 8. Gruplarda enjeksiyon sonrası 30. ve 60. dakikada GİB 30 mmHg üzerinde olan ve olmayan hasta oranları

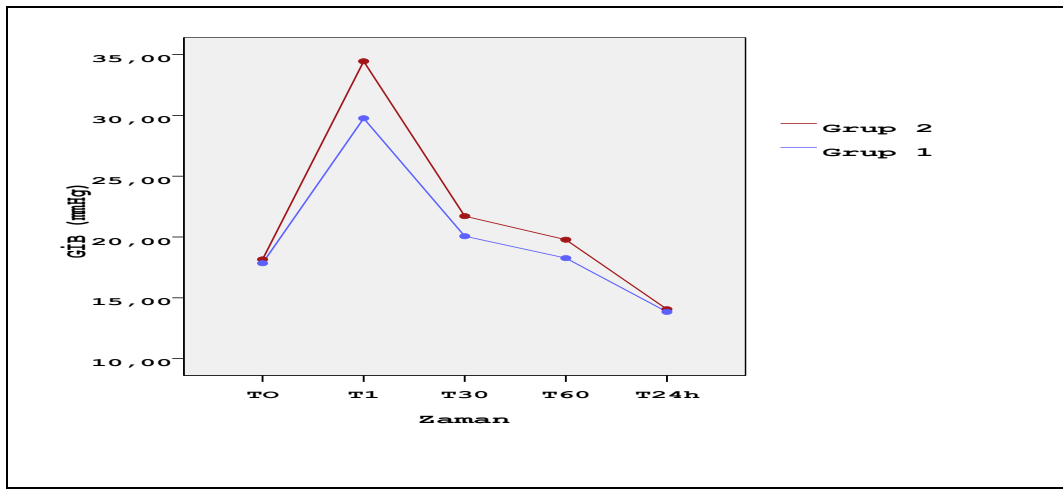


GİB: Göz içi basıncı, T30: Enjeksiyon sonrası 30. dakika, T60: Enjeksiyon sonrası 60. dakika

Grup 2’de yer alan hastaların T0 zamanında ölçülen başlangıç GİB değerleri ile diğer zamanlarda ölçülen GİB değerleri karşılaştırıldığında ise Grup 1’dekine benzer şekilde T0’da ölçülen değerler ile T1, T30 ve T24h zamanında ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptanmışken ($p<0.001$); T60 zamanında ölçülen GİB değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.06$).

İki grupta zaman içinde gözlenen GİB değişiminin birbirine paralel bir seyir izlediği saptanmıştır. Grup 1 ve 2’de GİB’de izlenen zaman içindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ($p<0.001$); grup-zaman etkileşimi değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.076$) (Tablo 9).

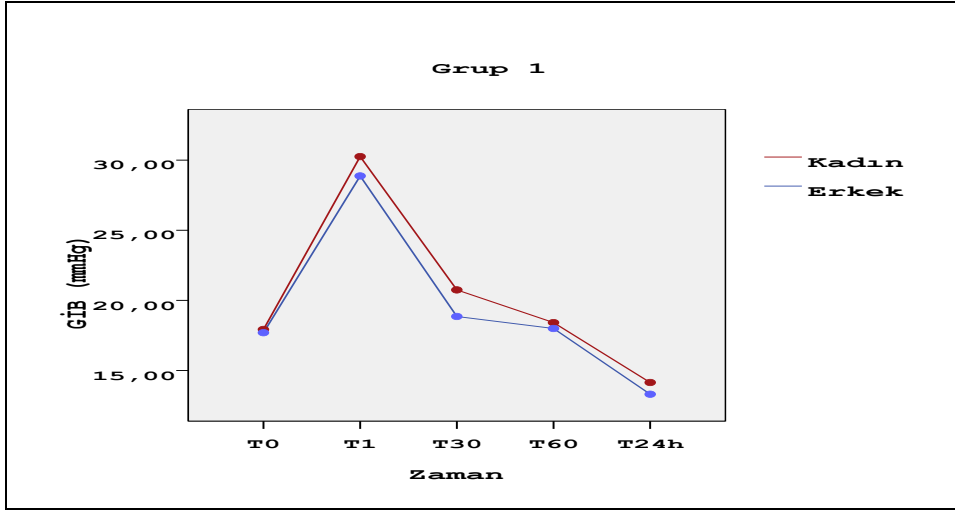
Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2’de zamana göre GİB değişim grafiği



GİB: Göz içi basıncı, T0: İntravitreal enjeksiyon öncesi 5.dakika, T1: İntravitreal enjeksiyon sonrası 1.dakika, T30: İntravitreal enjeksiyon sonrası 30.dakika, T60: İntravitreal enjeksiyon sonrası 60.dakika, T24h: İntravitreal enjeksiyon sonrası 24.saat

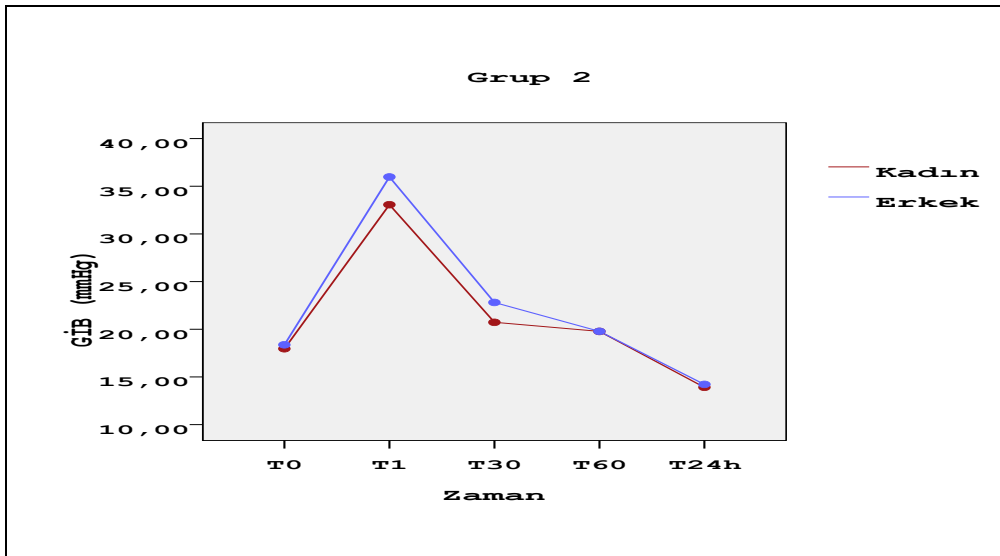
Grup 1 ve 2’de cinsiyete göre oluşturulan alt grupların GİB değişimleri incelendiğinde kadın ve erkek hastalarda enjeksiyon sonrası görülen GİB değişimlerinin birbirine paralel seyrettiği, zamana göre GİB değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 10-11). Cinsiyete göre oluşturulan bu alt gruplar grup-zaman etkileşimi yönünden ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.76$, $p=0.46$).

Tablo 10. Grup 1'de cinsiyete göre göz içi basıncının zamanla değişim grafiği



GİB: Göz içi basıncı, T0: İntravitreal enjeksiyon öncesi 5.dakika, T1: İntravitreal enjeksiyon sonrası 1.dakika, T30: İntravitreal enjeksiyon sonrası 30.dakika, T60: İntravitreal enjeksiyon sonrası 60.dakika, T24h: İntravitreal enjeksiyon sonrası 24.saat

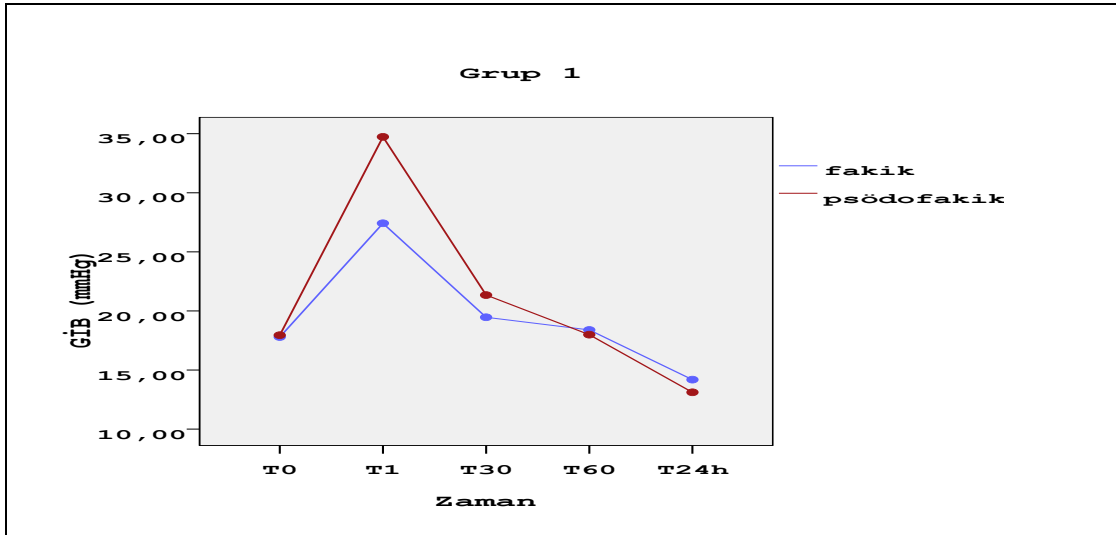
Tablo 11. Grup 2'de cinsiyete göre göz içi basıncının zamanla değişim grafiği



GİB: Göz içi basıncı, T0: İntravitreal enjeksiyon öncesi 5.dakika, T1: İntravitreal enjeksiyon sonrası 1.dakika, T30: İntravitreal enjeksiyon sonrası 30.dakika, T60: İntravitreal enjeksiyon sonrası 60.dakika, T24h: İntravitreal enjeksiyon sonrası 24.saat

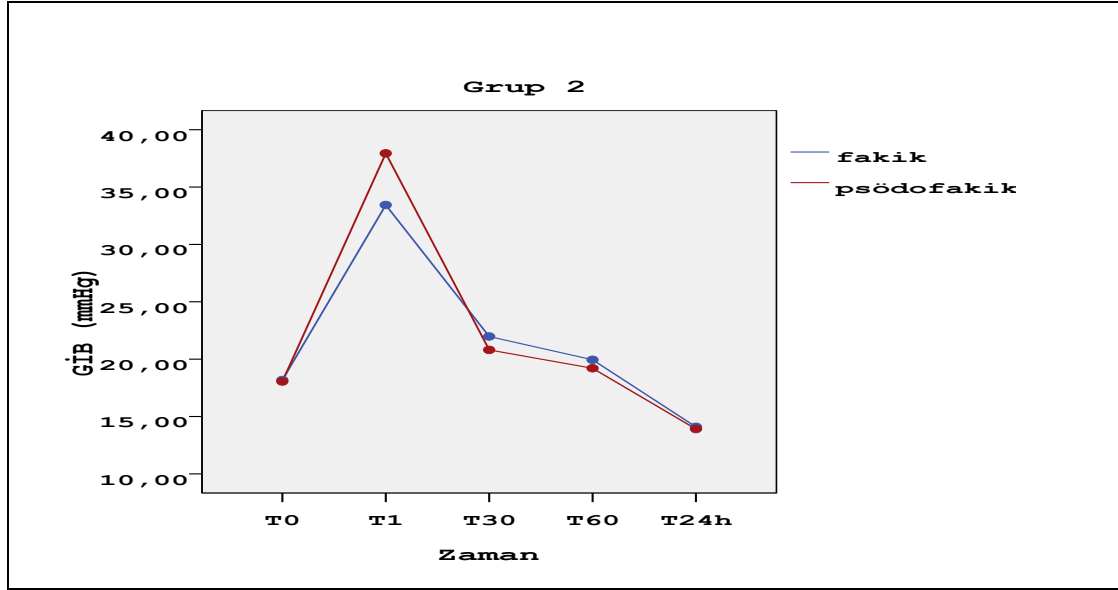
Grup 1 ve 2’de yer alan hastalar lens durumuna göre alt grup olarak değerlendirildiğinde ise, fakik ve psödo fakik hastaların zaman içindeki GİB değişiminin birbirine paralel bir seyir izlediği tespit edilmiştir. Grup-zaman etkileşimi değerlendirildiğinde ise enjeksiyon öncesi topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulanan Grup 1’de; fakik ve psödo fakik olan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanırken ($p=0.027$) (Tablo 12), Grup 2’de ise bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.198$) (Tablo 13).

Tablo 12. Grup 1’de lens durumuna göre göz içi basıncının zamanla değişim grafiği



GİB: Göz içi basıncı, T0: İntravitreal enjeksiyon öncesi 5.dakika, T1: İntravitreal enjeksiyon sonrası 1.dakika, T30: İntravitreal enjeksiyon sonrası 30.dakika, T60: İntravitreal enjeksiyon sonrası 60.dakika, T24h: İntravitreal enjeksiyon sonrası 24.saat

Tablo 13. Grup 2’de lens durumuna göre göz içi basıncının zamanla değişim grafiği



GİB: Göz içi basıncı, T0: İntravitreal enjeksiyon öncesi 5.dakika, T1: İntravitreal enjeksiyon sonrası 1.dakika, T30: İntravitreal enjeksiyon sonrası 30.dakika, T60: İntravitreal enjeksiyon sonrası 60.dakika, T24h: İntravitreal enjeksiyon sonrası 24.saat

5. TARTIŞMA

İntravitreal enjeksiyon, vitreoretinal hastalıkların tedavisinde sık tercih edilen bir uygulamadır. Yapılan intravitreal enjeksiyon sayısının her geçen gün arttığı göz önünde bulundurulursa, bu enjeksiyonların hastalar açısından güvenli olup olmadığının değerlendirilmesi önem arz etmektedir. İntravitreal enjeksiyon uygulamaları için bildirilen tüm kılavuzlar enjeksiyon sonrası GİB'in monitorizasyonu ve GİB artışı müdahaleyi gerektirecek düzeye ulaştığında uygun tedavinin sağlanmasını önermektedir.¹¹⁹

Birçok çalışma enjeksiyon sonrası erken dönemde akut bir GİB yüksekliğinin geliştiğini tespit etmiştir.^{5,9,117,120} Çoğu geçici özellikte olan bu GİB artışının özellikle de glokom gibi ganglion hücre hasarına yatkın olan bireylerde ne sonuçlar ortaya çıkaracağı tam olarak bilinmemektedir. Ancak glokomlu hastalarda düşük değerlerde olsa da; GİB fluktuasyonlarının glokom progresyonunda bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıktığı bilinmektedir.¹²¹ Gonzalez ve ark.¹²² erken glokomatöz hasarlarda diurnal değişikliklerin etkisinin değerlendirildiği prospektif çalışmaları sonucunda belirgin GİB dalgalanmalarının varlığı ile retina sinir lifi tabakası defektleri arasında anlamlı bir ilişki saptandığını bildirmişlerdir.

Enjeksiyon sonrası erken dönemde gözlenen GİB yükselmelerinin enjekte edilen ilacın hacmine bağlı geliştiği düşünülmektedir. Göz içine enjekte edilen hacim ise enjeksiyon bölgesinden vitreus ve ilaç reflüsü gelişiminden etkilenir. İntravitreal 0.05 ml bevacizumab ve ranibizumab enjeksiyonu sırasında, ilaç reflüsü gelişme durumunun değerlendirildiği bir başka çalışmada; enjeksiyon yapılan 158 hastanın

yaklaşık üçte birinde enjeksiyondan hemen sonra, uygulama sonrası reflü geliştiği ve hastalarda buna bağlı sıvı dolu geçici bir konjonktival bleb oluştuğu saptanmıştır.¹²³ Benz ve ark.¹⁰⁷ intravitreal 1.0 ml triamsinolon uygulanan olgulardan reflü gelişenlerde, GİB değerlerinin enjeksiyondan hemen sonra daha düşük bulunduğunu ve ölçümlerin on dakika sonra normal düzeye ulaştığını, fakat reflü gelişmeyen olguların enjeksiyondan ancak 30 dakika sonra normal düzeylere erişebilen bir GİB yüksekliği riski ile karşı karşıya olduklarını vurgulamaktadırlar. Sharei ve ark.¹²⁴ ise 0.05 ml ranibizumab enjeksiyonu sonrası reflü gelişmeyen hastalarda, reflü gelişenlere oranla daha yüksek GİB değerlerinin tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Enjeksiyon sonrası ilaç ve vitreus reflüsü gelişimini etkileyen faktörlerden birinin enjeksiyonun yapıldığı iğne ucunun çapı olduğu düşünülmektedir. İğnenin çapına bağlı olarak geriye kaçan vitreus ve ilaç miktarının değiştiği, yani daha büyük çaptaki iğne ile daha fazla miktarda vitreus kaybının olduğu düşünülmektedir. Kim ve ark.⁵ 32-G ve 30-G iğne ile 0.05 ml bevacizumab veya ranibizumab, 27-G iğne ile 0.09 ml pegaptanib veya 1.0 ml triamsinolon enjeksiyonu uygulamış, enjeksiyondan hemen sonra ölçülen GİB değerleri karşılaştırıldığında 27-G iğne ile daha fazla hacimde ilaç enjeksiyonu yapılmış olmasına rağmen; en yüksek GİB ölçüm değerlerinin 32-G iğne ile enjeksiyon uygulanan grupta izlendiğini saptamıştır. Rodrigues ve ark.¹²⁵ ise 26-G ve 27-G iğne ile yapılan intravitreal enjeksiyonların 29-G ve 30-G iğneler ile yapılan enjeksiyonlara göre daha fazla reflüye neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada vitreus reflüsü miktarını belirlerken, enjeksiyon sonrası oluşan subkonjunktival blebin genişliğini temel almışlardır. Enjeksiyon sonrası reflü olan ilaç miktarını tam olarak belirlemek ne yazık ki mümkün değildir, hatta beyaz renkli triamsinolonun aksine bevacizumab, ranibizumab gibi şeffaf

ilaçların reflü miktarını belirlemek bir yana dursun, ilacın reflüsünün gözlemlenmesi bile oldukça güçtür. Çalışmamızda yer alan hastalarda enjeksiyon sonrasında pamuk uçlu aplikatör ile yara yerine yumuşak bası uygulanıp kısa süreli masaj yapılarak vitreus ve ilaç kaybı en düşük düzeye indirgenmeye çalışılmıştır ve tüm hastalarda enjeksiyon için 30-G iğne kullanılmıştır.

Temel olarak enjekte edilen hacme bağlı ortaya çıktığı düşünülen bu GİB yüksekliği geçici olmakla birlikte oküler perfüzyonun devamlılığını engelleyebilecek değerlere ulaşabilmektedir. Çalışmalarda enjeksiyon sonrası GİB'nin bazı olgularda 87 mmHg, 89 mmHg seviyelerine kadar yükseldiği bildirilmiştir ve bu olgulara ön kamara parasentezi yapılarak gerekli GİB düşüşü sağlanmıştır.^{5,120} Ön kamara parasentezi enjeksiyon sonrası görülen bu GİB yüksekliklerini önlemede tercih edilebilen bir uygulamadır ancak bu işlem kısa sürede uygulanan intravitreal enjeksiyonun aksine zaman alıcıdır ve endoftalmi, lens hasarı gibi komplikasyon risklerinde ilave bir artışı beraberinde getirir. Ayrıca parasentezin enjeksiyondan önce mi, sonra mı yapılmasının daha uygun olduğu konusunda net bir görüş hakim değildir. Knip ve ark.¹⁸ pegaptanib enjeksiyonunun GİB üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında proflaktik ön kamara parasentezi yapılan ve yapılmayan olguları karşılaştırmış, parasentez yapılmayan olguların %45'inde GİB'in 50 mmHg'den yüksek saptandığını, proflaktik ön kamara parasentezinin enjeksiyon sonrası görülen GİB yükselmelerini önlemeye yardımcı olduğunu bildirmişlerdir. İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası rutin ön kamara parasentezi yapılan olgularla, yapılmayan olguların enjeksiyondan 15 dakika sonra ölçülen GİB değerlerinin karşılaştırıldığı prospektif randomize bir çalışmada ise iki grup arasında

bir fark bulunmadığı saptanmış ve hastalara rutin parasentez yapmanın uygunsuz bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir.¹⁷

İşlemin invaziv oluşu ve riskleri nedeni ile intravitreal enjeksiyon kılavuzlarında rutin uygulamada kendine yer bulamayan ön kamara parasentezi yerine enjeksiyon öncesi profilaktik antiglokomatöz ilaç kullanımı gündeme gelmiştir. Literatürde yer alan sayılı çalışmada intravitreal enjeksiyon öncesi GİB yükselmelerini önlemeye yönelik çeşitli antiglokomatöz ilaçlar profilaktik tedavi olarak uygulanmış ve sonuçlar paylaşılmıştır.

Çalışmamızda kliniğimizde endikasyon dışı olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bevacizumab enjeksiyonu sonrası erken dönemde görülen GİB yükselmelerini engelleyebilmek üzere profilaktik topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu kullanılan ve kullanılmayan hastaların GİB değişimleri incelenmiştir. Dorzolamid ve timolol aköz humör üretimini farklı mekanizmalarla etkilemektedir. Karbonik anhidraz izoenzim-2'nin selektif inhibitörü olan dorzolamid, siliyer çıkıntılarda karbonik anhidraz enzim inhibisyonu yaparak aköz hümör yapımını azaltırken aynı zamanda optik sinir kan akımını da düzenler.¹²⁶ Timolol ise cAMP aktivasyonu yolu ile aköz hümör üretimini azaltan non selektif bir beta antagonisttir. Sabit olmayan kombinasyonuna göre göz içi basıncını daha fazla düşüren dorzolamid-timolol kombinasyonu, GİB'de %30-35 düzeyinde düşüş sağlamaktadır ve ilacın tepe etkisine damlatıldıktan iki saat sonra ulaşılmaktadır.¹²⁷

Çalışmalarda profilaktik antiglokomatöz ilaç uygulamasının zamanlaması ve uygulanacak ilacın türü konusunda çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Kim ve ark.²⁰ enjeksiyona bağlı gelişen oküler hipertansiyonda dorzolamid-timolol ve brinzolamid-timolol sabit kombinasyonlarının etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında profilaksiyi

enjeksiyondan bir saat önce uygulamışken, Frenkel ve ark.¹⁹ profilaktik antiglokomatöz ilaç kullanımının intravitreal enjeksiyon sonrası gözlenen GİB yükselmeleri üzerine etkisini değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında topikal timolol, brimonidin, apraklonidin, dorzolamid ve brinzolamid uygulamasını enjeksiyondan iki saat önce gerçekleştirmiştir. Profilaksi protokolünü daha geniş bir zamana yaymış olan Theoulakis ve ark.¹¹⁸ ise brimonidin-timolol profilaksisini enjeksiyondan bir gün önce günde iki kez ve enjeksiyondan iki saat önce bir kez damlatılacak şekilde belirlemişlerdir. Profilakside dört farklı ilaç; topikal dorzolamid-timolol, brinzolamid-timolol, apraklonidin ve oral asetozolamidin etkinliğini değerlendiren El Cheab ve ark.¹ uygulama zamanını enjeksiyondan iki saat önce olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmalarda dikkati çeken bir ortak nokta, profilakside prostaglandin analoglarının tercih edilmemesidir. Prostaglandinlerin inflamatuvar süreçte rol alması nedeniyle profilakside prostaglandin analogları ve kombinasyonlarının tercih edilmemesi beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızda ise profilakside topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu enjeksiyondan iki saat önce uygulanmıştır. Enjeksiyon uygulanan hastaların genellikle ileri yaşlarında olması ve hasta uyumunun yanı sıra dorzolamid-timolol kombinasyonunun tepe etkisinin damlatıldıktan iki saat sonra ortaya çıkması göz önünde bulundurularak bu profilaksi protokolünün belirlendiği düşünülmüştür.

Enjeksiyon öncesi topikal dorzolamid-timolol profilaksisi uygulanan ve uygulanmayan hastaların enjeksiyon öncesi ölçülen GİB değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Enjeksiyon öncesi ölçülen başlangıç GİB ortalaması profilaksi uygulanmayan grupta 18.15 ± 0.43 mmHg iken, 0.05 ml bevacizumab enjeksiyonu sonrası birinci dakikada bu değer 34.44 ± 1.60 mm Hg'ye yükseldiği saptanmıştır.

Hollands ve ark.¹¹ 0.05 ml bevacizumab eneksiyonu sonrası erken dönem GİB değışikliklerini değlendirdikleri çalışmalarında 104 hastada eneksiyon öncesi ölçülen ortalama GİB'i 14.0 mmHg olarak bulmuşken, eneksiyondan iki dakika sonra ise ortalamanın 36.1 mmHg'ye yükseldiğini bulmuştu. Benzer bir çalışmada Cacciamani ve ark.¹²⁸ ise intravitreal 0.05 ml bevacizumab eneksiyonu uygulanan 28 hastanın eneksiyon öncesi ölçülen ortalama GİB'in 16.52 ± 3.32 mmHg düzeyinden eneksiyon sonrası birinci dakikada 38.44 ± 7.92 mmHg'ye yükseldiğini bildirmişlerdir. Eneksiyon ncesi dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulanan grupta ise eneksiyon sonrası birinci dakikada ölçülen ortalama GİB'in daha düşük değerde olduğu göze çarpmaktadır. Profaksi uygulanmış bu grupta ortalama GİB lm eneksiyon öncesinde 17.84 ± 0.43 mmHg iken; eneksiyon sonrası birinci dakikada 29.76 ± 1.60 mmHg olarak saptanmıştır.

İki grubun bu ortalamaları ve GİB'in zaman göre değışimi değlendirildiğinde hem profaksi uygulanan hem de uygulanmayan grupta eneksiyondan hemen sonra GİB'de bir yükselme eğiliminin olduğu izlenmektedir. Bununla birlikte profaksi uygulanan ve uygulanmayan grupların başlangıç GİB lmleri arasında anlamlı bir fark yokken, eneksiyon sonrası birinci dakikada anlamlı bir farkın saptanmış olması dikkat çekicidir. Bu sonuçlar ışığında; dorzolamid-timolol profleksisinin eneksiyon sonrası GİB'deki ani yükselmeleri engelleyemediği; fakat profaksi uygulanan olgularda bu ani yükselmelerin daha sınırlı kalabildiğini düşünmek mümkündür.

İki grubun diğer tüm zamanlarda ölçülen eneksiyon sonrası GİB değeri karşılaştırıldığında birinci dakikada saptanan anlamlı farkın aksine, 30. dakika, 60. dakika ve 24. saatte llen GİB değeri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Oysa ki, intravitreal ranibizumab eneksiyonu öncesi profaktik brimonidin-timolol

kombinasyonu uygulayan Theoulakis ve ark.¹¹⁸ profilaksi uygulanan grupta enjeksiyondan sonra beş, 10, 15 dakika ve hatta bir saat sonra ölçülen GİB değerleri, ilaç uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulmuştur. Bu nedenle dorzolamid-timolol kombinasyonunun enjeksiyondan sonra erken dönemde saptanan GİB değişiklikleri üzerine sınırlı bir süre etki gösterdiği düşünülebilir ancak bu yargıya varabilmek için daha fazla sayıda ve brinzolamid-timolol kombinasyonunu da içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

İki grupta da enjeksiyon sonrası yükselen GİB değerlerinin başlangıç düzeyine enjeksiyondan 60 dakika sonra ulaştığı izlenmiştir. Kim ve ark.²⁰ dorzolamid-timolol ve brinzolamid-timolol profilaksi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda ölçülen başlangıç GİB değerleri ile enjeksiyon sonrası beşinci ve 30. dakikada ölçülen GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğunu; çalışmamıza benzer şekilde birinci saatte yapılan ölçümlerde bu farkın izlenmediğini; GİB'in enjeksiyondan 60 dakika sonra başlangıç değerlerine ulaştığını belirtmişti. Ancak Theoulakis ve ark.¹¹⁸ çalışmalarında profilaksi uygulanmayan kontrol grubunda GİB'in enjeksiyondan 30 dakika sonra, profilaksi uygulanan grupta ise enjeksiyondan 15 dakika sonra başlangıç değerlerine ulaştığını belirtmiş ve brinzolamid-timolol uygulaması ile GİB yükselmelerinin normal değerlere daha hızlı ulaştığını vurgulamıştır. Fakat bahsi geçen bu çalışmada profilaksi protokolünün daha geniş bir zaman diliminde uygulandığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda iki grubun enjeksiyondan bir gün sonra yapılan kontrol muayenelerinde saptanan GİB değerleri ile enjeksiyon öncesi başlangıç GİB değerleri karşılaştırıldığında ölçülen GİB'de anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır. Bu fark hem dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulanan grupta; hem de profilaksi

uygulanmayan grupta gözleendiği için ortaya çıkan bu sonuç ilaç profilaksine bağı gelişen bir etki lehine yorumlanmamıştır.

Enjeksiyon öncesi ilaç uygulanan ve uygulanmayan grup cinsiyet, yaş, enjeksiyon endikasyonu, hastaların lens durumu, enjeksiyon yapılan göze ait aksiyel uzunluk ve santral kornea kalınlığı ölçümleri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Yani gruplar hasta dağılımı açısından birbirleri ile benzer özellikler taşımaktadır. GİB değişimleri cinsiyet açısından ele alındığında gruplarda kadın ve erkek hastalarda bu değişimlerin paralel bir seyir izlediği saptanmıştır. Enjeksiyon öncesi profilaktik antiglokomatöz ilaç kullanımının enjeksiyon sonrası erken dönemde gözlenen GİB değişiklikleri üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda cinsiyete göre ayrı bir değerlendirme yapılmadığı görülmüştür.^{1,19,20,118}

Çalışmada yer alan tüm fakik ve psödo fakik hastalarda GİB değişimlerinin birbiriyle paralel bir seyir izlediği saptanmıştır. Kerimoğlu ve ark.¹²⁹ ise intravitreal 0.1 ml triamsinolon enjeksiyonu sonrası vitreus reflüsü gelişmeyen olgulardan, psödo fakik olanlarda GİB ölçümünün güvenli değerlere daha kısa sürede ulaştığını saptadıklarını bildirmişler ve bu sonucun psödo fakik gözlerde drenaj açısının daha geniş olmasına bağı olarak ortaya çıktığını düşünmüşlerdir. İntravitreal 0.05 ml ranibizumab enjeksiyonunun erken dönem GİB üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında Gismondi ve ark.¹³⁰ çalışmamız ile benzer bir sonuca ulaşarak; fakik ve psödo fakik olgular arasında GİB değişiminin seyri bakımından bir fark bulunmadığını bildirmiştir. Lens durumuna göre alt grupların da değerlendirildiği çalışmamızda dorzolamid-timolol kombinasyonu uyguladığımız grupta yer alan psödo fakik hastalarda gözlenen GİB değişikliklerinin; fakik olan hastalarla benzer

seyir izlemekle birlikte, GİB'in daha yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir. Ancak grupta yer alan hastalar fakik ve psödofakik hasta oranı ($>2/1$) açısından değerlendirildiğinde, hasta dağılımının homojen olmaması nedeniyle bu sonucun ortaya çıkmış olması mümkündür.

Kotliar ve ark.¹²⁰ intravitreal enjeksiyonların GİB üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada klinik sonuçları bir biyomekanik model ile karşılaştırmıştır. Çalışma ile aynı hacimde enjekte edilen sıvının yarattığı GİB artışı miktarının, enjeksiyon yapılan gözün hacmine bağlı olduğunu belirtmişler ve daha kısa hiperopik bir gözde, daha uzun aksiyel uzunluğa sahip miyopik bir göze göre daha yüksek bir GİB artışı görülebileceğini bildirmişlerdir. Kısa aksiyel uzunluğa sahip olan gözlerde GİB artışının daha yüksek düzeylerde olduğunu bildiren yayınlar olmasına karşın iki parametre arasında bir ilişki bulunmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Gismondi ve ark.¹³⁰ intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası kısa aksiyel uzunluğa sahip gözlerde daha fazla GİB artışı saptamışken, El Cheab ve ark.¹ GİB artışı ve aksiyel uzunluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda enjeksiyon sonrası birinci dakikada görülen bu ani GİB artışı ile aksiyel uzunluk arasında herhangi bir ilişki varlığı gösterilememiştir. Fakat globun boyutlarının yanı sıra, sklera kalınlığı ve sklera rijiditesi gibi faktörlerin de enjeksiyon sonrası gözlenen GİB değişiklikleri ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır.

Intravitreal enjeksiyon uygulanan hastalarda erken dönem GİB değişikliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda daha önce yapılan enjeksiyon sayısına genellikle değinilmemiştir. Enjeksiyon sonrası kalıcı GİB yüksekliği gelişiminin değerlendirildiği çalışmalarda ise yapılan enjeksiyon sayısının kalıcı GİB yüksekliği için bir risk faktörü

olarak tanımlandığı bildirilmiştir.^{7,131} Erken dönem GİB değişikliklerinin enjekte edilen volüme bağlı geliştiği düşünüldüğünden çalışmamızda yer alan hastalarda daha önce yapılan enjeksiyon sayısı göz önünde bulundurulmamıştır.

GİB dalgalanmalarından olumsuz etkilenen glokomlu hastalarda intravitreal anti-VEGF ilaç enjeksiyonu sonrası erken dönemde gözlenen GİB değişikliklerine dair bilgiler de oldukça sınırlıdır. Frenkel ve ark.¹⁹ intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan glokomu olan ve olmayan olgularda benzer bir GİB normalizasyon oranı gözlemlemiştir. Kim ve ark.⁵ ise glokomlu hastalarda GİB'in, glokomu olmayanlara göre normal değerlere daha geç ulaştığını; ancak enjeksiyondan 30 dakika sonra her iki grupta da GİB'in tüm hastalarda 30 mmHg'den düşük bulunduğunu bildirmişlerdir. Enjeksiyon sonrası gözlenen GİB değişikliklerine ilaç etkisinin değerlendirildiği çalışmamızda daha güvenilir sonuçlara ulaşabilmek için diğer çalışmaların birçoğunda olduğu gibi çalışma kapsamına glokomlu hastalar dahil edilmemiştir.^{20,118} İntravitreal bevacizumab enjeksiyonundan üç ay önce triamsinolon enjeksiyonu uygulanma öyküsü olan hastalar da triamsinolonun GİB'e olumsuz etkisi ve triamsinolon enjeksiyonu sonrası en sık rastlanılan komplikasyonunun glokom olması nedeni ile çalışma kapsamına alınmamıştır.

Çalışmamızda enjeksiyon uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetik retinopatili hasta grubu oluşturmaktadır. Kliniğimizde ilacın ikinci en sık kullanım alanı ise retinal ven tıkanıklıkları olmuştur. Eksudatif YBMD ise diğer çalışmaların aksine ancak üçüncü sırayı almıştır.^{11,15} Ülkemiz koşullarında bevacizumabın ranibizumaba göre daha kolay ulaşılabilir ve ucuz olması, triamsinolona göre enjeksiyon sonrası GİB üzerine etkilerinin daha sınırlı olması nedeniyle daha sık tercih edilmesi nedeni ile endikasyon dağılımında bu sonucun ortaya çıktığı düşünülmüştür.

TonoPen AVIA® tüm GİB ölçümlerinde kullanılan taşınabilir bir aplanasyon tonometrisidir. Yapılan bir çalışmada Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçülen değerlere göre karşılaştırıldığında TonoPen AVIA'nın; SKK 520 μ m'den fazla olan hastalarda daha yüksek değer verdiği, 510 μ m'den az olanlarda ise daha düşük değerler verdiği bildirilmiştir.¹³² Ancak tekrarlayan ölçümlerin gerekliliği, yoğun çalışma koşullarında kullanım kolaylığı göz önüne alındığında GİB ölçümünde tercih edilecek cihazlardan biri TonoPen AVIA'dır ve tüm ölçümlerin günlük kalibre edilmiş cihaz ile yapılması ölçümlerin güvenilirliğini arttırmaktadır. Cihazın ölçüm aralığının 5-55 mmHg olması nedeniyle çalışmada yer alan hastalarda ölçülen en yüksek GİB'de 54.95 mmHg olarak saptanmıştır. Bu nedenle 55.0 mm Hg'lik bu eşik değeri aşan GİB değerlerini belirleyebilme açısından daha sonra yapılacak çalışmalarda enjeksiyon sonrası GİB ölçümünde Goldmann aplanasyon tonometrisi kullanımı da uygun bir tercih olacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamızda intravitreal enjeksiyon sonrası erken dönemde GİB de ani yükselmelerin gelişebildiği bir kez daha gösterilmiş ve enjeksiyon öncesi dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulaması ile bu ani artışların daha düşük düzeyde seyrettiği saptanmıştır. Özellikle de glokom gibi optik sinir hasarına yatkınlığı olan bireyler enjeksiyon öncesinde antiglokomatöz ilaç profilaksisi yönünden değerlendirilmeli ve enjeksiyon sonrası dönemde normal sınırlara ulaşincaya kadar yakın GİB monitorizasyonu yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası hastalarda erken dönemde göz içi basıncı yüksekliği gözlenebilir.
2. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası erken dönemde karşılaşılan göz içi basıncı yüksekliği genellikle enjeksiyondan yaklaşık bir saat sonra enjeksiyon öncesi ölçülen düzeylere ulaşmaktadır.
3. İntravitreal enjeksiyon öncesi topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulanan hastalarda profilaksiye rağmen enjeksiyondan hemen sonra, birinci dakikada göz içi basıncında ani bir yükselme izlenmektedir.
4. İntravitreal enjeksiyon öncesinde topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulanan hastalarda enjeksiyon sonrası göz içi basıncında saptanan yükselme; ilaç uygulanmayan hastalara göre daha düşük düzeylerde sınırlı kalmaktadır.
5. İntravitreal enjeksiyon sonrası gözlenen göz içi basıncı artışı miktarı ve aksiyel uzunluk değerlendirildiğinde; ilaç ve vitreus reflüsü miktarı, skleral rijidite gibi değişkenler göz ardı edildiğinde, iki parametre arasında bir korelasyon bulunmamıştır.
6. Kliniğimizde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sıklıkla diyabetik retinopati nedeniyle takip ettiğimiz hastaların tedavisinde tercih edilmektedir.
7. Gelecekteki çalışmalarda göz içi basıncı 55 mmHg üzerine ulaşan hastaları belirleyebilmek için ölçümde Goldmann aplanasyon tonometrisi kullanımı uygun bir seçim olacaktır.

8. Ganglion hücre hasarına yatkın olan bireylerde, intravitreal enjeksiyon sonrasında GİB monitorizasyonu yapılmalı ve hastalar enjeksiyon öncesinde ilaç profilaksisi açısından değerlendirilmelidir.

ÖZET

Amaç: İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastalarda erken dönem göz içi basıncı (GİB) değişikliklerinin ve topikal dorzolamid-timolol kullanımının bu değişikliklere etkisinin belirlenmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamına Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina biriminde takipli intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 151 hastanın 151 gözü dahil edildi. Enjeksiyondan iki saat önce topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulanan 75 hasta grup 1'i, uygulanmayan 76 hasta Grup 2'yi oluşturdu. Hastaların demografik özellikleri, enjeksiyon öncesi aksiyel uzunluk ölçümleri, enjeksiyon endikasyonları, enjeksiyondan beş dakika önce, enjeksiyon sonrası birinci, 30. ve 60. dakikada ve enjeksiyondan 24 saat sonra ölçülen GİB değerleri not edildi.

Bulgular: İki grup arasında yaş, cinsiyet, göz lateralizasyonu, lens durumu, aksiyel uzunluk ölçümleri, enjeksiyon endikasyon dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup 1 ve 2'de enjeksiyondan beş dakika önce (T0) ölçülen ortalama GİB sırasıyla, 17.84 ± 0.43 ve 18.15 ± 0.43 mmHg, enjeksiyon sonrası birinci dakikada (T1) ölçülen ortalama GİB sırasıyla 29.75 ± 1.6 ve 34.44 ± 1.59 mmHg, 30 dakika (T30) sonra ölçülen ortalama GİB sırasıyla 20.06 ± 0.6 ve 21.71 ± 0.59 mmHg olarak bulundu. Enjeksiyondan bir saat (T60) sonra ölçülen ortalama GİB değeri ise Grup 1'de 18.26 ± 0.56 mmHg ve Grup 2'de 19.78 ± 0.56 mmHg olarak saptandı. Grup 1 ve Grup 2'de yer alan hastalar enjeksiyon sonrası ölçülen GİB değerleri açısından karşılaştırıldığında sadece birinci dakikada aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark olduğu saptandı ($p=0.04$). Grup 1 ve 2'nin T0 zamanında ölçülen başlangıç GİB değerleri diğerk tüm zamanlarla karşılaştırıldığında sadece T60 zamanında ölçülen değerler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı ($p=1.00$).

Sonuç: İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası genellikle enjeksiyondan yaklaşık bir saat sonra enjeksiyon öncesi ölçülen düzeylere ulaşan geçici bir GİB yüksekliği ile karşılaşmaktadır. Bu yükselme enjeksiyon öncesinde topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu uygulanan hastalarda; ilaç uygulanmayan hastalara göre daha düşük düzeylerde sınırlı kalabilmektedir. Riskli olguların enjeksiyon sonrası GİB monitorizasyonu ve profilaktik ilaç kullanımı yönünden değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Bevacizumab, dorzolamid-timolol kombinasyonu, göz içi basıncı

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the short term intraocular pressure (IOP) changes and the effect of topical dorzolamide-timolol application on these changes in patients who had intravitreal bevacizumab injections.

Material and methods: One hundred and fifty one eyes of 151 patients who were following up in retina clinic in Ulucanlar Eye Training and Research Hospital were evaluated in this study. The patients were divided into two groups. Grup 1 consists of 75 patients which had topical dorzolamid-timolol medication two hours before injection; while Group 2 consists of 76 patients with no prophylactic medication. Demographic data, axial length measurements before the injection, injection indications, IOP measurements prior to the injection and one, thirty and sixty minutes and twenty-four hours after the injection were recorded.

Results: There were no statistically significant difference between two groups according to the age, gender, lateralization of the eye, lens status, axial length measurements, injection indications. The mean IOP in Group 1 and 2 five minutes before the injection (T0) were 17.84 ± 0.43 and 18.15 ± 0.43 mmHg respectively, one minute after the injection (T1) were 29.75 ± 1.6 and 34.44 ± 1.59 mmHg, 30 minutes after the injection (T30) were 20.06 ± 0.6 and 21.71 ± 0.59 mmHg respectively. The mean IOP was 18.26 ± 0.56 mmHg in Group 1 and 19.78 ± 0.56 mmHg in Group 2 sixty minutes after the injection. When the IOP values after the injection were compared between two groups, we found a statistically significant difference between two groups only in T1; one minute after the injection ($p=0.04$). There were a statistically

significant difference between baseline IOP values and the IOP values at T1, T30, T60 and T24h in Group 1 and 2; but these difference were not seen between the baseline IOP values and the IOP values at T60 ($p=1.00$).

Conclusions: After intravitreal bevacizumab application; we observed a transient IOP elevation which normalizes about one hour after intravitreal injection. These elevations were much more limited in patients who had prophylactic topical dorzolamid-timolol combination before the intravitreal injection. The ideal approach for risky patients will be monitoring IOP after intravitreal injection and to evaluate the using prophylactic antiglaucomatous drugs before the injection.

Keywords: Bevacizumab, dorzolamid-timolol combination, intraocular pressure

KAYNAKLAR

1. El Chehab H, Le Corre A, Agard E, Ract-Madoux G, Coste O, Dot C. Effect of topical pressure-lowering medication on prevention of intraocular pressure spikes after intravitreal injection. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(3):277-83
2. Ohm J. Über die behandlung der netzhautablösung durch operative entleerung der subretinalen flüssigkeit und einspritzen von luft in den glaskörper. *Graefes Arch. Klin. Ophthalmol*. 1911;79:442-450.
3. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006;113(6):992-1001.
4. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21(3):178-83.
5. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Covert DJ. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):930-4.
6. Kubota T, Okabe H, Hisatomi T, Yamakiri K, Sakamoto T, Tawara A. Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after intravitreal triamcinolone acetonide. *J Glaucoma*. 2006;15(2):117-9.
7. Mathalone N, Arodi-Golan A, Sar S, Wolfson Y, Shalem M, Lavi I, Geyer O. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of bevacizumab in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(10):1435-40.

8. Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, Mendonca LS, Della Torre KE, Jung JJ, Freund KB. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2013;33(1):179-87.
9. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(5):587-611.
10. Clark AF, Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Kunkle M, Howe W. Glucocorticoid-induced formation of cross-linked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(1):281-94.
11. Hollands H, Wong J, Bruen R, Campbell RJ, Sharma S, Gale J. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(6):807-11.
12. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, Hodge DO, Diehl N, Hillemeier J. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye (Lond)*. 2009;23(1):181-5.
13. Quigley HA, Anderson DR. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16(7):640-4.
14. Michelson G, Groh MJ, Langhans M. Perfusion of the juxtapapillary retina and optic nerve head in acute ocular hypertension. *Ger J Ophthalmol*. 1996;5(6):315-21.
15. Kim KS, Jee D. Effect of the Honan intraocular pressure reducer on intraocular pressure increase following intravitreal injection using the tunneled scleral technique. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55(6):632-7.

16. Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E. Use of the Honan balloon as a compression device for intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007;38(1):87-8.
17. Chang W, Chung M. Efficacy of anterior chamber paracentesis after intravitreal triamcinolone injection. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(5):776-9.
18. Knip MM, Välimäki J. Effects of pegaptanib injections on intraocular pressure with and without anterior chamber paracentesis: a prospective study. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(3):254-8.
19. Frenkel MP, Haji SA, Frenkel RE. Effect of prophylactic intraocular pressure-lowering medication on intraocular pressure spikes after intravitreal injections. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(12):1523-7.
20. Kim GN, Han YS, Chung IY, Seo SW, Park JM, Yoo JM. Effect of Dorzolamide/Timolol or Brinzolamide/Timolol prophylaxis on intravitreal anti-VEGF injection-induced intraocular hypertension. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(2):61-7.
21. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(12):1542-7.
22. Doggrell SA. Pegaptanib: the first antiangiogenic agent approved for neovascular macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(8):1421-3.
23. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):331-5.
24. Gunther JB, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the treatment of ocular disease. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(3):372-400.

25. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*. 2005;69:25-33.
26. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1344-9.
27. Cibis PA, Becker B, Okun E, Canaan S. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol*. 1962;68:590-9.
28. Leopold IH. Intravitreal penetration of penicillin and penicillin therapy of infections of the vitreous. *Am J Ophthalmol*. 1946;29:599-601.
29. Feigenbaum A, Kornbluth W. Intravitreal injection of penicillin in a case of incipient abscess of the vitreous following extracapsular cataract extraction; perfect cure. *Ophthalmologica*. 1945;110:300-5.
30. Henry K, Cantrill H, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH Jr. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol*; 1987;103(1):17-23.
31. Blumenkranz MS, Ophir A, Claflin AJ, Hajek A. Fluorouracil for the treatment of massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol*. 1982;94(4):458-67.
32. Blankenship GW. Evaluation of a single intravitreal injection of dexamethasone phosphate in vitrectomy surgery for diabetic retinopathy complications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229(1):62-5.
33. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreous tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology*. 1999;106(10):1900-6.
34. López-Cabezas C, Muner DS, Massa MR, Mensa Pueyo JM. Antibiotics in endophthalmitis: microbiological and pharmacokinetic considerations. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(1):47-54.

35. Urbak SF, Degn T. Fluconazole in the management of fungal ocular infections. *Ophthalmologica*. 1994;208(3):147-56.
36. Young SH, Morlet N, Heery S, Hollows FC, Coroneo MT. High dose intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Med J Aust*. 1992;157(6):370-3.
37. Díaz-Llopis M, Chipont E, Sanchez S, España E, Navea A, Menezo JL. Intravitreal foscarnet for cytomegalovirus retinitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1992;114(6):742-7.
38. Rahhal FM, Arevalo JF, Munguia D, Taskintuna I, Chavez de la Paz E, Azen SP, Freeman WR. Intravitreal cidofovir for the maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*. 1996;103(7):1078-83.
39. Wickremasinghe SS, Ojaimi E, Lim L, Stawell R, McKelvie P, Zamir E. Intravitreal methotrexate as adjunctive, palliative therapy in intraocular T-cell lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(3):184-6.
40. Kim E, Kim C, Lee J, Cho Y. A case of primary intraocular lymphoma treated by intravitreal methotrexate. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(3):210-4.
41. Taylor SR, Habot-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(4):797-801.
42. Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):57-61.
43. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(1):27-33.

44. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, ffytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2001;108(4):765-72.
45. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):247-8.
46. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, Mishima HK. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(3):309-15.
47. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(9):1144-55.
48. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Chua W, Mitchell P, Zhu M, Hunyor AB. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):336-40.
49. Fialho SL, Rêgo MB, Siqueira RC, Jorge R, Haddad A, Rodrigues AL, Maia-Filho A, Silva-Cunha A. Safety and pharmacokinetics of an intravitreal biodegradable implant of dexamethasone acetate in rabbit eyes. *Curr Eye Res*. 2006;31(6):525-34.
50. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, Li XY, Cui H, Whitcup SM; Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):545-53.
51. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX

GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-1146

52. Sharma A, Madhusudhan RJ, Nadahalli V, Damgude SA, Sundaramoorthy SK. Change in macular thickness in a case of refractory diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant in comparison to intravitreal bevacizumab: a case report. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(3):234-5.
53. Ghazi NG, Noureddine B, Haddad RS, Jurdi FA, Bashshur ZF. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina*. 2003;23(6):780-4.
54. Weiss JN, Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2249-57.
55. Oficjalska-Młyńczak J, Zajac-Pytrus H, Marek J, Nizankowska MH. [Treatment of subretinal macular hemorrhages with intravitreal injections of tissue plasminogen activator and SF6 gas]. *Klin Oczna*. 2003;105(3-4):140-6.
56. Gros-Otero J, Benítez-Herreros J, Beckford-Torngren C, Cámara-González C, Castro-Rebollo M. [Management of subretinal hemorrhage with r-TPA, SF-6 and ranibizumab]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(3):114-7.
57. Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, Grillone LR; Vitrase for Vitreous Hemorrhage Study Groups. Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrase) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):573-84.
58. Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, Grillone LR; Vitrase for Vitreous Hemorrhage Study Groups. Safety results of two phase III trials of an intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrase) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):585-97.

59. Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, Winer J, Leung DW. The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem.* 1991; 47(3):211-8.
60. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669-76.
61. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(6):1017-21.
62. Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. *EXS.* 2005;94:209-31.
63. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(5):561-9.
64. Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 2004;87(2):95-104.
65. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, Abraham JA. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem.* 1991;266(18):11947-54.
66. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999;237:1-30.
67. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Rajput-Williams J, Burch D, Schofield JP, Fountain SA, Boocock CA, Smith SK. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. *Biol Reprod.* 1993;48(5):1120-8.
68. Plate KH, Warnke PC. Vascular endothelial growth factor. *J Neurooncol.* 1997;35(3):365-72.

69. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol.* 1999;9(3):211-20.
70. Karkkainen MJ, Mäkinen T, Alitalo K. Lymphatic endothelium: a new frontier of metastasis research. *Nat Cell Biol.* 2002;4(1):2-5.
71. Valtola R, Salven P, Heikkilä P, Taipale J, Joensuu H, Rehn M, Pihlajaniemi T, Weich H, deWaal R, Alitalo K. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer. *Am J Pathol.* 1999;154(5):1381-90.
72. Scheufler KM, Dreves J, van Velthoven V, Reusch P, Klisch J, Augustin HG, Zentner J, Marme D. Implications of vascular endothelial growth factor, sFlt-1, and sTie-2 in plasma, serum and cerebrospinal fluid during cerebral ischemia in man. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003; 23(1):99-110.
73. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-58.
74. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1480-7.
75. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, Moore T, Amano S, Horikawa Y, Dartt D, Golding M, Shima DT, Adamis AP. VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(2):368-74.
76. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805-16.

77. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1035-47.
78. 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*. 2006;355(14):1419-31.
79. 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*. 2006;355(14):1432-44.
80. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol*. 2005;32(6 Suppl 9):S43-7.
81. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113(11):2002 e1-12.
82. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, Thomsen K, Berleau L, Licko V, Allen PC, Valverde CR, Meng YG, Fei DT, Fourre KM, Ryan AM. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol*. 1999;27(5):536-44.
83. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(5):427-34.

84. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(3):363-372.
85. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
86. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012; 119(7):1388-98.
87. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(3):271-82.
88. Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):876-883.
89. Grisanti S, Biester S, Peters S, Tatar O, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU; Tuebingen Bevacizumab Study Group. Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):158-60.
90. Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbusch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):1054-6.
91. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26(3):275-8.
92. Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2006;26(6):699-700.

93. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):155-8.
94. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006; 26(9):999-1005.
95. Azad R, Sain S, Sharma YR, Mahajan D. Comparison of intravitreal bevacizumab, intravitreal triamcinolone acetonide, and macular grid augmentation in refractory diffuse diabetic macular edema: A prospective, randomized study. *Oman J Ophthalmol*. 2012;5(3):166-70.
96. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, Diaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R, Alezzandrini AA, Berrocal MH; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-american Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina*. 2013;33(2):403-13.
97. Torres-Soriano ME, García-Aguirre G, Kon-Jara V, Ustariz-González O, Abraham-Marín M, Ober MD, Quiroz-Mercado H. A pilot study of intravitreal bevacizumab for the treatment of central serous chorioretinopathy (case reports). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(9):1235-9.
98. Lim SJ, Roh MI, Kwon OW. Intravitreal bevacizumab injection for central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2010;30(1):100-6.
99. Aydin E. The efficacy of intravitreal bevacizumab for acute central serous chorioretinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013;29(1):10-3.
100. Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2002;47 Suppl 1:S203-18.
101. Arevalo JF, Maia M, Garcia-Amaris RA, Roca JA, Sanchez JG, Berrocal MH, Wu L; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Intravitreal

- bevacizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group results. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1481-7.
102. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, Petermeier K, Aisenbrey S, Szurman P. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(1):70-5.
 103. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
 104. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4569-78.
 105. Holz, F.G. and R.F. Spaide, *Medical retina. Essentials in ophthalmology*,. 2005, Berlin ; New York: Springer. xvi, 185 p.
 106. Kaderli B, Avci R. Comparison of topical and subconjunctival anesthesia in intravitreal injection administrations. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(5):718-21.
 107. Benz MS, Albin TA, Holz ER, Lakhanpal RR, Westfall AC, Iyer MN, Carvounis PE. Short-term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1174-8.
 108. Chen SD, Mohammed Q, Bowling B, Patel CK. Vitreous wick syndrome--a potential cause of endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone through the pars plana. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(6):1159-60.
 109. Jalil A, Chaudhry NL, Gandhi JS, Odat TM, Yodaiken M. Inadvertent injection of triamcinolone into the crystalline lens. *Eye (Lond)*. 2007; 21(1):152-4.

110. Thompson JT. Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(4):629-37.
111. Ochoa-Contreras D, Delsol-Coronado L, Buitrago ME, Velasco-Barona C, Quiroz-Mercado H. Induced posterior vitreous detachment by intravitreal sulfur hexafluoride (SF6) injection in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000; 78(6):687-8.
112. Chen SN, Yang TC, Ho CL, Kuo YH, Yip Y, Chao AN. Retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator: case report and literature review. *Ophthalmology*. 2003;110(4):704-8.
113. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004;24(5):676-98.
114. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA, Dreyer RF, Gentile RC, Sy JP, Hantsbarger G, Shams N. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*. 2006;113(4):633 e1-4.
115. Ung T, Williams CP, Canning CR. Globe rupture as a complication of intravitreal injection of triamcinolone. *Eye (Lond)*. 2007;21(3):423-4.
116. Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, Challa P, Herndon LW, Allingham RR, Lee PP. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetate injection. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(2):286-7.
117. Wu L, Evans T. [Immediate changes in intraocular pressure after an intravitreal injection of 2.5 mg of bevacizumab]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(11):364-9.
118. Theoulakis PE, Lepidas J, Petropoulos IK, Livieratou A, Brinkmann CK, Katsimpris JM. Effect of brimonidine/timolol fixed combination on preventing the short-term intraocular pressure increase after intravitreal injection of ranibizumab. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010; 227(4):280-4.

119. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr, Grillone LR, Hutcherson S, Liebmann JM, O'Brien TP, Scott IU, Spaide RF, Ta C, Trese MT. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004;24(5 Suppl):S3-19.
120. Kotliar K, Maier M, Bauer S, Feucht N, Lohmann C, Lanzl I. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(7):777-81.
121. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9(2):134-42.
122. Gonzalez I, Pablo LE, Pueyo M, Ferrer E, Melcon B, Abecia E, Honrubia FM. Assessment of diurnal tensional curve in early glaucoma damage. *Int Ophthalmol*. 1996;20(1-3):113-5.
123. Usman Saeed M, Batra R, Qureshi F, Clark D. Reflux of drug during intravitreal anti-VEGF therapies. *Semin Ophthalmol*. 2011;26(6):57-60.
124. Sharei V, Höhn F, Köhler T, Hattenbach LO, Mirshahi A. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis). *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(1):174-9.
125. Rodrigues EB, Grumann A Jr, Penha FM, Shiroma H, Rossi E, Meyer CH, Stefano V, Maia M, Magalhaes O Jr, Farah ME. Effect of needle type and injection technique on pain level and vitreal reflux in intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27(2):197-203.
126. Harris A, Arend O, Arend S, Martin B. Effects of topical dorzolamide on retinal and retrobulbar hemodynamics. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(6):569-72.
127. Francis BA, Du LT, Berke S, Ehrenhaus M, Minckler DS; Cosopt Study Group. Comparing the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt) to concomitant administration of 2% dorzolamide (Trusopt) and 0.5% timolol -- a randomized controlled trial and a replacement study. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(4):375-80.

128. Cacciamani A, Oddone F, Parravano M, Scarinci F, Di Nicola M, Lofoco G. Intravitreal injection of bevacizumab: changes in intraocular pressure related to ocular axial length. *Jpn J Ophthalmol.* 2013;57(1):63-7.
129. Kerimoglu H, Ozturk BT, Bozkurt B, Okka M, Okudan S. Does lens status affect the course of early intraocular pressure and anterior chamber changes after intravitreal injection? *Acta Ophthalmol.* 2011; 89(2):138-42.
130. Gismondi M, Salati C, Salvetat ML, Zeppieri M, Brusini P. Short-term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma.* 2009;18(9):658-61.
131. Hoang QV, Mendonca LS, Della Torre KE, Jung JJ, Tsuang AJ, Freund KB., Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology.* 2012;119(2):321-6.
132. Bhartiya S, Bali SJ, Sharma R, Chaturvedi N, Dada T. Comparative evaluation of TonoPen AVIA, Goldmann applanation tonometry and non-contact tonometry. *Int Ophthalmol.* 2011;31(4):297-302.

EKLER

EK- 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 25.03.2013
KARAR NO : 08/34

Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Dr. Şehnaz ÖZÇALIŞKAN' a ait "İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Yapılan Hastalarda Topikal Timololdorzolamid Kullanımının Erken Dönem Göz İçi Basıncı Dalgalanmalarına Etkisi" konulu çalışma incelenmiş olup Etik Kurulu tarafından oybirliğiyle uygun görülmüştür.

Doç.Dr. Tuncay DELİBAŞI
Başkan

Doç.Dr. Muharrem DAĞLI
Başkan Yard.

Uz. Dr. S.Dinçer YETİŞ
Üye

Doç.Dr. Ö. Taylan AKKAYA
Üye

Doç.Dr. Güleser SAYLAM
Üye

Doç.Dr. Bahadır KÜLAH
Üye

Doç.Dr. Gönül ERDEN
Üye

Doç.Dr. Tevfik PINAR
Üye

Uz. Dr. M. Kürşat DERİCİ
Üye

Uz. Dr. Zeynep SEÇKİN AKKILIK
Üye

Dr. Ferda ALPASLAN BİNARLI
Üye

Av. Ayla VAR LAL
Üye

Doç. Dr. Ömer BAŞAR
Üye

Emre KOZALLIK
Üye