

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB ENJEKSİYONLARININ
OPTİK DİSK BAŞI PARAMETRELERİ VE RETİNA SİNİR LİFİ
TABAKASI KALINLIĞINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.GÜLİN TUĞBA ONGUN**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR.RAMAZAN YAĞCI**

DENİZLİ – 2016

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB ENJEKSİYONLARININ
OPTİK DİSK BAŞI PARAMETRELERİ VE RETİNA SİNİR LİFİ
TABAKASI KALINLIĞINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.GÜLİN TUĞBA ONGUN**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR.RAMAZAN YAĞCI**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi' nin 15.08.2013 tarih ve 5 / 2013TPF018 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

Doç.Dr. Ramazan YAĞCI danışmanlığında Dr.Gülin Tuğba ONGUN tarafından yapılan "İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonlarının Optik Disk Başı Parametreleri ve Retina Sinir Lifi Tabakasına Kalınlığına Etkisi" başlıklı tez çalışması 01/07/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof.Dr.Avni Murat AVUNDUK

ÜYE

Doç.Dr.Ramazan YAĞCI

ÜYE

Doç.Dr.Özlem TÖK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. ^{28.09.2016} .../.../...

Doç.Dr. Ş. Pınar AKYER

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı Yrd.

TEŞEKKÜR

Birlikte alıŐma onuruna eriŐtiĐim, engin bilgi birikimi ve tecrübesi ile uzmanlık eğitimimi yönlendiren, büyük sabır ve özveri ile bilgi birikimlerini aktaran değerli hocalarıma, beraber çalıŐmaktan mutluluk duyduğum ve birçok anıyı paylaŐtıĐım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde birlikte çalıŐtıĐım tüm klinik ve ameliyathane çalıŐanlarına sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan biricik aileme ,uzmanlık eğitim sürecim boyunca bana desteğini esirgemeyen eŐim Dr.Nedim Ongun'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VI
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	VII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ İNHİBİTÖRLERİ	2
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU	3
DİYABETİK MAKULA ÖDEM	5
RETİNAL VEN TIKANIKLIKLARI	7
OPTİK SİNİR ANATOMİSİ	8
RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI	10
OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ	11
HEİDELBERG RETİNA TOMOGRAFİSİ	14
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
HRT :	Heidelberg retinal tomografi
OKT:	Optik Koherens Tomografi
YBMD:	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
KNV:	Koroid Neovaskularizasyonu
DMÖ:	Diyabetik Makuler Ödem
RVO:	Retinal Ven Okluzyonu
SRVT:	Santral Retinal Ven Tıkanıklığı
VDT:	Ven Dal Tıkanıklığı
RSLT:	Retinal Sinir Lifi Tabakası
RPE:	Retina Pigment Epiteli
PED:	Pigment Epitel Dekolmanı
FFA:	Fundus Floresein Anjiografi
PDT:	Fotodinamik Tedavi
SRP:	Standart Referans Planı
OD:	Optik Disk

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Tüm gruplarda görme keskinliği ve göz içi basıncı değişimi

Tablo 2 :HRT ile yapılan ölçümlerde tüm gruplarda optik disk parametrelerinin intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri

Tablo 3: OKT ile yapılan ölçümlerde santral foveal kalınlık ve RSLT kalınlık değişkenlerinin tüm gruplarda intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri

Tablo 4: HRT ile yapılan ölçümlerde YBMD hastalarında optik disk parametrelerinin intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri

Tablo 5: OKT ile yapılan ölçümlerde santral foveal kalınlık ve RSLT kalınlık değişkenlerinin YBMD hastalarında intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri

Tablo 6: HRT ile yapılan ölçümlerde DMÖ hastalarında optik disk parametrelerinin intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri

Tablo 7: OKT ile yapılan ölçümlerde santral foveal kalınlık ve RSLT kalınlık değişkenlerinin DMÖ hastalarında intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri

Tablo 8: HRT ile yapılan ölçümlerde RVO hastalarında optik disk parametrelerinin intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri

Tablo 9: OKT ile yapılan ölçümlerde santral foveal kalınlık ve RSLT kalınlık değişkenlerinin RVO hastalarında intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri

Tablo 10: HRT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında ortalama RSLT kalınlık karşılaştırılması

Tablo 11: HRT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında yükseklik varyasyon konturu karşılaştırılması

Tablo 12: HRT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında rim hacmi değişkeninin karşılaştırılması

Tablo 13: OKT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında santral foveal kalınlık değişimi karşılaştırılması

Tablo 14: OKT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında RSLT kalınlığı değişimi karşılaştırılması

Tablo 15: OKT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında temporal kadran RSLT kalınlık değişimi karşılaştırılması

Tablo 16: HRT ve OKT ile yapılan ölçümlerde enjeksiyon sayılarına göre değişkenlerin karşılaştırması

Şekil 1: DMÖ tanılı bir hastanın HRT görüntüsü

Şekil 2:HRT ile yapılan ölçümlerde çukurluk alanı değişkeninin hastalık grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 3:HRT ile yapılan ölçümlerde rim alanı değişkeninin hastalık grupları arasında karşılaştırılması

ÖZET

İntravitreal ranibizumab enjeksiyonlarının optik disk başı parametreleri ve retinal sinir lifi tabakası kalınlığına etkisinin değerlendirilmesi

Dr.Gülin Tuğba Ongun

Amaç: Eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve retinal ven oklüzyonuna (RVO) bağlı makula ödeminde Ranibizumab tedavisinin uzun dönemde retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK) ve optik disk başı parametreleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı .

Gereç ve Yöntem: YBMD'ye bağlı makula ödemi, DMÖ ve RVO'ya bağlı makula ödemi nedeniyle intravitreal ranibizumab tedavisi alacak olgular çalışmaya dahil edildi. Daha önce lazer tedavisi alan hastalar ile optik disk başını etkileyen bir hastalığı olan olgular (örn:glokom,optik nörit) çalışmaya alınmadı.Tüm olgularda tedavi öncesinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ve göz içi basıncı ölçüldü. Optik koherens tomografi ile maküla ve peripapiller bölge incelendi. HRT ile optik disk başının sterometrik değerleri ölçüldü. Aylık 3 ardışık intravitreal Ranibizumab enjeksiyonunu takiben hastalar hastalık aktivitesine göre değerlendirildi ve reenjeksiyonlar “tedavi et ve uzat” protokolüne göre uygulandı. Takip süresi boyunca 1.hafta,1.ay, 3.ay ve 6.ay düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, göz içi basıncı, santral maküla kalınlığı, retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK), optik disk başı parametreleri ölçümleri alınarak hem hasta grupları arasında hem de ölçümler arasında karşılaştırma yapıldı. İzlem süresindeki farkların değerlendirilmesi için varyans analizi kullanıldı. Ayrıca enjeksiyon sayısına göre alt gruplar da incelendi.

Sonuçlar: Çalışma grubunu oluşturan 60 hastanın 25'i kadın (%41.7), 35'i erkekti (%58.3). Olguların 20'sinde YBMD (%33.3), 31'inde DMÖ (%51.7) , 9'unda RVO (%15) mevcuttu.Hastaların yaş ortalaması $64,3 \pm 10,63$ idi (31-83 yaş). Hastalara en az 3 en fazla 6 enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyon öncesi, 1.hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay takipleri değerlendirilmeye alındı. Tüm olgular 6 aylık takip süresini tamamladı. Altı aylık takipte olguların tümünde görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi. Tüm hastalarda takip süresi boyunca göz içi basıncı açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,593$). OKT ile yapılan ölçümlerde DMÖ ve RVO hasta gruplarında ortalama RSLT kalınlığında anlamlı inceleme saptandı(Sırasıyla $p =0,0001$ $p=0,043$). YBMD grubunda anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p=0,175$). HRT ile yapılan ölçümlerde; YBMD grubunda csm'de inceleme ve çukurluk hacminde artış, RVO grubunda rim hacminde azalma ve yükseklik varyasyon kontüründe artma görülürken, hiçbir hasta grubunda ortalama RSLT kalınlığında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir($p=663$). Diğer ölçümlerde saptanan değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Enjeksiyon sayılarına göre RSLT kalınlığındaki değişim karşılaştırıldığında gruplar arasında yine anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p=0,412$)

Tartışma: OKT ile yapılan ölçümlerde DMÖ ve RVO hasta gruplarında ortalama RSLT kalınlığında anlamlı inceleme saptanmasına rağmen, YBMD grubunda anlamlı bir değişiklik görülmemesi mikroanjiopatik değişikliklere bağlanmıştır. HRT ile yapılan ölçümlerde hiçbir hasta grubunda RSLT kalınlığında inceleme görülmedi. Optik disk başı parametrelerinin ise her hasta grubu için farklı şekilde etkilendiği görüldü. Bu nedenle her bir hasta grubu için daha geniş olgu serilerinin alınacağı çalışmalarda “VEGF blokajı ve nöron koruyuculuk inhibisyonu” hipotezi daha detaylı incelenmelidir.

SUMMARY

Evaluation of the effect of intravitreal ranibizumab injection on head of optical disc and retinal nerve fibre layer thickness

Dr.Gülin Tuğba Ongun

Objective : The aim of this study was to investigate the long term effect of the ranibizumab treatment on retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness in exudative age related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema (DME) and macular edema due to retinal vein occlusion (RVO).

Material and method : Patients who will take intravitreal ranibizumab treatment due to AMD, DME and RVO were enrolled in the study. Patients treated with laser previously and who had a disease that affect the head of optical disc (e.g. glaucoma, optic neuritis) were excluded. The best corrected visual acuity and intraocular pressure were measured prior to treatment in the entire group. Macular and peripapillary region were examined by optical coherence tomography (OKT). Stereometrik values of head of the optical disc were measured with Heidelberg Retinal Tomography (HRT) . Patients were evaluated according to disease activity subsequent to three consecutive intravitreal ranibizumab injection monthly and reinjections were performed with ‘treat and extend’ protocol. The best corrected visual acuity, intraocular pressure, central macular thickness, retinal nerve fiber layer thickness and head of optical disc parameters were measured and compared between both patient groups and measurements in first week, first month, third month and sixth month during the study period. Subgroups were also examined according to injection number and variance analysis was used to assess the differences between measurement groups.

Results : Of the 60 patients included in this study, 25 (%41.7) were female and 35(%58.3) were male. In 20 patients with AMD (33.3%), 31 with DME (51.7%) and 9 with RVO (15%) were present. Age ranged from 31 to 83 years (mean \pm SD : 64,3 \pm 10,63). Three to six injections were performed to the patients. Prior to injection,

first week, first month, third month and sixth month follow up were evaluated. All patients completed the 6-month follow up period. In the entire group, visual acuity was observed significantly increased and there were no significant difference in terms of intraocular pressure ($p=0.593$). Significant thinning was observed in the mean RNFL thickness with OKT measurement in DME and RVO groups but not in the AMD group. In measurements with HRT, thinning in cup shape measure (csm) and increase in the hole volume in AMD group and decrease in the rim volume and increase in the height variation contour in RVO group were observed. No significant change was observed in the mean RNFL thickness in all groups. The changes in other measurements and compared changes in RNFL thickness according to the number of injections were not statistically significant.

Discussion : Despite the significant thinning of the average RNFL thickness measurements with OCT in patients with DME and RVO, not seen a significant change in the AMD group. It is linked to microangiopathic changes in DME and RVO. In measurements with HRT, optical disk head parameters were influenced differently for each patient group. Thinning of the RNFL thickness didn't occur significant change in the mean RNFL thickness in all groups. Therefore; "VEGF blockage and inhibition of neuronal protection" hypothesis should be examined detailly with large series in separate group of patients.

GİRİŞ

Endotel hücreleri üzerinde güçlü mitojenik etkisi olan ve vasküler geçirgenliği arttıran vasküler endotelyal büyüme faktörü-A (VEGF-A) hipoksik ya da iskemik kosullardaki hücrelerden salınarak anjiyogeneze yol açmaktadır. VEGF aynı zamanda yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve diyabetik retinopatide neovaskülarizasyon gelişiminden sorumlu en önemli anjiojenik uyarandır. Ayrıca artmış VEGF düzeyleri makula ödemeine yol açmaktadır. Bu nedenle retinal neovaskülarizasyon, koroidal neovaskülarizasyon ve makula ödemi tedavisinde VEGF'ye bağlanarak aktivitesini inhibe eden anti-VEGF ajanlar kullanılmaya başlanmıştır(1,2).

Diyabetik retinopatide mikrovasküler hastalığın neden olduğu hipoksi, VEGF-A salınımını uyarır(3). Koroid neovaskülarizasyonu (KNV) eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) görülür ve koroidden kaynaklanan yeni damarların subretinal aralığa doğru büyümesidir. KNV tedavisinde intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanmakta olup görsel prognoza olumlu etkisi vardır(4). Retinal ven dal tıkanıklıkları hastalık düzeyi ile ilişkili olarak göz içi VEGF artmasına neden olur. Bu nedenle anti-VEGF ajanlar retinal ven dal tıkanıklığına bağlı gelişen makula ödeminin tedavisinde etkili olabilmektedir(5).

Çeşitli anti-VEGF ajanlar (Ranibizumab, Bevasizumab, Pegantinib) artık gözün neovasküler hastalıklarında kullanılmaktadır. Tekrarlayan intravitreal enjeksiyonların anti-anjiojenik etkiyi arttırdıkları bilinmektedir. Protein bazlı bu ajanların uzun dönemdeki etkileri ise hala belirsizdir(6).

Optik koherans tomografi (OKT) infrared ışık kullanarak, retinayı kesitsel görüntülemeyi sağlayan, noninvaziv yüksek çözünürlüklü bir ölçüm tekniğidir. Heidelberg Retina Tomografisi (HRT), 650 nm diod lazer kullanarak, üç boyutlu retinal yüzey taraması yapan, noninvaziv bir konfokal mikroskoptur. Primer olarak glomoda, retinal patolojilerde ve optik sinir kabarıklığını değerlendirmede kullanılmaktadır (7-9).

Bu çalışma ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran ve diyabetik retinopati, YBMD ve retinal vasküler tıkanıklık endikasyonları ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalarda, rutin kontrolleri sırasında ek olarak HRT-3 ve Spektralis OKT ile optik disk başı parametreleri ve retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümleri yapılarak, intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkisinin karşılaştırmalı analizinin yapılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

VASKÜLER ENDOTELİYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ İNHİBİTÖRLERİ

Diyabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal damar oklüzyonlarına bağlı maküler ödem, neovasküler glokom gibi hastalıkların patogeneğinde yeni damar oluşumu vardır. Anjiogeneze neden olan birçok büyüme faktörü saptanmıştır. Bunların başında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yer almaktadır. VEGF ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C ve VEGF-D proteinlerinden oluşmaktadır. Yeni damar oluşumu ile en kuvvetli ilişkiye sahip VEGF-A'dır. VEGF'ler tirozin kinaz reseptörleri üzerinde etki etmektedir. VEGF inhibisyonu yapan birçok ilaç geliştirilmiştir(10).

Bevasizumab (Avastin), tüm VEGF-A izomerlerine bağlanabilen monoklonal antikordur. Göz hastalıkları tedavisinde FDA onayı yoktur ancak gözün birçok neovasküler hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılarak etkinliği izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda 2,5 mg/0.1 ml subkonjonktival enjeksiyon veya 10 mg/ml bevasizumabın damla olarak günde 4 kez damlatılmasının korneal neovaskülarizasyonu belirgin azalttığı gösterilmiştir. Böylece kimyasal yanıklardan sonra oluşabilen korneal neovaskülarizasyon veya keratoplastiden sonra greftin reddine neden olabilen vaskülarizasyonun bevasizumabla engellenebileceği düşünülmektedir(11).

Pegaptanib (Macugen), VEGF 165 izomerine bağlanır ve bu izomerin reseptöre bağlanmasını engelleyerek damar permeabilitesini ve yeni damar oluşumunu

engeller. Macugen aralık 2004'te neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda FDA onayı almıştır.

Ranibizumab (Lucentis) tüm VEGF-A izomerlerine karşı intravitreal kullanım için geliştirilen FDA onaylı humanize monoklonal antikor fragmanıdır. Ranibizumab'ın Bevasizumab'ın üçte bir molekül ağırlığı ile VEGF'e bağlanma özelliğinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. Alışılmış dozu 0.05 ml'de 0.05 mg'dır(10,12).

Aflibercept (Eyelea) anti-VEGF sınıfına yeni eklenen ve tüm VEGF-A izomerlerine karşı geliştirilen VEGF reseptör füzyon proteinidir. VEGF inhibitörlerinin yarı ömürleri kısadır ve uzun süre kullanılmaları gerekebilir(13).

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU (YBMD)

Makula, gözün arkasında retinanın merkezi kısmında bulunan 5-6 mm'lik yer kaplayan ışığa çok duyarlı bir bölgedir. Burada ganglion hücre tabakası birkaç kattır ve iç tabakalarında yüksek konsantrasyonda ksantofil ve zeaksantin pigmenti içerir. Fovea, makula merkezindeki 1.5 mm çaplı alandır. Foveola, foveanın merkezi olup santral 0.35 mm'lik alandır. Retinanın en ince bölümü olup ganglion hücresi yoktur, sadece yoğun olarak kon fotoreseptörleri ve Müller hücrelerini içerir. Umbo, foveolanın merkezindeki depresyondur ve foveolar ışık reflexinden sorumludur. Foveal avasküler zon (FAZ), kan damarı içermeyen ve etrafı kapillerlerle çevrelenmiş olan, foveada bulunan ve foveoladan biraz daha geniş olan bir alandır (0.6 mm çapında) (14).

YBMD, engellenebilir körlüğün glokomdan sonraki 2. en sık nedeni, geri dönüşsüz görme kaybının ise en sık 1. nedeni olarak kabul edilmektedir. Yaşla beraber makülada ortaya çıkan dejeneratif değişiklikler olup 65 yaşında görülme sıklığı %2.2 iken, 75 yaşından sonra %7.1-30'lara ulaşmaktadır. YBMD multifaktöriyel bir hastalık olup diğer önemli risk faktörleri ırk, aile hikayesi, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı, obezite, katarakt cerrahisi, güneş ışığına maruziyet, açık iris rengi ve kadın cinsiyettir. YBMD, maküler bölgedeki fotoreseptör, RPE ve koryokapillaris hasarı sonucu özellikle okuma, dikme gibi merkezi görmeyi etkiler. Yavaş veya hızlı ilerleyebilir(4). Klasik olarak 2 tiptir:

1. Kuru Tip (Eksudatif olmayan) YBMD: YBMD'nin %90'ı kuru tiptir. Ana semptom görmede yavaş ilerleyen azalmadır. Orta-büyük yumuşak druzen varlığı, retina pigment epiteli hipo / hiperpigmentasyonu, koryokapillaris ve retinada jeografik atrofi olur. FFA'da atrofik alanlarda hiperfloresans olur. Druzen; RPE-Bruch membranı arasındaki ekstraselüler lipit, amiloid ve kompleman faktörü içeren birikimlerdir. Genel olarak maküler bölgede olmakla beraber ekstramaküler yerleşim de gösterebilirler. Özellikle 6. dekattan sonra artmaktadır. Sert druzen; keskin sınırlı ve <63 µm çapındadır. Neovaskülarizasyon için risk oluşturmazlar. Yumuşak druzenler sert druzenlerden daha büyüktürler. Beş taneden fazla yumuşak druzen varlığı YBMD için risk faktörüdür. Kuru tip YBMD'de tedavide antioksidan desteğin yanı sıra güneşten korunma, sigara içilmemesi gibi koruyucu tedbirler de önemlidir. Amsler grid verilmelidir. Amsler grid testi, merkezi 10 derecelik görme alanının değerlendirilmesini sağlar(14,16).

2. Yaş Tip (Eksudatif) YBMD: Koroid neovaskülarizasyonu ve pigment epitel dekolmanı (PED) ile karakterizedir. RPE dekolmanı RPE'nin Bruch membranından ayrılmasıdır. PED tanısı fundus muayenesini takiben FFA ve OKT yardımı ile konulur. Koroid neovaskülarizasyonu (KNV);koroidten kaynaklanan yeni damarların subretinal aralığa doğru büyümesidir. Yeni damarlar koroid ve RPE arasında veya RPE ile sensoriyel retina arasında yer alırlar. Klinikte ani ve ağrısız santral görme kaybı ve metanorfopsi olur. Muayenede makülada gri-yeşil veya pembe-sarı lezyon izlenir. Tanıda FFA, ICG, ve OKT yardımcıdır(14,16).

YBMD Tedavisi

Kuru Tip YBMD Tedavisi: Günümüzde kuru tip YBMD progresyonunu durduracak kanıtlanmış bir tedavi olmamakla beraber süreci yavaşlatmak için vitamin desteği, sigara bırakılması ve beslenmenin modifikasyonu gibi önerilerde bulunmaktadır. 55 yaşın üzerindeki olgularda aşağıdakilerin bir veya birkaçının varlığı profilaktik antioksidan desteği verilmesi uygundur:

- Çok sayıda orta büyüklükte (63-125 µm) druzen varlığı
- En az 1 adet büyük druzen (>125 µm) varlığı
- Jeografik atrofi varlığı

- Bir gözde ileri evre YBMD varlığı

Antioksidan desteği olarak 500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E, 15 mg beta-karoten, 80 mg çinko (2 mg bakır ile beraber) verilmesi önerilmektedir. Ancak sigara içen olgularda beta-karoten akciğer kanseri riskini arttırabileceği için beta-karoten içermeyen vitamin desteği önerilmektedir.

Yaş Tip YBMD Tedavisi: PED'e KNV eşlik etmiyorsa takip yeterlidir. KNV varsa intravitreal VEGF inhibitörü, kombine fotodinamik tedavi (PDT) ve intravitreal anti-VEGF/triamsinolon yapılabilir.

KNV tedavisinde intravitreal anti-VEGF uygulanmakta olup görsel prognoza olumlu etkisi vardır. Günümüzde kullanılan anti-VEGF ajanlar ranibizumab (Lucentis), bevacizumab (Avastin) veya aflibercept (Eylea)'dir. PDT ve intravitreal anti-VEGF tedavi kombinasyonu, lazer fotokoagülasyon yapılabilir. Ayrıca görme seviyesi düşük olan olgularda az görme rehabilitasyonu da önem taşımaktadır.

Ranibizumab için alışılmış doz 0.05 ml'de 0.05 mg'dır. Üç ana tedavi stratejisi geliştirilmiştir.

1-Düzenli aylık intravitreal enjeksiyon majör çalışmalarda geliştirilen ilk rejimdir.Uygulanan hastalarının %95'i mevcut görmeyi korurken, %35-40'ı ilk üç ayda belirgin iyileşme göstermektedir.

2-İlk üç ay aylık enjeksiyonu takiben aylık görme keskinliği ve OKT ile retina kalınlığı değerlendirilir. Kötüleşme olduğunda tekrar enjeksiyon yapılır.

3-'Tedavi et ve uzat' aylık aralıklarla uygulanan üç başlangıç intravitreal enjeksiyon ve daha sonra enjeksiyonlar arası sürenin kötüleşme görülene kadar uzatılmasından oluşur.Her hasta için kendine özgü aralık belirlenir(4,14-16).

DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ

Diyabetik makulopati (foveal ödem, iskemi, eksudalar) özellikle tip-2 DM hastalarında görme azlığının en önemli sebebidir. Diyabetik maküla ödemi makula bölgesinde ekstraselüler alanda sıvı birikimidir. 3 farklı klinik şekli vardır. *Fokal ödem*; makula merkez olmak üzere bir disk çapındaki (1500 mikron) alanda retina kalınlaşması veya sert eksuda varlığı olarak tanımlanır. Mikroanevrizma ve dilate kapillerden olan sızıntılar makula bölgesinde ödeme yol açmaktadır. Zamanla sıvı

komponentlerin rezorbe olması ve serum içerisindeki lipit ve lipoprotein türevlerinin iç ve dış pleksiform tabakada çökmesi sert eksudaların oluşmasına yol açar. Sert eksudalar genellikle kaynaklandıkları mikroanevrizmaların çevresinde halka görünümünde yerleşirler(18,19)

Klinik uygulamada fokal ödem derecelendirmek ve tedavi şeklini belirlemek için ‘The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group’(ETDRS) klinik olarak anlamlı makula ödemini tanımlamıştır. Renkli fundus görüntüleri esas alınarak 3 tip belirlenmiştir. Tip 1; makula merkezi veya 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması, Tip 2; Tip 1’e ilave olarak bu bölgede sert eksudaların varlığı, Tip 3; makula merkezinden bir disk çapı mesafede bir disk çapı veya daha fazla büyüklükte retina kalınlaşma bölgelerinin görülmesi olarak tanımlanmıştır.

Diffüz makula ödem; makula merkezini de içine alan iki veya daha fazla disk çapındaki retina kalınlaşmaları olarak değerlendirilir. Sert eksuda nadiren oluşur. OKT ile diffüz retina kalınlaşması ve kistoid değişiklikler görüntülenir. Fundus flouresein anjiyografi ile kistoid değişiklikler çiçek paterni şeklinde görülür.

Mikst tip makula ödem; hem fokal hem diffüz ödem özelliklerinin bir arada görülmesidir(17).

İskemik Makulopati

Perifoveal kapillerin tıkanması sonucu avasküler zonun genişlemesi ve düzensizleşmesi sonucu oluşur. Tipik olarak hemorajiler, mikroanevrizmalar, dilate kapiller ile çevrilidir. Mikroanevrizma ve dilate kapillerden olan sızıntılar makula ödeminde yol açar. İskemik makula ödeminin ayırıcı tanısı FFA ile yapılır.(17,18)

Diyabetik Makulopatide Tedavi

Primer tedavi argon lazer uygulamalarıdır. Tedavi ile görme kaybı gelişimi %50 oranında azalır. Tedavi öncesi FFA, sızıntı alanlarının ve iskemik makulopatinin değerlendirilmesi için faydalıdır. İskemi mevcudiyeti tedaviye yanıtın kötü olacağını gösterir. Ödem rezolusyonu yaklaşık olarak 4 ay gerektirir(18).

Diyabetik retinopati lazer ranibizumab-triamsinolon çalışması foveayı tutan diyabetik ödem varlığında 3 ay, ayda bir 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu ile birlikte hemen lazer tedavisinin veya daha sonra yapılan lazer tedavisinin (>24 hafta) tek başına yapılan lazer tedavisine göre görme düzeyi ve OKT sonuçları üzerinde daha başarılı olduğunu göstermektedir. İntravitreal anti-VEGF ajanlar giderek artan oranda tedavide yer alacaklardır(14,18,19).

RETİNA VEN TIKANMALARI

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve ven dal tıkanıklığı (VDT) en sık karşılaşılan retina damar hastalıklarındandır ve çoğunlukla orta ya da ciddi derecede görme kaybına yol açarlar .Bu olgularda görme kaybının başlıca nedenleri makula ödemi ve retina iskemisidir. SRVT, lamina kribrosanın posteriorunda, optik sinir içinde santral retinal vende herhangi bir seviyede tromboz gelişmesi ile ortaya çıkar ve retinada tüm kadranlarda ödemle birlikte hemoraji, dilate damarlar, disk ödemi izlenir. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür ve genelde tek gözde görülür. Olguların %50-70 'inde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık veya diyabetes mellitus vardır. SRVT olgularının %50 'sinde iskemik olmayan tip görülür. Optik diskte ödem, venlerde dilatasyon, tortosite artışı, tüm retina yüzeyine yayılmış preretinal ve intraretinal hemoraji alanları görülür. Görmenin azalma derecesi makula ödeminin ağırlığına bağlı olarak değişir. İskemik tip SRVT klinik olarak daha ağır seyreder. Retina yüzeyinde yoğun hemoraji, yumuşak eksudalar, ağır retina ödemi akut dönem bulgularıdır. Görme kaybı makulayı örten hemorajilere ve makula bölgesindeki iskemiye ve/veya makula ödemeine bağlıdır. İskemik tip santral retinal ven tıkanmalarının %40-60'ında 6 hafta ile 6 ay içerisinde iris neovaskülarizasyonu ve neovasküler glokom gelişir. İskemik tip retinal ven tıkanmalarında neovasküler glokom gelişme riskini ortadan kaldırmak için panretinal fotokoagülasyon tedavisi uygulanmalıdır(20-23).

İskemik olmayan SRVT'de makula ödemi için lazer fotokoagülasyon tedavisi sonuç vermez. Görme keskinliğini arttırmak için bazı tedavi metodları vardır.0.7 mg deksametazon içeren intravitreal implant (ozurdex) ile yapılan bir çalışmada implantasyondan sonraki 2 ayda görme artışı saptanmış ve 6 ay içinde bazal

değerlere inmiştir(24). RVT’de hipoksiye bağlı olarak vasküler endotelial büyüme faktörünün yapımının arttığı ve bu durumun damar geçirgenliğinde artış ile maküla ödeme yol açtığı bilinmektedir(25). İntravitreal ranibizumab görme düzeyleri üzerine etkin tedavi sağlar.Enjeksiyonlar ilk 6 ay ayda bir, sonraki dönemde ihtiyaca göre yapılır.Birçok olguda bevasizumab ile 2 sıra ve üzeri görme artışı bildirilmiş ve görme düzeyleri 12 ay stabil kalmıştır(26).

VDT distaldeki arteriyo-venöz çaprazlaşma bölgelerinde arteriolün vene basısı sonucu türbülans ve trombus oluşumu ile ortaya çıkar ve sıklıkla üst ve alt temporal retinal veni etkileyerek retinada hemoraji ve ödeme yol açar. VDT’ye bağlı maküla ödemi gelişen olgularda grid lazer fotokoagülasyon kullanımı ile görme keskinliğinde belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir(27).İntravitreal triamsinolon, lazer tedavisi kadar etkindir.Fakat katarakt oluşumu ve göz içi basıncı artışı gibi yan etkileri vardır.Ortalama bir yıl içinde 1 mg dozda ve 2 kez yapılır.Bevasizumab (0.05 ml/1.25 mg) lazer tedavisine dirençli gözlerde 6 ayda 3 enjeksiyon makuler ödemin tedavisinde faydalıdır.Ranibizumab makula kalınlığının azaltılmasında ve görme keskinliğini arttırmada bevasizumab ile benzer etkilere sahiptir(14).

OPTİK SINİR ANATOMİSİ

Optik sinir yaklaşık 1.2 milyon gangliyon hücresinden gelen aksonu santral sinir sistemine taşır. Bunların bir kısmı lateral genikulat cisimde sinaps yapar, bir kısmı da pretektal nükleus ve diğer merkezlerde sonlanır.

Optik sinir globtan kiyazmaya kadar yaklaşık 50 mm’dir. Dört kısımda incelenir:

1-İntraoküler kısım : En kısa bölümdür.Derinliği 1mm ,vertikal çapı 1.5 mm, horizontal uzunluğu ise 1,8 mm’dir. Optik sinir başında lamina kribroza denen bölgede retinal aksonların sklera ve koroidi geçmelerini sağlayan yaklaşık 200-400 delik içeren bölge bulunmaktadır. Optik sinir başının önden görünen kısmı optik disk olarak adlandırılmaktadır

2-İntraorbital kısım: 25-30 mm uzunluğunda globun arkasından optik foramene kadar olan kısımdır.Dura,araknoid ve pia mater ile sarıdır.Myelin kılıfları

da katıldığı için çapı 3-4 mm'e ulaşır.Orbita apeksinde,sert fibröz Zinn halkası optik sinirin etrafını sarar.

3-İntrakanaliküler kısım: Optik kanalda 6 mm kadar yer alır.Dura periost ile birleştiği için burada sinir hareketsizdir.

4-İntrakranial kısım: Ortalama 10 mm uzunluktadır ve kiyazmaya katılır(28).

Normal Optik Sinir Başı

Optik sinirin papilla ya da optik disk olarak bilinen göz içi bölümü 1mm uzunluğunda, 1,5mm çapındadır. Soluk pembe renkte ve dikine oval şekildedir.

Optik disk önden arkaya doğru sinir lifleri katı, prelaminer bölge, ve lamina kribroza olmak üzere üç bölümden oluşur.

Ortasında daha soluk renkte fizyolojik çukurluk görülür. Bu çukurluktan retina üzerine dağılan retina santral arter ve venleri çıkar. Optik çukurluğun tabanını lamina kribroza meydana getirir. Lamina kribrozada içinden aksonların geçtiği, kollajen destek dokusundan ve elastik liflerden meydana gelmiş yaklaşık 200-400 delik bulunur. Bu deliklerin çapları lamina kribrozanın farklı yerlerinde değişkenlik gösterir. Lamina kribrozanın üst ve alt bölgesindeki delikler daha geniş olduğundan, bu bölgeden giriş yapan temporal liflerin glokomda zedelenme olasılığı daha fazladır(14,28).

Çukurluk disk oranı (C/D) çukurluğun çapının disk çapına oranını gösterir. C/D oranının belirlenmesinde optik disk boyutu önemlidir. Küçük diskler ortalama 0.35 C/D oranı ile küçük çukurluğa sahiptir. Büyük disklerde ise ortalama C/D 0.5'dir.İki göz arasındaki 0.2 veya daha fazla bir C/D oranı farkına şüpheyle yaklaşılmalı ancak disk boyutu farkı olabileceği göz ardı edilmemelidir(14).

Nöroretinal rim, retina gangliyon hücre aksonlarının disk kenarından optik çukurluğa kadar kapladıkları kısımdır. Alt rim en geniş yeridir, sırasıyla üst, nazal ve temporal rim olarak kalınlığı azalır. Nöroretinal rim alanı tek başına bir anlam taşımaz, disk alanı, çukurluk/disk oranı ve çukurluk hacmi ile ilişkilidir. Büyük disklerde fizyolojik olarak görülen büyük çukurluğun, patolojik olup olmadığını anlamak için

diskin rim alanının genişliği ve yüksekliği değerlendirilir. Büyük ve kesintisiz rim alanı normal çukurluk büyüklüğünü gösterir(29,30).

RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI

Retina sinir lifi tabakası retinanın en iç tabakasıdır ve retina ganglion hücre aksonları, destek hücreleri olan astrositler, retinal damarlar ve Müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulur.

Retina ganglion hücre aksonları lamina kribrozadan geçinceye kadar miyelin içermezler. Retinanın üst ve alt yarısındaki lifler retinada horizontal orta hattı geçmezler ve birbirlerinden ayrı dururlar. Maküladan çıkan lifler horizontal hatta optik sinire doğru seyrederek papilomaküler demeti oluşturmaktadırlar. Makülanın temporalindeki lifler ise papilomaküler demet etrafından yay şeklinde bir yol izleyerek optik diske ulaşırlar. Bu sebeple “arkuat lifler” olarak adlandırılırlar. Diskin nazalinden gelen lifler ise yelpaze şeklinde direkt olarak optik diske ulaşırlar (28,31).

Optik diskte, retina ganglion hücre aksonları 1-4 mm²'lik bir skleral açıklıktan gözü terk ederler. Bu açıklık skleral kanal adını alır ve optik diskten kenarını meydana getirir. Ganglion hücrelerinin aksonları skleral açıklık bölgesinde 90 derecelik bir eğim yaparak gözü terk ederler.

Periferik retinadan gelen uzun aksonlar optik disk kenarına yakın ve derin olarak seyrederken, peripapiller kısa aksonlar diskten santraline yakın ve yüzeysel olarak uzanırlar. Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı “çift hörgüç” paterni gösterir. İki hörgücü kalın inferior ve süperior kadranlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranlar oluşturmaktadır. RSLT kalınlığının, optik diskten uzaklaştıkça incelendiği, süperior ve inferior bölgelerde en kalın, temporal ve nazal bölgelerde ise ince olduğu, foveada ise ganglion hücreleri, retina sinir lifi tabakası ve iç pleksiform tabakanın bulunmadığı gösterilmiştir (31,32).

Direkt oftalmoskopiyle veya 78 dioptri ya da 90 dioptri lens yardımı ile slit biyomikroskop ışığı kullanılarak sinir lifi tabakasının görüntülenmesi mümkün

olabilmektedir. Yeşil filtre kullanıldığında bu tabakanın görüntülenmesi kolaylaşmaktadır. Ortam opasitesinin bulunduğu veya retina pigment epiteli (RPE) pigmentasyonunun az olduğu gözlerde RSLT'nin oftalmoskopik görülebilirliği azalır ve bu durumda diğer yardımcı tetkik yöntemlerinin önemi belirginleşir.

Gençlerde, internal limitan membranın yansıtıcılığı sebebiyle RSLT muayenesi daha zor olabilmektedir. Normal gözlerde RSLT'nin fazla görülebilir olduğu bölgeler inferotemporal ve superotemporal alanlardır(32-34).

Retina sinir lifi tabakasının görüntülenmesi için kullanılan ilk yöntemlerden birisi kırmızıdan yoksun monokromatik ışık ve siyah-beyaz film kullanılarak elde edilen fotoğraflama yöntemidir. Fotoğraflama tekniği ile RSLT inceleme yönteminin güvenilirliği, fotoğraf kalitesine göre değişmektedir. Fotoğraf kalitesi iyi olduğunda yöntemin duyarlılığı %80'e ve özgünlüğü %94'e kadar çıkmaktadır. Fakat tekniğin zahmetli olması, iyi dilate edilmiş bir pupil ve saydam bir optik ortam gerektirmesi, yorumun subjektif olması ve standardizasyon zorluğu gibi dezavantajları mevcuttur(35).

OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

OKT, dokuların kesitsel görüntülenmesinde yüksek çözünürlük sağlayan; non-invaziv ve nonkontakt bir yöntemdir.

Görüntülemenin fiziksel temeli çeşitli dokuların ince yapıları arasındaki optik yansıma farklılıklarına dayanmaktadır. OKT sisteminin çalışması düşük koherens interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanır. İnterferometreler dokulardan yansıyan ışığın referans aynadan yansıyan ışıkla zamansal farkını ölçerler. Kızılötesine yakın 840 nm'lik bir diod laser ışığı yardımı ile dokulardan geri gelen ışınlar ile retinanın herhangi bir bölgesindeki toplam retina kalınlığını veya sadece sinir lifi tabakasının kalınlığını hassas bir şekilde ölçmek olasıdır. Bir referans, bir de yansıyan ışık ölçülür ve karşılaştırılır. Ölçüm ışını göze gönderildikten sonra farklı kırma gücü olan dokulardan farklı yanıtlar gelir. Derinlik ölçümlerinde yan taramalar ile kombine edilir ve taranan bölgenin iki boyutlu haritaları elde edilir. Haritalar çizilirken yapay renkler kullanılır. Yüksek yansıma

beyaz veya kırmızı ile, düşük yansıma mavi veya siyah ile gösterilir. Çok yüksek aksiyal çözünürlüğü olması nedeniyle 10 mikronluk farkları bile ayırt edebilir.

Cihaz, istenilen retina bölgelerinde istenilen sayıda A-taramalar yapmaktadır. Bunu takiben uygun bellek sayesinde bu A-taramalar birleştirilerek farklı boyutlarda çizgisel ve geometrik şekiller biçiminde B- taramalar elde edilmektedir(36,37). Elde edilen görüntünün kalitesi kontrol edilmelidir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan OKT modeli olan Stratus OKT'de (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), time-domain (zaman doğrusunda her seferinde tek ölçüm alan sistem) analiz sisteminden faydalanılmaktadır. Bu sistemde 512 A-tarama kesit yaklaşık 1.28 saniyede yapılarak aksiyel çözünürlüğü 10 µm olan iki boyutlu B-tarama retina kesit görüntüsü elde edilmektedir. OKT'de aksiyel çözünürlüğü arttırarak ve tarama zamanını kısaltarak daha duyarlı ve güvenilir veriler elde etmeye yönelik çalışmalar sonucunda spektral analiz özelliğine sahip yeni kuşak OKT'ler ortaya çıkmıştır. Bu spektral OKT'lerde, dokunun farklı katmanlarından yansıyan ışık demeti yüksek hızlı bir spektrometre tarafından algılanmakta ve derinliğine bir reflektivite profili oluşturulmak üzere bir Fourier transformatörüne aktarılmaktadır. Bu yüzden spektral OKT'lere Fourier-domain OKT de denilmektedir. Spektral OKT'lerde dokudan yansıyan ışığı algılamada spektrometre kullanıldığı için time-domain OKT'lere göre doku katmanlarını saptama hassasiyetinin 150 kat fazla olduğu, tarama sürelerinin 50 kata kadar daha kısa olduğu ve aksiyel çözünürlüğünün 2 µm'a kadar düşürülebildiği bildirilmiştir. Örneğin klasik OKT cihazlarında, YBMD hastalarında erken damar oluşumları, kistoid makula ödemi veya subretinal sıvı brikimi gibi indirekt parametreler saptanarak takip edilmekte idi. Spektral OKT'lerde yüksek çözünürlüğü sayesinde koroid-RPE kompleksi hattında detaylı veriler elde edebilmekte ve daha erken dönemde tanı ve tedavi şansı yakalanmaktadır. Hızlı ölçüm yapabilmenin sağladığı bir başka ayrıcalık da, kısa sürede 3 boyutlu görüntü oluşturmaya yetecek kadar verinin elde edilebilmesidir (38-41).

Spektral domain OKT ile RSLT kalınlık ölçümlerine ve çekim esnasındaki sinyal kalitesine pupil çapının etkisi olmadığı için dilatasyona gerek kalmadan RSLT kalınlık ölçümünün yapılabilmesi özellikle çocuk yaş grubunun muayenesinde önemli bir avantaj sağlayabilir. Çocuklarda görme alanı ile takibin zor olması

nedeniyle spektralis OKT ile RSLT kalınlık ölçümü yapılarak glokom takibi yapılabilir(40).

Makülanın hem standart (512 A tarama/görüntü) hem de hızlı modundaki (128 A tarama/görüntü) retina haritasını oluşturmada önce, lineer 6 taramada da retina sınırlarının belirlenmesinde bir problem olup olmadığı kontrol edilmelidir. Bu kontrolden sonra foveal santralizasyon da sayısal veriler ile kontrol edilmelidir. OKT yazılımı, otomatik olarak retina haritası veya kalınlık/hacim analizi protokolünde ortalama foveal kalınlık ve standart sapmasını hesaplamaktadır. Teorik olarak tüm altı taramanın aynı noktada santralize olması halinde, kalınlık ölçümü aynı olacağından standart sapmanın sıfır olması beklenir. Bu standart sapmanın 30 mikrondan fazla olması en azından bir taramanın doğru olarak santralize olmadığını göstermektedir, bu nedenle test yeniden yapılmalıdır. Saniyede 400 A mod tarama hızı ile 1-2 saniyede retina görüntüleri elde edilmektedir. Bu nedenle hızlı maküla modunda göz hareketleri önemli bir sorun yaratmamaktadır.(37,38).

Retina sinir lifi (RSL) kalınlığını da tarayıcı laser interferometriye dayanarak ölçer. OKT'de çözünürlük o andaki ışık kaynağı koherens mesafesine bağlıdır. Sistemde nonpulse ışık ve kısa koherens mesafesi kullanılır. Düşük koherens ışık, yüksek çözünürlük sağlamaktadır. RSL, alt retina katmanlarına göre yüksek yansıma gösterir. Lineer taramayla optik disk bölgesinin kesit görüntüsünü verebilir, böylece optik çukurun derinliği ve duvarının eğimi ölçülebilir Dairesel olarak RSLT nin taranması genel olarak peripapiller atrofiden sakınmak için 3,4 mm çaplı alanda yapılır. RSLT ölçümü için, optik disk etrafında sabit çaplı sirküler tarama yapılmaktadır. RSLT tarama (512 A mod tarama/görüntü) ve hızlı RSLT tarama (256 A mod tarama/ görüntü) protokolleri kullanılmaktadır. Bir bilgisayar algoritmi RSLT'ye denk gelen sinyalleri ayırt ederek sınırlarını çizer ve ortalama RSLT kalınlığını 90° ve 30° lik kadrantlar olarak ölçer. OKT'deki normal RSLT kalınlık paterni, optik sinir başının kalın RSLT kısımlarının superior ve inferior kadrantlara denk gelmesi nedeni ile tipik olarak "çift hörgüç" görünümündedir (41-45).

Bilgisayar yazılımı sayesinde sistem otomatik olarak total retina ve retina sinir lifleri tabakasının kalınlıklarını ve optik sinir başı (OSB) parametrelerini hesaplamaktadır. Minimum pupil mesafesi 5 mm olan hastalarda tatminkâr OKT

görüntüsü elde edilir(41,42). Alınan ölçüm gözün kırıcılığındaki değişikliklerden, nükleer skleroz ve benzer ortam kesifliklerinden, gözün aksiyel uzunluğundan etkilenmez. Fakat arka kapsüler ve kortikal kataraktlar OKT ile kaliteli görüntü alınmasını güçleştirirler(44,45).

HEİDELBERG RETİNA TOMOGRAFİSİ

Gözün arka segmentinin üç boyutlu görüntülerinin alınması ve analiz edilmesi için geliştirilmiş konfokal optik ve lazer tarayıcılık prensipleri üzerine kurulmuş bir sistemdir. Sistemde eş odaklı lazer sistemi pinhol prensibi kullanılarak oluşturulmuştur. Konfokal optik sistemde; dedektörün önüne pinhol etkisi gösteren küçük bir diyafram yerleştirilir. Cismin odak düzleminde yansıyan ışını pinhol üzerine odaklanır. Fakat üç boyutlu cismin tabakalarından yansıyan, odak düzleminin altında veya üstünde olan ışınlar pinhol üzerine odaklanmaz. Odak düzleminde bulunan ufak bir kısım pinholden geçerek tespit edilir. Odak düzleminin farklı yerlerinde optik kesit görüntüsü alınarak çok katmanlı üç boyutlu görüntüler elde edilir(46,47).

Konfokal lazer tarayıcı sisteminde; 675 nm dalga boyundaki diod lazer ışını incelenen cismin üzerindeki bir noktaya odaklanır. Işın, retinaya x ve y eksenlerinde gönderilir ve retina ışığı makineye geri yansır. Işın önce yatay, sonra dikey olarak retinanın belli bir alanını tarar ve görüntü elde eder. Üç boyutlu görüntülerde yansıyan ışının miktarının dağılımından retina yüzeyinin noktasal olarak yüksekliği saptanır. Muayenesi yapılan alan, merkezde optik disk olacak şekilde 15 derecelik peripapiller retina alanıdır. Toplamda 147456 nokta incelenir. Her noktadaki yükseklik ölçümlerinin doğruluğu yaklaşık 20 mikrometredir (0,02 mm). Her 1 mm'de 16 kesit görüntü ve 1 mm'den 4 mm'ye kadar derinlikte 16-64 adet iki boyutlu görüntü otomatik olarak alınır. Şimdiye kadar Heidelberg Retinal Tomografi (HRT) I, II ve III olmak üzere üç makine kullanıma sunulmuştur. HRT 3'de iki boyutlu her bir görüntü 384X384 pikselden oluşur, 24 ms de elde edilir. Fokal planda ardı ardına eşit uzaklıkta ince kesitler halinde alınan iki boyutlu görüntüler derinliği de içeren üç boyutlu yüksek çözünürlükte görüntüler haline çevrilir. Lazer monokromatik bir ışın olduğu için elde edilen görüntü de monokromatiktir. Görüntü

siyah-beyaz skala (karanlık bölgeler yüksek alanları, aydınlık bölgeler derin alanları ifade eder) ile ya da yapay renklerle (yüksek alanlar koyu kırmızı, derin alanlar açık sarı) sunulabilir(48).

HRT optik disk ve komşu sinir lifi tabakasının üç boyutlu topografik görüntüsünü sağlar. HRT'nin avantajları hızlı, non-kontakt ve tekrarlanabilir bir test olması, pupilla dilatasyonu gerektirmemesi ve kontakt lens kullananlarda ölçüm yapılabilmesidir. Katarakt gibi ışık geçirgenliğini azaltan durumlarda pupilin genişletilmesi önerilir. Kayıt işlemi gözlüksüz olarak yapılmaktadır. 12 diyoptriye kadar olan kırma kusuru bozuklukları kameranın ayarlanabilir objektifi ile düzeltilebilir. 12 diyoptrinin üstünde sferik kırma kusuru ve 6 diyoptrinin üzerinde silindirik kırma kusuru olan hastaların çekim sırasında gözlük takmaları önerilmektedir(48).

Yansıma haritası üzerinde optik sinirin kenarlarının belirlenmesi işlemine kontur çizimi denir.Kontur noktası olarak ilk önce üst,alt,nazal ve temporal bölgeler işaretlenir.Genellikle 4-6 arasında en fazla 8 nokta işaretlenmelidir.Kontur çizgisi kabul edildikten sonra retina yükseklik dağılım şekli (retinal height variation contour) oluşur.Yeşil bir çizgi şeklinde optik disk kenarındaki kontur çizgisi boyunca sinir lifi tabakası kalınlığını verir.Bu yeşil çizginin altında kırmızı renkte referans çizgisi yer alır.Yeşil çizgi daima kırmızı referans çizgisinin üzerinde kalmalıdır(46).

HRT'de standart referans planı (SRP), temporal 350-356 derecelik bölgede kontur çizgisi boyunca papilla kenarındaki retina yüzeyine paralel ve papillomaküler demetteki retina yüzeyinin yaklaşık 50 mikron gerisinde olarak tanımlanmıştır ve kullanıcı tarafından kontur çizimi yapıldıktan sonra makine tarafından çizilmektedir.Referans planının bu şekilde kabul edilmesinin nedeni papillomaküler demetteki sinir liflerinin en geç hasara uğraması ve yaklaşık 50 mikron kalınlığında kalması nedeniyledir.

Standart HRT'de standart referans planının gerisinde yerleşmiş tüm yapılar çukurluk, üzerinde yerleşmiş yapılar ise nöroretinal rim olarak değerlendirilir.

Referans planından bağımsız olan parametrelerden bir tanesi çizilen kontur boyunca retina yüzeyinin yükseklik profilidir. HRT tarafından çizilen bu yükseklik profili her zaman temporalden (0 derece) başlar HRT çıktısındaki sinüzoidal şekle tekabül eder.(46,47).

Optik diskin süperiyor ve inferiyorunda retina sinir lifi tabakası “çift tepe” görüntüsünü oluşturur. “Height variation contour” ve “mean retinal nerve fiber layer thickness” retina sinir liflerinin oluşturduğu bu çift tepeli görüntüden elde edilen parametrelerdir. Height variation contour (yükseklik varyasyon konturü) çizilen kontürün en yüksek ve en derin noktaları arasındaki farktan hesaplanır. Bu yüzden de SRP’den bağımsızdır. Mean retinal nerve fiber layer thickness, SRP ile kontur çizgisinin üzerinde kalan alan üzerindeki ortalama yükseklik farkını gösterir. Mevcut HRT’de, ortalama retina yüksekliği Z eksenindeki 0,0mm’ye denk gelen horizontal siyah bir çizgi ile gösterilir(48).

Cihazın yazılımı *disk alanı*, *çukurluk alanı*, *çukurluk derinliği*(kontur çizgisi içindeki ortalama derinlik), *çukurluk hacmi* (referans planı altında kalan hacim), *rim alanı*, *rim hacmi*(referans planı üstünde kalan hacim), *lineer çukurluk/çap (cup/disk) oranı* (total cup(çukurluk)/disk alanı oranının kare kökü alınarak hesaplanır, her bir meridyendeki ortalama cup(çukurluk)/disk oranı olarak kabul edilir) ve *çukurluk/çap (cup/disk) alan oranı* içeren steriometik değerleri otomatik olarak hesaplar. HRT, optik disk sınırlarını çevreleyen sınır hattının üzerindeki retinal yüksekliği ölçerek referans planın yüksekliğinden çıkarıp RSLT kalınlığını ölçer. Aynı zamanda ortalama RSLT kalınlığı(kontur çizgisi boyunca retina yüzeyi ile referans planı arasında kalan ortalama mesafe) ve RSLT kesitsel alanını (kontur çizgisi boyunca retina yüzeyi ile referans planı arasındaki ortalama mesafe x kontur çizgisinin uzunluğu) da hesaplar.(47)

Elde edilen üç boyutlu görüntülerden bilgisayar tarafından iki yeni görüntü ortaya çıkarılır. Topografi görüntüsünde belirgin yapılar koyu renk ile, derin yapılar ise açık renkler ile temsil edilir. Buna göre optik sinir başı çukurluğu açık renk ile gösterilmektedir. Reflektans görüntüsünde yansıyan ışığın dağılımının ölçülmesi ile her bir noktada üç boyutlu görüntü olarak analiz edilir.

Reflektans görüntüde optik sinir altı kadrana bölünmüş ve bu kadrarlarda yeşil çek işareti, sarı ünlem işareti veya kırmızı çarpı işareti konulmuştur. Bu işaretlerin anlamı “Moorfields regression analysis” programının sonucuna göre normal yaş gruplarıyla o hastanın tomografi çıktısı arasındaki istatistik farklılıkları ortaya koymaktır. Hastanın rim alanı normal populasyonun %95’i ile uyumluysa yeşil (normal gruba girer), %99 ile %95 arasındaki gruba giriyorsa sınır olgu, yani sarı renk %99 ve üzerine giriyorsa, database’deki hastaların %99’u bu değerden daha yüksek rim alanına sahiptir anlamı çıkar.

“Stereometric analysis” değerleri, optik sinirin yapısal ölçülerini vermektedir. Burada izlenmesi gereken en değerli veriler; rim alanı, rim volümü, çukur şekli, maksimum çukur derinliği ve ortalama RSLT kalınlığıdır.(46-49)

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ GÖZ HASTALIKLARI
A.B.D/DENİZLİ

Heidelberg Retina Tomograph
Initial Report

HEIDELBERG
ENGINEERING

Patient:

Sex: male DOB: 01.Oca.1951 Pat-ID: --- Ethnicity: (Caucasian)

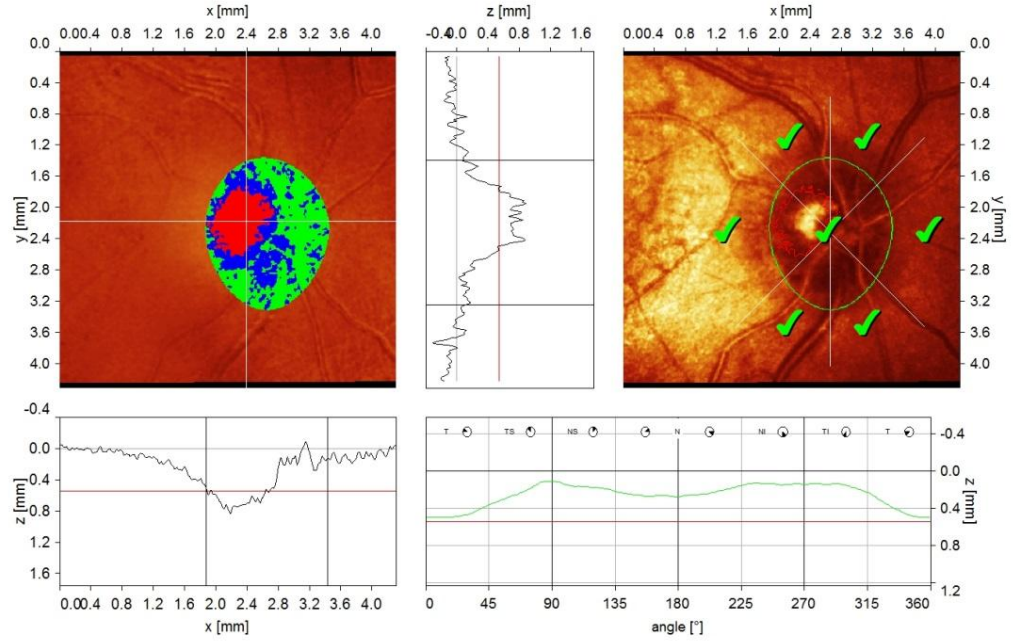
OD

Examination:

Date: 10.Tem.2014

Scan:

Focus: -1.00 dpt Depth: 4.00 mm Operator: HY IOP: ---



Stereometric Analysis ONH	Normal Range	
Disc Area	2.37 mm ²	1.63 - 2.43
Cup Area	0.45 mm ²	0.11 - 0.68
Rim Area	1.92 mm ²	1.31 - 1.96
Cup Volume	0.07 mm ³	-0.01 - 0.18
Rim Volume	0.65 mm ³	0.30 - 0.61
Cup/Disc Area Ratio	0.19	0.07 - 0.30
Linear Cup/Disc Ratio	0.43	0.27 - 0.55
Mean Cup Depth	0.19 mm	0.10 - 0.27
Maximum Cup Depth	0.54 mm	0.32 - 0.76
Cup Shape Measure	-0.21	-0.28 - -0.15
Height Variation Contour	0.39 mm	0.31 - 0.49
Mean RNFL Thickness	0.29 mm	0.20 - 0.32
RNFL Cross Sectional Area	1.59 mm ²	0.99 - 1.66
Reference Height	541 μm	
Topography Std Dev.	42 μm	
FSM	4.74	
RB	1.89	

Moorfields Classification: Within normal limits (*)

(*) Moorfields regression classification (Ophthalmology 1990;105:1557-1563). Classification based on statistics. Diagnosis is physician's responsibility.

Comments:

Date: 17.Kas.2015 **Signature:**

Software Version: 3.2/4187

Şekil 1: DMÖ tanı bir hastanın HRT görüntüsü

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 24.09.2013 tarihli toplantı ve 2013/13 sayılı yazısı ile onay alınmıştır.

Bu çalışmaya Ekim 20013 ile Kasım 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne diyabetik makula ödemi, retinal ven oklüzyonu ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanıları ile başvuran ve tedavilerinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu kararı alınan 60 gönüllü hasta dahil edildi. Optik disk başı parametrelerini etkileyen başka bir hastalığı (örneğin;glokom,optik nörit...) olan hastalar ile lazer veya vitrektomi tedavisi uygulanmış hastalar çalışmaya alınmadı.Ayrıca korneal opasite,üveit,makuler distrofi gibi sekonder göz hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm katılımcılardan gönüllü olur formu alındı. Çalışma protokolü Helsinki deklarasyonuna göre oluşturuldu

DMÖ, YBMD, ya da RVO tanısı olup daha öce intravitreal enjeksiyon yapılmamış hastalar çalışmaya alındı. İntravitreal enjeksiyon tedavisine başlamadan önce ve her ay yapılan 3 ardışık intravitreal Ranibizumab enjeksiyonunu takiben hastalar hastalık aktivitesine göre değerlendirildi ve reenjeksiyonlar “tedavi et ve uzat” protokolüne göre uygulandı.Tüm hastalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılmadan ve yapıldıktan sonra 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay kontrolleri sırasında rutin oftalmoskopik muayene çerçevesinde; otorefraktometri , snellen eşeli ile maksimal tashihle görme düzeyi ölçümü, havalı tonometri ile mmHG cinsinden göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik muayene, indirekt oftalmoskopi ile fundus muayenesi yapılarak ek olarak HRT-3 (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) ile optik sinir parametreleri ve OKT (Spectral-Domain,Zeiss) ile RSLT kalınlığı ölçümleri yapıldı.

Hastaların görme keskinliği her muayene öncesinde Snellen eşeli ise iyi aydınlatılmış bir ortamda 6 metre mesafeden ölçüm yapılmıştır. Snellen eşelinde harf/resim ya da devrik E harfleri yukardan aşağı küçülerek dizilmiştir, üstlerinde görmenin düzeyini belirleyen ondalık kesirli sayılar vardır. Muayene edilen kişilere

harf/sayı veya devrik E şekilleri işaret edilerek yüksek sesle okumaları veya tanımları istenmiştir. Yine her kontrolde havalı tonometre ile non invaziv şekilde mmHg cinsinde göz iç basınçları ölçülmüş,yarıklı lamba biyomikroskop muayenesi ile ön segment değerlendirilmiştir.

Spektral OKT saniyede yaklaşık 27,000 A-tarama hızında dokuyu taramakta, 830-840 nm dalga boyunda diod ışığı kullanılarak görüntüleme yapmaktadır. Aksiyel çözünürlüğü 5-6 µm, lateral çözünürlüğü 15 µm, tarama derinliği 2.3 mm'dir.Tüm olgularda, deneyimli bir OKT kullanıcısı tarafından cihazın RSLT modunda 3.4 mm çaplı peripapiller RSLT kalınlık ölçümü yapıldı. Cihaz standart olarak 3 peripapiller ölçüm yaparak bunların ortalamasını almaktadır. Bu üç ölçüm ayrıca tarafımızdan incelenerek RSLT sınır tespit hatası olan kesitler varsa çalışmaya alınmadı.RSLT ortalama kalınlık raporundan üst,alt, nazal, temporal kadranlar ve ortalama RSLT kalınlığı elde edildi.

HRT 3 (Heidelberg Engineering, Almanya) ile ölçümleri dilatasyon şartı aranmadan gerçekleştirildi.Tüm olgularda deneyimli bir HRT-3 kullanıcısı tarafından işlem öncesinde korneal kurvatür değerleri girildi, sferik ve astigmatik korreksiyon yapıldı. 12 diyoptrinin üstünde sferik kırma kusuru ve 6 diyoptrinin üzerinde silindirik kırma kusuru olan hastaların çekim sırasında gözlük takmaları önerildi.

Standart deviasyonun 30'un altında olmasına ve sayfanın ortasında yer alan diyagramda yeşil çizginin kırmızı referans çizgisinin üzerinde olmasına özen gösterildi. Disk kontür çizgileri en az dört nokta işaretlendikten sonra oluşturuldu.“Moorfields regression analisis” programının sonucuna göre normal yaş gruplarıyla hastanın tomografi çıktısı arasındaki istatistik farklılıklar ortaya koyuldu.

OKT ve HRT-3 cihazları ile yapılan ölçümlerin bilinen hiçbir yan etkisi yoktur, radyasyon içermemektedir, göze direkt olarak temas etmemektedir, konforu bozmamaktadır. Ölçümler sırasında hastalara ilaç uygulaması yapılmamakta ve herhangi bir girişimsel işlem uygulanmamaktadır.

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki eş arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Friedman Testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Gruplar arasındaki fark $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 60 hastanın 25'i bayan (%41.7) , 35'i erkekti (%58.3) . Tüm hastaların 20'sinde (%33.3) YBMD , 31'inde (%51.7) DMÖ, 9'unda (%15) RVO mevcuttu.Hastaların yaş ortalaması $64,3 \pm 10,63$ idi (31-83 yaş). Hastalara en az 3 en fazla 6 enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyon öncesi, 1.hafta,1. ay, 3. ay ve 6. ay takipleri değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ortalama görme keskinliği $0,28 \pm 0,22$ iken 6.ayda ortalama görme keskinliği $0,43 \pm 0,3$ saptandı.Yine tüm hastalarda tedavi öncesi ortalama göz içi basıncı $14,92 \pm 3,6$ mmHg iken, 6. ayda ortalama göz içi basıncı $15,47 \pm 2,94$ mmHg saptandı.

		BAŞLANGIÇ	6.AY	P2
		ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	
GÖRME KESKİNLİĞİ (SNELLEN EŞELİ)	YBMD	0,28 ± 0,24	0,39 ± 0,32	0,009*
	DMÖ	0,29 ± 0,20	0,46 ± 0,30	0,0001*
	RVO	0,22 ± 0,22	0,39 ± 0,30	0,043*
	P1	0,676	0,604	
GÖZ İÇİ BASINCI (mmHg)	YBMD	13,85 ± 3,56	15,25 ± 3,57	0,177
	DMÖ	15,42 ± 3,58	15,55 ± 2,59	0,79
	RVO	15,56 ± 3,68	15,67 ± 2,87	0,912
	P1	0,272	0,593	

Tablo 1: * İstatiksel anlamlı farklılık vardır. p1; Her değişkenin 3 farklı hasta grubu arasında farklılığı p2 ;Her hasta grubunun kendi içinde ölçümler arasındaki farklılığı

İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6.ay görme keskinliği arasında her hasta grubunda da artış yönünde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.(p=0.0001) İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6.ay göz içi basıncı karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.(p=0.215) (Tablo 1) Optik disk parametrelerinin intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası HRT ile yapılan ölçümlerine ait veriler ile OKT ölçüm verileri Tablo 2 ve Tablo 3'te belirtilmiştir.

	BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
İntravitreal Ranibizumab Yapılan Hastalar (n=60)	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P
Disk alanı	2,23 ± 0,41	2,22 ± 0,38	2,22 ± 0,38	2,22 ± 0,39	2,23 ± 0,39	0,817
Çukurluk alanı	0,3 ± 0,26	0,32 ± 0,28	0,32 ± 0,28	0,32 ± 0,26	0,34 ± 0,3	0,223
Rim alanı	1,93 ± 0,41	1,9 ± 0,44	1,9 ± 0,42	1,91 ± 0,42	1,91 ± 0,42	0,452
Çukurluk hacmi	0,06 ± 0,07	0,06 ± 0,08	0,06 ± 0,07	0,06 ± 0,07	0,08 ± 0,14	0,128
Rim hacmi	0,58 ± 0,26	0,64 ± 0,31	0,62 ± 0,27	0,59 ± 0,27	0,62 ± 0,31	0,015*
Çukurluk / disk oranı (c/d)	0,13 ± 0,11	0,14 ± 0,12	0,15 ± 0,13	0,15 ± 0,11	0,14 ± 0,12	0,443
Lineer c/d	0,32 ± 0,17	0,32 ± 0,2	0,33 ± 0,19	0,33 ± 0,18	0,33 ± 0,19	0,715
Ort.çukurluk derinliği	0,16 ± 0,1	0,16 ± 0,09	0,16 ± 0,09	0,16 ± 0,09	0,16 ± 0,09	0,005*
Maxçukurluk derinliği	0,46 ± 0,24	0,48 ± 0,24	0,48 ± 0,24	0,46 ± 0,23	0,47 ± 0,25	0,005*
Csm	0,22 ± 0,07	0,21 ± 0,07	0,22 ± 0,07	0,21 ± 0,06	0,2 ± 0,07	0,027*
Yükseklik değişim şekli	0,39 ± 0,12	0,44 ± 0,11	0,43 ± 0,12	0,41 ± 0,12	0,43 ± 0,13	0,001*
Ort.RSLT kalınlığı	0,25 ± 0,08	0,26 ± 0,09	0,26 ± 0,09	0,24 ± 0,09	0,26 ± 0,11	0,145
Ort.RSLT kesitsel alanı	1,31 ± 0,46	1,37 ± 0,5	1,38 ± 0,51	1,27 ± 0,5	1,38 ± 0,56	0,161

Tablo 2: HRT ile yapılan ölçümlerde optik disk parametrelerinin intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri.* İstatiksel anlamlı farklılık vardır

HRT ile yapılan ölçümlerde tüm hastalarda çukurluk alanı, disk alanı,rim alanı,çukurluk hacmi, çukurluk/disk oranı,lineer çukurluk/disk oranı, ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığı, ortalama retina sinir lifi tabakası kesitsel alanı değişkenlerinde ; intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile sonrası

1.hafta,1.ay,3.ay,6.ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.($p>0.05$) Rim hacmi,ortalama çukur derinliği ve maximum ortalama çukur derinliği değişkenlerinde ise intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 1.hafta ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır.(Sırasıyla $p=0,015$, $p=0,005$, $p=0,005$) Csm değişkeninde ise intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6.ay ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı.($p=0,027$) (Tablo 2)

	BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
Intravitreal Ranibizumab Yapılan Hastalar (n=60)	ortalama \pm std sapma	ortalama \pm std sapma	ortalama \pm std sapma	ortalama \pm std sapma	ortalama \pm std sapma	P
Santral foveal kalınlık (μm)	479,93 \pm 137,12	369,03 \pm 96	332,72 \pm 98,26	327,75 \pm 90,45	308,15 \pm 89,72	0,0001*
Ort.RSLT kalınlık (μm)	116,3 \pm 28,18	113,83 \pm 27,07	109,47 \pm 22,55	108,08 \pm 21,55	108,4 \pm 23,22	0,0001*
Üst kadran RSLT	259,78 \pm 65,39	268,67 \pm 77,76	263,9 \pm 63,74	257,53 \pm 58,76	256,93 \pm 56,22	0,213
Alt kadran RSLT	283,17 \pm 51,31	276,62 \pm 50,2	272,25 \pm 47,03	270,8 \pm 46,53	272,25 \pm 47,96	0,001*
Nazal kadran RSLT	97,72 \pm 39,82	93,48 \pm 33,26	87,88 \pm 28,64	84,53 \pm 28,24	84,42 \pm 29,88	0,001*
Temporal kadran RSLT	92,17 \pm 33,86	88,27 \pm 30,04	85,93 \pm 28,6	88,28 \pm 28,75	86,9 \pm 28,52	0,0001*

Tablo 3: OKT ile yapılan santral foveal kalınlık ve RSLT kalınlık ölçüm değerleri.

* İstatiksel anlamlı farklılık vardır

OKT ile yapılan ölçümlerde santral fovea kalınlığı açısından tüm hastalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1.hafta 1.ay, 3.ay, 6.ay ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.($p=0,0001$) Ortalama RSLT kalınlığı açısından ise intravitreal

ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile sonrası 1.ay, 3. ay, 6.ay ölçümleri arasında inceleme yönünde anlamlı farklılık saptandı.(p=0,0001) İnferior ve temporal RSLT kalınlığı açısından intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1.ay, 3. ay, 6.ay ölçümleri arasında yine inceleme yönünde anlamlı farklılık saptandı.(Sırasıyla p=0,001, p=0,0001) Nazal RSLT kalınlığı açısından intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 3. ay, 6.ay ölçümleri arasında inceleme yönünde anlamlı farklılık saptandı.(p=0,001) Superior RSLT kalınlığı açısından intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 1.hafta,1.ay,3.ay,6.ay ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.(p>0,005) (Tablo 3)

	BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
YBMD (n=20)	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P
Disk alanı	2,21 ± 0,38	2,22 ± 0,38	2,21 ± 0,38	2,21 ± 0,38	2,23 ± 0,4	0,406
Çukurluk alanı	0,29 ± 0,25	0,3 ± 0,29	0,3 ± 0,31	0,33 ± 0,27	0,33 ± 0,31	0,117
Rim alanı	1,92 ± 0,3	1,9 ± 0,31	1,9 ± 0,29	1,88 ± 0,3	1,9 ± 0,29	0,417
Çukurluk hacmi	0,05 ± 0,07	0,06 ± 0,09	0,06 ± 0,09	0,06 ± 0,08	0,1 ± 0,22	0,032*
Rim hacmi	0,59 ± 0,18	0,61 ± 0,17	0,64 ± 0,22	0,58 ± 0,23	0,59 ± 0,25	0,456

Çukurluk / disk oranı (c/d)	0,12 ± 0,09	0,13 ± 0,11	0,13 ± 0,11	0,14 ± 0,1	0,14 ± 0,11	0,147
Lineer c/d	0,32 ± 0,16	0,31 ± 0,19	0,31 ± 0,19	0,34 ± 0,17	0,32 ± 0,18	0,327
Ortçukurluk derinliği	0,14 ± 0,08	0,15 ± 0,08	0,15 ± 0,08	0,15 ± 0,08	0,15 ± 0,08	0,175
Maxçukurluk derinliği	0,45 ± 0,23	0,46 ± 0,24	0,46 ± 0,24	0,44 ± 0,23	0,45 ± 0,22	0,645
Csm	0,22 ± 0,05	0,21 ± 0,05	0,22 ± 0,04	0,2 ± 0,04	0,2 ± 0,06	0,018*
Yükseklik değişim şekli	0,41 ± 0,11	0,42 ± 0,09	0,44 ± 0,1	0,4 ± 0,14	0,43 ± 0,14	0,177
Ort.RSLT kalınlığı	0,25 ± 0,07	0,26 ± 0,07	0,27 ± 0,08	0,24 ± 0,09	0,27 ± 0,1	0,663
Ort.RSLT kesitsel alanı	1,34 ± 0,4	1,37 ± 0,34	1,46 ± 0,4	1,29 ± 0,51	1,43 ± 0,5	0,588

Tablo 4: YBMD hasta grubunda HRT ile yapılan ölçümlerde optik disk parametrelerinin intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri.* İstatiksel anlamlı farklılık vardır

YBMD hasta grubunda intravitreal ranibizumab tedavisi öncesi ortalama görme keskinliği $0,28 \pm 0,24$ iken 6.ayda ortalama görme keskinliği $0,39 \pm 0,32$ saptandı.Tedavi öncesi ortalama göz içi basıncı $13,85 \pm 3,56$ mmHg iken, 6. ayda ortalama göz içi basıncı $15,25 \pm 3,57$ mmHg saptandı. YBMD grubunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6.ay görme keskinliği karşılaştırmasında artış yönünde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.($p=0.009$) İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6.ay göz içi basıncı ölçümlerinde ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.($p=0.177$)(Tablo 1) HRT ile yapılan optik disk parametreleri verileri ile OKT ile yapılan RSLT kalınlık,santral foveal kalınlık değerleri Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir.

	BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
YBMD hasta grubu (n=20)	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P
Santral foveal kalınlık (µm)	449,05 ± 159,26	327 ± 90,57	291 ± 105,2	319,3 ± 108,62	289,45 ± 99,03	0,0001*
Ort.RSLT kalınlık (µm)	109,6 ± 21,2	110,1 ± 25,91	103,7 ± 10,8	101,1 ± 8,72	99,65 ± 7,41	0,175
Üst kadran RSLT	238,15 ± 50,2	268,35 ± 98,49	252,4 ± 66,31	235,75 ± 32,74	235,15 ± 42,06	0,891
Alt kadran RSLT	268,2 ± 30,76	262,85 ± 29,4	263,1 ± 28,61	259,95 ± 38,8	262,15 ± 30,16	0,535
Nazal kadran RSLT	93,2 ± 42,29	89,7 ± 35,63	78,25 ± 12,68	74,9 ± 11,78	71,2 ± 9,95	0,182
Temporal kadran RSLT	83 ± 14,28	79,8 ± 11,55	79,95 ± 14,35	80,6 ± 15,1	78,8 ± 12,11	0,023*

Tablo 5: YBMD hasta grubunda OKT ile yapılan ölçümlerde santral foveal kalınlık ve RSLT kalınlık değerleri. * İstatiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

HRT ile yapılan ölçümlerde YBMD grubunda ; çukurluk alanı, disk alanı,rim alanı,rim hacmi,ortalama çukurluk derinliği,maksimum ortalama çukurluk derinliği, çukurluk/disk oranı,lineer çukurluk/disk oranı, ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığı, ortalama retina sinir lifi tabakası kesitsel alanı değişkenlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Çukurluk hacmi değişkeninde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 3.ay ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı.(p=0.032)

Csm değişkeninde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 3.ay ve 6.ay ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı.(p=0,018) (Tablo 4)

OKT ile yapılan ölçümlerde YBMD grubunda santral fovea kalınlığı değişkeninde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile karşılaştırıldığında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ölçümlerinde azalma yönünde anlamlı farklılık saptandı.(p=0,0001) OKT ile yapılan ortalama RSLT kalınlığı bakımından intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası tüm ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmadı.(p=0,175) Superior,inferior,nasal RSLT kalınlığı ölçümlerinde de intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ve sonrası tüm ölçümlerde anlamlı fark saptanmadı.(Sırasıyla p= 0,891, p=0,535, p=0,182) Temporal RSLT kalınlığı değişkeninde ise intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi sonrası 6.ay ölçümü karşılaştırıldığında azalma yönünde anlamlı farklılık saptandı.(p=0,023) (Tablo 5)

DMÖ grubunda intravitreal ranibizumab tedavisi öncesi ortalama görme keskinliği $0,29 \pm 0,20$ iken 6.ayda ortalama görme keskinliği $0,46 \pm 0,30$ saptandı.Tedavi öncesi ortalama göz içi basıncı $15,42 \pm 3,58$ mmHg iken, 6. ayda ortalama göz içi basıncı $15,55 \pm 2,59$ mmHg saptandı. DMÖ grubunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6.ay görme keskinliği karşılaştırmasında artış yönünde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.(p=0.001) İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6.ay göz içi basıncı ölçümlerinde ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.(p=0.79) (Tablo 1) Optik disk parametrelerinin intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası değerleri ile OKT ölçüm verileri Tablo 6 ve Tablo 7’de belirtilmiştir.

	BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
DMÖ (n=31)	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P
Disk alanı	2,27 ± 0,42	2,27 ± 0,42	2,28 ± 0,41	2,28 ± 0,42	2,28 ± 0,41	0,938
Çukurluk alanı	0,27 ± 0,22	0,29 ± 0,25	0,31 ± 0,28	0,29 ± 0,23	0,32 ± 0,3	0,736
Rim alanı	2,01 ± 0,47	1,99 ± 0,49	1,96 ± 0,49	1,99 ± 0,48	1,99 ± 0,48	0,420
Çukurluk hacmi	0,05 ± 0,06	0,06 ± 0,07	0,06 ± 0,07	0,05 ± 0,07	0,06 ± 0,07	0,70
Rim hacmi	0,59 ± 0,29	0,66 ± 0,34	0,6 ± 0,28	0,61 ± 0,3	0,63 ± 0,31	0,126
Çukurluk / disk oranı (c/d)	0,12 ± 0,1	0,13 ± 0,12	0,14 ± 0,13	0,13 ± 0,11	0,13 ± 0,12	0,857

Lineer c/d	0,31 ± 0,17	0,31 ± 0,19	0,32 ± 0,2	0,31 ± 0,19	0,31 ± 0,2	0,76
Ortçukurluk derinliği	0,16 ± 0,11	0,16 ± 0,1	0,15 ± 0,09	0,15 ± 0,1	0,15 ± 0,1	0,032*
Maxçukurluk derinliği	0,44 ± 0,26	0,47 ± 0,26	0,46 ± 0,26	0,45 ± 0,24	0,45 ± 0,26	0,012*
Csm	0,22 ± 0,08	0,21 ± 0,08	0,21 ± 0,08	0,21 ± 0,08	0,2 ± 0,08	0,366
Yükseklik değişim şekli	0,37 ± 0,1	0,42 ± 0,11	0,4 ± 0,11	0,39 ± 0,1	0,41 ± 0,11	0,017*
Ort.RSLT kalınlığı	0,23 ± 0,08	0,25 ± 0,09	0,24 ± 0,1	0,23 ± 0,08	0,24 ± 0,1	0,585
Ort.RSLT kesitsel alanı	1,25 ± 0,47	1,33 ± 0,53	1,3 ± 0,54	1,24 ± 0,48	1,28 ± 0,54	0,719

Tablo 6: DMÖ hasta grubunda HRT ile yapılan ölçümlerde optik disk parametrelerinin intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri.* İstatiksel anlamlı farklılık vardır

DMÖ grubunda HRT ile yapılan intravitral ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası yapılan tüm ölçümlerde maksimum çukurluk derinliği, ortalama çukurluk derinliği ve yükseklik değişim şekli dışında hiçbir değişimde anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p > 0,005$)

OKT ile yapılan ölçümlerde santral foveal kalınlıkta intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile sonrası 1.hafta, 1.ay, 3.ay, 6.ay ölçümleri arasında azalma yönünde anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p=0,0001$)

DMÖ grubunda OKT ile yapılan ortalama RSLT kalınlığı ölçümlerinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ölçümleri karşılaştırıldığında inceme yönünde anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p=0,0001$) OKT ile inferior, nazal ve temporal RSLT kalınlığı ölçümlerinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ölçümleri karşılaştırmasında azalma yönünde anlamlı farklılık saptanmıştır. (Sırasıyla $p=0,008$, $p=0,003$, $p=0,0001$) Superior RSLT kalınlığı ölçümünde ise DMÖ grubunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p=0,449$) (Tablo 7)

	BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
DMÖ hasta grubu (n=31)	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P
Santral foveal kalınlık (µm)	498,71 ± 131,84	393,71 ± 92,07	366,81 ± 90,54	334,9 ± 80,51	325,29 ± 89,25	0,0001*
Ort.RSLT kalınlık (µm)	121,74 ± 30,97	118,42 ± 28,74	115,26 ± 26,96	114,35 ± 26,03	114,65 ± 27,39	0,0001*
Üst kadran RSLT	277,74 ± 66,75	276,13 ± 66,93	276,35 ± 62,03	274,81 ± 63,29	273,81 ± 58,27	0,449
Alt kadran RSLT	296,06 ± 53,81	289,55 ± 52,5	283,9 ± 52,07	282,42 ± 44,43	280,65 ± 48,79	0,008*
Nazal kadran RSLT	102,19 ± 41,63	97,65 ± 35,19	94,94 ± 35,83	91 ± 35,66	92,23 ± 36,91	0,003*
Temporal kadran RSLT	97,74 ± 39,94	95,23 ± 37,43	91,77 ± 35,52	95,16 ± 35,2	93 ± 34,31	0,0001*

Tablo 7: DMÖ hasta grubunda OKT ile yapılan ölçümlerde santral foveal kalınlık ve RSLT kalınlık değerleri. * İstatiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

RVO olan hasta grubunda intravitreal ranibizumab tedavisi öncesi ortalama görme keskinliği $0,22 \pm 0,22$ iken 6.ayda ortalama görme keskinliği $0,39 \pm 0,30$ saptandı.Tedavi öncesi ortalama göz içi basıncı $15,56 \pm 3,68$ mmHg iken, 6. ayda ortalama göz içi basıncı $15,67 \pm 2,87$ mmHg saptandı. RVO grubunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6.ay görme keskinliği karşılaştırmasında artış yönünde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.($p=0.043$) İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6.ay göz içi basıncı ölçümlerinde ise

istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.(p=0.912) (Tablo 1) Optik disk parametrelerinin intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası değerleri ile OKT ölçüm verileri Tablo 8 ve Tablo 9’da belirtilmiştir.

	BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
RVO (n=9)	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P
Disk alanı	2,13 ± 0,45	2,02 ± 0,23	2,03 ± 0,22	2,04 ± 0,22	2,05 ± 0,24	0,745
Çukurluk alanı	0,45 ± 0,38	0,44 ± 0,33	0,37 ± 0,27	0,4 ± 0,3	0,42 ± 0,29	0,274
Rim alanı	1,68 ± 0,36	1,59 ± 0,39	1,67 ± 0,33	1,67 ± 0,33	1,64 ± 0,36	0,447
Çukurluk hacmi	0,09 ± 0,08	0,09 ± 0,07	0,09 ± 0,07	0,1 ± 0,08	0,1 ± 0,08	0,921
Rim hacmi	0,54 ± 0,33	0,62 ± 0,46	,62 ± 0,32	0,57 ± 0,32	0,64 ± 0,43	0,045*
Çukurluk / disk oranı (c/d)	0,2 ± 0,14	0,22 ± 0,16	0,2 ± 0,18	0,2 ± 0,14	0,21 ± 0,14	0,77

Lineer c/d	0,41 ± 0,21	0,42 ± 0,22	0,38 ± 0,21	0,4 ± 0,2	0,41 ± 0,2	0,863
Ortçukurluk derinliği	0,19 ± 0,07	0,2 ± 0,08	0,2 ± 0,08	0,2 ± 0,08	0,21 ± 0,08	0,273
Maxçukurluk derinliği	0,56 ± 0,2	0,59 ± 0,17	0,58 ± 0,19	0,58 ± 0,19	0,62 ± 0,19	0,052
Csm	0,21 ± 0,07	0,21 ± 0,07	0,22 ± 0,07	0,21 ± 0,06	0,2 ± 0,07	0,834
Yükseklik değişim şekli	0,44 ± 0,16	0,51 ± 0,15	0,49 ± 0,15	0,48 ± 0,14	0,52 ± 0,15	0,02*
Ort.RSLT kalınlığı	0,27 ± 0,09	0,29 ± 0,14	0,29 ± 0,11	0,26 ± 0,1	0,3 ± 0,14	0,423
Ort.RSLT kesitsel alanı	1,4 ± 0,56	1,5 ± 0,73	1,49 ± 0,65	1,36 ± 0,61	1,56 ± 0,73	0,313

Tablo 8: RVO hasta grubunda HRT ile yapılan ölçümlerde optik disk parametrelerinin intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri.* İstatiksel anlamlı farklılık vardır

RVO grubunda HRT ile yapılan ölçümlerde rim hacmi ve yükseklik varyasyon kontürü değişkenlerinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile

sonrası 6.ay ölçümleri karşılaştırıldığında rim hacminde azalma; yükseklik varyasyon kontüründe ise artış yönünde anlamlı farklılık saptanmıştır.(Sırasıyla p=0,045, p=0,02) (Tablo 8)

RVO grubunda OKT ile yapılan ölçümlerde santral foveal kalınlık intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile sonrası 1.ay,3.ay,6.ay ölçümleri karşılaştırıldığında azalma yönünde anlamlı farklılık saptandı.(p=0,0001) OKT ile ortalama RSLT kalınlığı ölçümünde ise intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile sonrası 3.ay,6.ay ölçümleri karşılaştırıldığında azalma yönünde anlamlı farklılık saptanmıştır.(p=0,043) Superior,inferior,nazal,temporal RSLT kalınlıkları intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ile sonrası yapılan tüm ölçümler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.(Sırasıyla p=0,413, p=0,23, p=146, p=0,473) (Tablo 9)

	BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
RVO hasta grubu (n=9)	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P
Santral foveal kalınlık (µm)	483,89 ± 97,37	377,44 ± 99,23	308 ± 68,12	321,89 ± 87,11	290,67 ± 62,08	0,0001*
Ort.RSLT kalınlık (µm)	112,44 ± 30,8	106,33 ± 23,05	102,33 ± 21,86	102 ± 19,74	106,33 ± 26,2	0,043*
Üst kadran RSLT	246 ± 78,79	243,67 ± 61,96	246,56 ± 61,83	246,44 ± 73,58	247,22 ± 63,1	0,413
Alt kadran RSLT	272 ± 70,49	262,67 ± 69,66	252,44 ± 54,99	254,89 ± 62,33	265,78 ± 72,81	0,23
Nazal kadran RSLT	92,33 ± 28,03	87,56 ± 18,89	85 ± 20,46	83,67 ± 19,69	86,89 ± 23,74	0,146

Temporal kadran RSLT	93,33 ± 40,69	83,11 ± 26,25	79,11 ± 23,19	81,67 ± 23,01	83,89 ± 30,31	0,473
-----------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	-------

Tablo 9: RVO hasta grubunda OKT ile yapılan ölçümlerde santral foveal kalınlık ve RSLT kalınlık değerleri. * İstatiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

		BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	P2
		ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	
R S L T mm	YBMD n=20	0,25 ± 0,07	0,26 ± 0,07	0,27 ± 0,08	0,24 ± 0,09	0,27 ± 0,1	0,663
	DMÖ n=31	0,23 ± 0,08	0,25 ± 0,09	0,24 ± 0,1	0,23 ± 0,08	0,24 ± 0,1	0,585
	RVO n=9	0,27 ± 0,09	0,29 ± 0,14	0,29 ± 0,11	0,26 ± 0,10	0,30 ± 0,14	0,423
	P1	0,364	0,430	0,301	0,573	0,209	

Tablo 10: HRT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında ortalama RSLT kalınlık karşılaştırılması . p1; Her değişkenin 3 farklı hasta grubu arasında farklılığı p2 ;Her hasta grubunun kendi içinde ölçümler arasındaki farklılığı

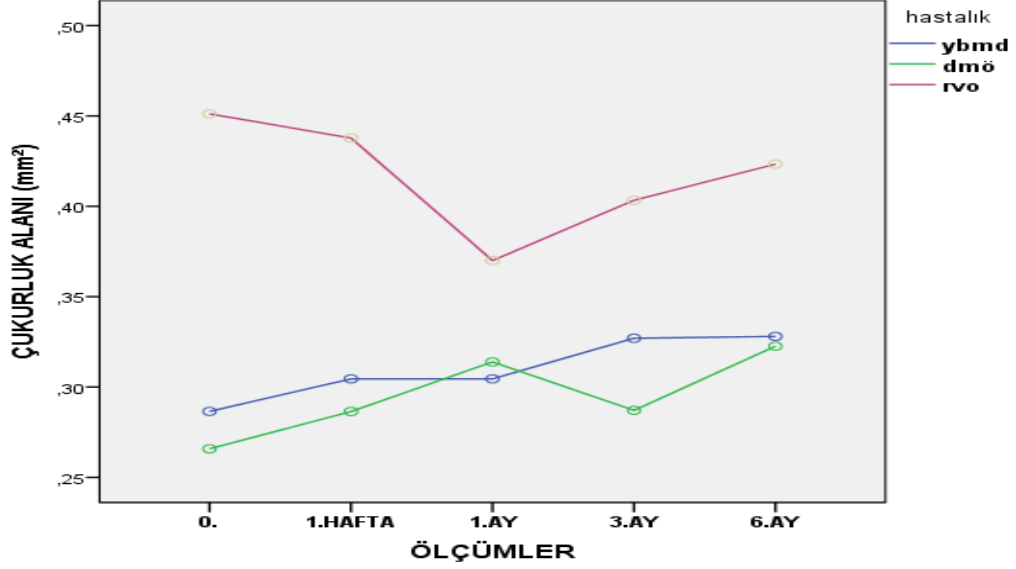
		BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
		ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P2
Yükseklik Varyasyon Konturu (mm)	YBMD n=20	0,41 ± 0,11	0,42 ± 0,09	0,44 ± 0,1	0,4 ± 0,14	0,43 ± 0,14	0,177
	DMÖ n=31	0,37 ± 0,1	0,42 ± 0,11	0,40 ± 0,11	0,39 ± 0,1	0,41 ± 0,11	0,017*
	RVO n=9	0,44 ± 0,16	0,51 ± 0,15	0,49 ± 0,15	0,48 ± 0,14	0,52 ± 0,15	0,02*
	P1	0,243	0,307	0,109	0,136	0,071	

Tablo 11: HRT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında yükseklik varyasyon konturu değişimi p1; Her değişkenin 3 farklı hasta grubu arasında farklılığı p2 ;Her hasta grubunun kendi içinde ölçümler arasındaki farklılığı

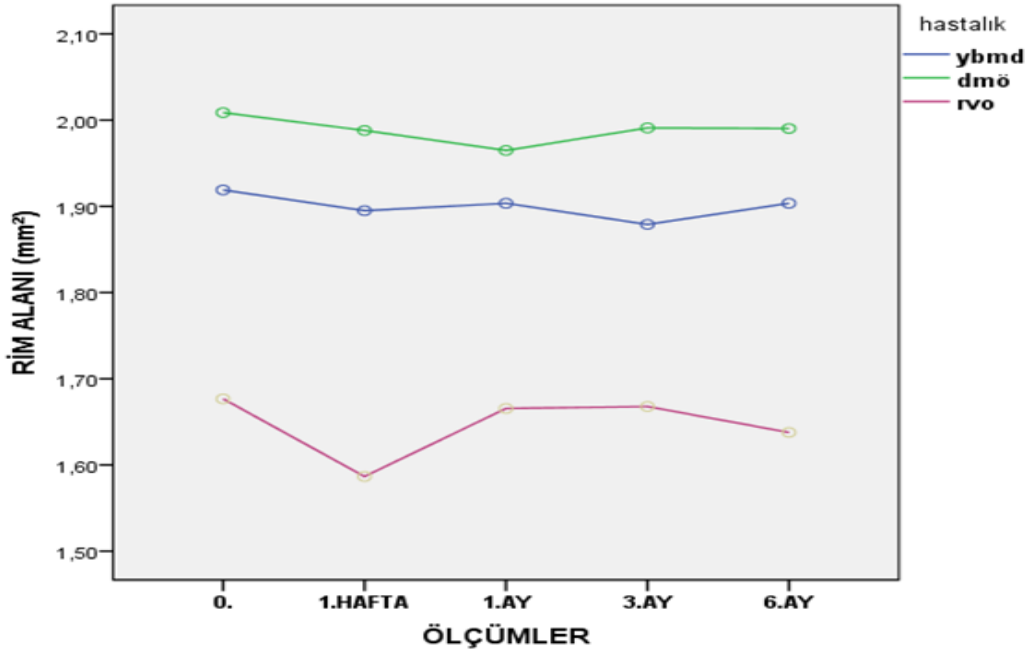
		BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
		ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P2
RİM HACMİ mm³	YBMD n=20	0,59 ± 0,18	0,61 ± 0,17	0,64 ± 0,22	0,58 ± 0,23	0,59 ± 0,25	0,456
	DMÖ n=31	0,59 ± 0,29	0,66 ± 0,34	0,6 ± 0,28	0,61 ± 0,3	0,63 ± 0,31	0,126
	RVO n=9	0,54 ± 0,33	0,62 ± 0,46	0,62 ± 0,32	0,57 ± 0,32	0,64 ± 0,43	0,045*
	P1	0,446	0,654	0,417	0,825	0,945	

Tablo 12: HRT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında rim hacmi değişimi p1; Her değişkenin 3 farklı hasta grubu arasında farklılığı p2 ;Her hasta grubunun kendi içinde ölçümler arasındaki farklılığı

Tablo 10,11,12 'de HRT ile yapılan bazı optik disk parametreleri ölçümlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.Değişkenler hem hasta gruplarının kendi içlerinde hem de gruplar arasında karşılaştırılmıştır.



Şekil 2:HRT ile yapılan ölçümlerde çukurluk alanı değişkeninin hastalık grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 3:HRT ile yapılan ölçümlerde rim alanı değişkenlerinin hastalık grupları arasında karşılaştırılması

		BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
SANTRAL FOVEAL KALINLIK (µm)		ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P2
	YBMD n=20	449,05 ± 159,26	327 ± 90,57	291 ± 105,2	319,3 ± 108,62	289,45 ± 99,03	0,0001*
	DMÖ n=31	498,71 ± 131,84	393,71 ± 92,07	366,81 ± 90,54	334,9 ± 80,51	325,29 ± 89,25	0,0001*
	RVO n=9	483,89 ± 97,37	377,44 ± 99,23	308 ± 68,12	321,89 ± 87,11	290,67 ± 62,08	0,0001*
	P1	0,611	0,048*	0,003*	0,632	0,182	

Tablo 13: OKT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında santral foveal kalınlık değişimi p1; Her değişkenin 3 farklı hasta grubu arasında farklılığı p2 ;Her hasta grubunun kendi içinde ölçümler arasındaki farklılığı

		BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
RSLT (µm)		ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P2
	YBMD n=20	109,6 ± 21,2	110,1 ± 25,91	103,7 ± 10,8	101,1 ± 8,72	99,65 ± 7,41	0,175
	DMÖ n=31	121,74 ± 30,97	118,42 ± 28,74	115,26 ± 26,96	114,35 ± 26,03	114,65 ± 27,39	0,0001*
	RVO n=9	112,44 ± 30,8	106,33 ± 23,05	102,33 ± 21,86	102 ± 19,74	106,33 ± 26,2	0,043*
P1	0,052	0,079	0,082	0,011*	0,014*		

Tablo 14: OKT ile yapılan ölçümlerde ortalama RSLT değişimi p1; Her değişkenin 3 farklı hasta grubu arasında farklılığı p2 ;Her hasta grubunun kendi içinde ölçümler arasındaki farklılığı

		BAŞLANGIÇ	1.HAFTA	1.AY	3.AY	6.AY	
		ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	ortalama ± std sapma	P2
Temporal Kadran RSLT (µm)	YBMD n=20	83 ± 14,28	79,8 ± 11,55	79,95 ± 14,35	80,6 ± 15,1	78,8 ± 12,11	0,023*
	DMÖ n=31	97,74 ± 39,94	95,23 ± 37,43	91,77 ± 35,52	95,16 ± 35,2	93 ± 34,31	0,0001*
	RVO n=9	93,33 ± 40,69	83,11 ± 26,25	79,11 ± 23,19	81,67 ± 23,01	83,89 ± 30,31	0,473
	P1	0,190	0,064	0,224	0,099	0,129	

Tablo 15: OD OKT ile yapılan ölçümlerde hasta grupları arasında temporal RSLT kalınlığı karşılaştırılması p1; Her değişkenin 3 farklı hasta grubu arasında farklılığı p2 ;Her hasta grubunun kendi içinde ölçümler arasındaki farklılığı

Ayrıca takipler boyunca yapılan intravitreal enjeksiyon sayısı bakımından hastalar 4'ten az enjeksiyon yapılanlar (40 hasta) ile 4 ve üzeri enjeksiyon yapılanlar (20 hasta) olarak ikiye ayrılmıştır.

4'ten az intravitreal ranibizumab yapılan hastalarda enjeksiyon öncesi HRT ile yapılan ölçümlerde ortalama çukurluk alanı $0,29 \pm 0,27$, ortalama disk alanı $2,19 \pm 0,38$, ortalama rim alanı $1,91 \pm 0,37$, ortalama çukurluk hacmi $0,05 \pm 0,06$, ortalama rim hacmi $0,57 \pm 0,29$, ortalama çukurluk/disk oranı $0,13 \pm 0,11$, lineer çukurluk/disk oranı $0,31 \pm 0,18$, ortalama çukur derinliği $0,15 \pm 0,09$, ortalama maksimum çukur derinliği $0,43 \pm 0,23$, ortalama csm $0,22 \pm 0,06$, ortalama yükseklik varyasyon kontürü $0,38 \pm 0,12$, ortalama retinal sinir lifi tabakası kalınlığı

0,24 ± 0,09, ortalama retinal sinir lifi tabakası kesitsel alanı 1,27 ± 0,50, olarak bulundu.

4'ten az intravitreal ranibizumab yapılan hastalarda enjeksiyon öncesi OKT ile yapılan ölçümlerde ortalama santral fovea kalınlığı 481,53 ± 126,58, ortalama RSLT kalınlığı 116,65 ± 29,81, kadranslara göre ortalama RSLT kalınlığı üst kadranda 247,22 ± 71,48, alt kadranda 284,03 ± 49,73, nazalde 100,20 ± 39,75, temporalde 90,40 ± 35,35, bulundu.

4 ve üzeri intravitreal ranibizumab yapılan hastalarda enjeksiyon öncesi HRT ile yapılan ölçümlerde ortalama çukurluk alanı 0,33 ± 0,25 , ortalama disk alanı 2,30 ± 0,45, ortalama rim alanı 1,98 ± 0,49, ortalama çukurluk hacmi 0,07 ± 0,08, ortalama rim hacmi 0,61 ± 0,19 , ortalama çukurluk/disk oranı 0,15 ± 0,11, lineer çukurluk/disk oranı 0,35 ± 0,16 , ortalama çukur derinliği 0,17 ± 0,10, ortalama maksimum çukur derinliği 0,52 ± 0,26 , ortalama csm 0,22 ± 0,09, ortalama yükseklik varyasyon kontürü 0,42 ± 0,10, ortalama retinal sinir lifi tabakası kalınlığı 0,26 ± 0,06, ortalama retinal sinir lifi tabakası kesitsel alanı 1,38 ± 0,34, olarak bulundu.

4 ve üzeri intravitreal ranibizumab yapılan hastalarda enjeksiyon öncesi OKT ile yapılan ölçümlerde ortalama santral fovea kalınlığı 476,75 ± 159,64, ortalama RSLT kalınlığı 115,60 ± 25,31, kadranslara göre ortalama RSLT kalınlığı üst kadranda 256,50 ± 52,65, alt kadranda 281,45 ± 52,62, nazalde 92,75 ± 40,52, temporalde 95,70 ± 31,23, bulundu.

4'ten az intravitreal enjeksiyon yapılan hasta grubunda; enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 6.ay HRT ölçümleri karşılaştırıldığında ortalama çukurluk derinliği,csm ve yükseklik varyasyon konturu değişkenlerinde anlamlı değişiklik saptanmıştır.(Sırasıyla p=0,023, p=0,018, p=0,006) Diğer değişkenlerde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

4'ten az intravitreal enjeksiyon yapılan hasta grubunda; enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 6.ay OKT ölçümleri karşılaştırıldığında santral foveal kalınlık, ortalama RSLT kalınlığı, inferior, nasal ve temporal kadrans RSLT kalınlığı değişkenlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. (Sırasıyla p=0,0001, p=0,0001,

p=0,0001, p=0,002, p=0,002) Superior kadran RSLT kalınlığında anlamlı değişkenlik saptanmamıştır.

4 ve üzeri intravitreal enjeksiyon yapılan hasta grubunda; enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 6.ay HRT ölçümleri karşılaştırıldığında ortalama çukurluk derinliği ve csm değişkenlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. (Sırasıyla p=0,014, p=0,012) Diğer değişkenlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4 ve üzeri intravitreal enjeksiyon yapılan hasta grubunda; enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 6.ay OKT ölçümleri karşılaştırıldığında santral foveal kalınlık,ortalama RSLT kalınlığı,inferior ve temporal kadran RSLT kalınlık değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmıştır.(Sırasıyla p=0,001, p=0,007, p=0,032, p=0,002)Uygulanan intravitreal enjeksiyon sayılarına göre ayrılan her iki hasta grubu enjeksiyon öncesi ile sonrası 6. Ay HRT ve OKT ölçümleri karşılaştırıldığında değişkenlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.(p>0,005)

		BAŞLANGIÇ	6.AY	P2
RSLT(OKT)	4 aşağısı (n=40)	116,65 ± 29,81	109,58 ± 26,41	0,0001*
	4 ve üzeri (n=20)	115,6 ± 25,31	106,05 ± 15,31	0,007*
	P1	0,875	0,649	
Alt Kadran RSLT(OKT)	4 aşağısı (n=40)	284,03 ± 49,73	274,1 ± 47,88	0,0001*
	4 ve üzeri (n=20)	281,45 ± 55,62	268,55 ± 49,15	0,032*
	P1	0,856	0,676	
Ortalama Çukurluk Derinliği(HRT)	4 aşağısı (n=40)	0,15 ± 0,09	0,15 ± 0,08	0,023*
	4 ve üzeri (n=20)	0,17 ± 0,1	0,18 ± 0,1	0,014*
	P1	0,525	0,198	
Çukurluk Hacmi(HRT)	4 aşağısı (n=40)	0,05 ± 0,06	0,08 ± 0,15	0,341
	4 ve üzeri (n=20)	0,07 ± 0,08	0,08 ± 0,1	0,135
	P1	0,409	0,495	

Tablo 16: HRT ve OKT ile yapılan ölçümlerde enjeksiyon sayılarına göre değişkenlerin karşılaştırması p1; Her değişkenin 3 farklı hasta grubu arasında farklılığı p2 ;Her hasta grubunun kendi içinde ölçümler arasındaki farklılığı

TARTIŞMA

Anti-VEGF ajanların etkisinin geçici olması nedeniyle sık intravitreal enjeksiyon gerektirmesi mevcut oküler komplikasyon risklerini de arttırmaktadır. Bunlar; geçici göz içi basıncı yükselmesi, göz içi basıncında sık dalgalanma veya optik disk başını olumsuz etkileyecek şekilde oküler kan akımında değişiklikler olabilir. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası epizodik göz içi basıncı yükselmeleri de optik disk başında glokomatöz hasar gelişimi için risk oluşturmaktadır (54-56) .

Birçok çalışmada intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları ile ilişkili kısa dönemde göz içi basıncı yükselmeleri gösterilmiştir (55,57). Çoğu hastada göz içi basıncı 30 mmHG'ın altında ölçülmüş ve yaklaşık 30-60 dakika içinde de bazal değere dönmüştür (54,62). Ancak bu göz içi basınç artışının çoğu olguda en fazla birkaç saat sürdüğü ve asıl ilaçla ilgili olmayıp intravitreal volüm enjeksiyonuyla ilgili olduğu bildirilmiştir. Göz içi basınç artışı nadiren haftalarca sürebilmektedir (63-65). Bu nadir durumun sebebinin trabeküler ağda VEGF antikoruna veya inflamatuvar hücre birikiminin olabileceği düşünülmüştür. Teorik olarak tekrarlanan intravitreal enjeksiyonlar ile bu mevcut olası risklerden dolayı glokomatöz hasarın artabileceği düşünülebilir.

Day ve arkadaşları 6143 gözde yapılan 40903 anti-VEGF enjeksiyonu kayıtlarını 6154 kontrol olgusuyla karşılaştırmışlardır. İki yıllık takip sonucunda %0,09 oranında endoftalmi, %0,11 üveit, %0,23 vitreus hemorajisi bildirmişlerdir ve kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptamışlardır.(57) Ranibizumab için MARINA, ANCHOR ve FOCUS çalışmalarında sistemik yan etkiler çok sık görülmesine de kontrol grubuna göre artmış sistemik hemoraji riski dikkat çekmiştir (58-60). SAILOR çalışmasında ise Ranibizumab uygulanan 2400 YBMD olgusunda inme riskinde anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (61). Bizim çalışmamızda 60 hastaya yapılan 207 enjeksiyon sonucunda retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, ani görme azalması, serebrovasküler hasatalık, miyokard infarktüsü gibi komplikasyonlara rastlanmamıştır.

Günümüzde intravitreal enjeksiyonun standardize bir yöntemle uygulanması oküler komplikasyon oranını düşürse de her bir intravitreal enjeksiyonun vitreus dinamiklerini değiştirdiği akılda tutulmalıdır.

Seth ve arkadaşları (66) retrospektif olgu serilerinde ikiden fazla intravitreal enjeksiyon uygulanan olgularda renkli fundus fotoğraflarından çukurluk/disk oranını (C/D) incelemişlerdir. Toplam 23 gözün ortalama 9 aylık takip süresinde 21 göze sadece Pegaptanib, 2 göze Pegaptanib ve Ranibizumab uygulanmış ve sonuçlar enjeksiyon uygulanmayan olgularla karşılaştırılmıştır. Ortalama göz başına 6,17 intravitreal enjeksiyon uygulanan gözlerin birinde takip süresi boyunca normotansif glokom tanısıyla topikal antiğlokomatöz tedavi başlanmıştır. Diğer tüm olgularda anlamlı göz içi basıncı değişikliği saptanmazken takip süresi sonunda tedavi edilen ve edilmeyen gözlerde ortalama C/D oranı iki grup arasında takip süresi boyunca istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Olgular enjeksiyon sayılarına göre alt gruplarda (beşten az ve beş ve daha çok olmak üzere) incelendiğinde yine anlamlı bir C/D oranı değişimi saptanmamıştır .Başka bir çalışmada da birden fazla intravitreal Pegaptanib sodyum yapılan hastalarda takiplerde göz içi basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiş (67).

Bizim alışmamızda altı aylık takip sonucunda tüm hasta gruplarında anlamlı bir göz içi basınç artışı veya düşüşü tespit edilmemiştir. Ayrıca üç hasta grubunda da 6 aylık takiplerinde HRT ile yapılan ölçümlerde C/D oranında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Anti-VEGF enjeksiyonu yapılan gözler enjeksiyon sayısına göre 4'ten az ile 4 ve üzeri olarak ayrıldığında GİB açısından da doza bağımlı bir fark saptanmamıştır. Glokomun retina sinir lifi kaybı etkisinin anti-VEGF etkileri ile karışmaması için glokom olguları çalışmadan dışlanmıştır. Ancak glokomatöz gözlerin bu GİB değişimlerinden daha fazla etkilenebileceği mümkündür. Daha fazla olgu sayısı ile birlikte glokom tanılı olguların da dahil edildiği çalışmalar ile bu durum değerlendirilebilir.

Birçok güncel çalışmada VEGF'in nörogenezde, nöron migrasyonunda ve nöron dissosiyasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Zachary VEGF-A'nın glial hücreler üzerine hem nörotropik hem de nöroprotektif etkisi olduğunu açıklamıştır (71). VEGF'in nöron koruyucu etkisi anđiogenez üzerinden indirekt olabileceği gibi

direkt olarak anjiogenezden bağımsız olarak da gerçekleşir (72,73). VEGF'in anjiogenik etkileri dışında bahsedilen nörogenez, nöron koruyuculuğu ve nöron rejenerasyonu ile ilgili etkileri düşünüldüğünde anti-VEGF'lerin bu etkileri bloke ederek uzun dönemde nöron kaybına neden olabileceği hipotezi ortaya atılabilir. Ayrıca tekrarlanan intravitreal enjeksiyonlar ile geçici veya kalıcı göz içi basıncı yükseklikleri ile ganglion hücrelerinde ve retina sinir lifinde hasar olasıdır.

2005-2008 yılları arasında Colorado Üniversitesinde birden fazla intraavitreal anti-VEGF (Bevasizumab ve/veya Ranibizumab) yapılan, yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanılı 37 hastanın bir yıllık takibinde OKT ile yapılan RSLT kalınlığı ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış (74).

Diyabetes mellitusun mikroanjiopatik komplikasyonlarından birisi olan diyabetik retinopati ilerleyici bir hastalıktır. Diyabetik retinopatisi olmayan diyabet hastalarıyla nonproliferatif diyabetik retinopatisi bulunan olguların karşılaştırıldığı bir çok çalışmada retinopatili olguların daha fazla RSLT defekti göstermeleri DM'de RSLT'de meydana gelen incelmanın apoptozisten çok, gelişen kan akımı bozuklukları ve iskemi sonucu oluştuğunu düşündürmektedir (75,76). DM'de optik sinir başının ve RSLT kalınlığının değerlendirilmesi için yapılmış bazı klinik çalışmalar mevcuttur. Diyabetik hastalarda optik diskin büyüklük ve şeklinde, nöroretinal rim alanında herhangi bir değişiklik izlenmediği bildirilmiştir (77,78). Fakat bu olgularda oftalmoskopik olarak RSLT'nin daha zor izlenmekte olduğu ve optik diskin daha soluk görüldüğü gösterilmiştir (77). Chihara ve ark. (79) diyabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmada glokomdaki defektlere benzer şekilde, belirgin RSLT defektlerinin izlendiğini, ancak buna rağmen cup/disk (c/d) oranının artmadığını göstermişlerdir. Klein ve ark.'nın (80) diyabetik hastaları dört yıl takip ederek yaptıkları çalışmalarında da c/d oranının artmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar DM'nin RSLT defektine neden olurken, c/d oranını arttırmadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise diyabetik makuler ödem tanılı ve intravitreal ranibizumab uygulanan 31 hastanın altı aylık takipleri sırasında, RSLT kalınlıkları OKT ve HRT ile ölçülmüştür. HRT ile yapılan ölçümlerde intravitreal enjeksiyon öncesi ile sonrası 1.ay,3.ay ve 6.ay karşılaştırmalarında ortalama RSLT kalınlığında ve c/d oranında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,585$ $p=0,857$). Ayrıca yükseklik varyasyon kontüründe 6.ay sonunda anlamlı bir artış

gözlenmiştir (p=0,017). Ancak OKT ile yapılan ölçümlerde DMÖ grubunda ortalama RSLT kalınlığında ve kadranlara göre alt, nazal, temporal kadran RSLT kalınlığında intravitreal enjeksiyon öncesi ile sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma görülmüştür (Sırasıyla p=0,0001, p=0,008, p=0,003, p=0,0001). DMÖ grubu yapılan enjeksiyon sayısına göre 4'ten az ile 4 ve üzeri olarak iki gruba ayrıldığında ise RSLT değişimi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak hem ortalama RSLT kalınlığı hem de kadranlara göre RSLT kalınlığında azalma; DMÖ hasta grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha fazladır.

Singalavanija A ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışmada PDR tanılı ve intravitreal bevasizumab yapılan 166 hasta ile PDR tanılı ve intravitreal bevasizumab yapılmayan 103 hastanın OKT ile yapılan RSLT kalınlık ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış ve intravitreal bevasizumab'ın optik atrofi riskini arttırmadığı bildirilmiş (81). Çalışmamızda DMÖ hastalarının optik disk parametrelerinde 6 aylık takiplerde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bizim çalışmamızda hastalarda c/d oranında değişme olmaması RSLT kalınlığında incelleme olması daha önceki çalışmaları desteklese de intravitreal ranibizumab uygulanan ve uygulanmayan DMÖ hastalarında karşılaştırma yapılması gerekmektedir.

Randomize, çift kör, çok merkezli, lazer kontrollü RESTORE çalışmasında, tek başına ya da lazer ile birlikte kullanılan ranibizumab'ın, DMÖ'ye bağlı görme bozukluğu olan hastalarda, tek başına lazerden üstün olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada toplam 345 hasta ranibizumab 0,5 mg (n =116), ranibizumab 0,5 mg +lazer (n=118) ya da lazer tedavisi (n=111) uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Enjeksiyon sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral foveal kalınlık (OKT ile) ve FFA ile etkinlik analizi yapılmış sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ranibizumab ve ranibizumab +lazer grubunda, tedavi sonrası ilk değerlendirmeden itibaren (1. ayda) ortalama görme keskinliğinde hızlı ve klinik açıdan önemli bir düzelme izlenmiş ve 3. aya kadar süren bu düzelme, 12. aydaki son değerlendirme zaman noktasına dek 3. aydaki düzeyini korumuştur. Bizim çalışmamızda DMÖ grubunun Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde enjeksiyon sonrası 6.ay kontrollerinde enjeksiyon öncesine göre anlamlı bir düzelme olmuştur (p=0,0001). Yine intravitreal enjeksiyon öncesi ile sonrası 1.hafta,1.ay,3.ay,6.ay kontrolleri karşılaştırıldığında OKT ile yapılan santral

foveal kalınlık ölçümlerinde önemli oranda incelme görülmüştür (p=0,0001). Çalışmamızda ayrıca DMÖ grubu hastalar; 4'ten az ile 4 veya üzeri intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu yapılanlar olarak iki gruba ayrılarak da değerlendirilmiş, 4 veya üzeri intravitreal enjeksiyon yapılan grupta (n=12) santral foveal kalınlıkta daha fazla incelme görülmüştür. Hasta grupları karşılaştırıldığında DMÖ grubunda görme keskinliğinde iyileşme diğer gruplara göre daha fazla olmuştur. DMÖ grubu kendi içinde enjeksiyon sayılarına göre karşılaştırıldığında görme keskinliği üzerine fark olmasa da 4 veya üzeri enjeksiyon yapılanlarda daha fazla anatomik düzelme görüldüğü söylenebilir.

KNV 'nin kalınlık ve tipine göre anti-VEGF tedavilerinin etkinliği değişik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Özellikle klasik KNV özelliklerini taşıyan olgularda anti-VEGF tedavi ile anlamlı bir incelme gözlenmiş ancak anti-VEGF enjeksiyonları sonucu KNV'deki değişim ile RSLT kalınlığındaki değişim arasında paralellik gösterilememiştir.(82-84)

Ray ve arkadaşları (85) tek gözünde YBMD mevcut olan 7 hastanın 7 gözüne aylık 3 ardışık intravitreal Ranibizumab veya Bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Tedavi öncesinde ve 3. ayın sonunda her iki gözde RSLT kalınlıkları ölçülmüştür. Enjeksiyon yapılan gözlerde tedavi öncesi RSLTK ortalama 92,55 µm ve üçüncü ayın sonunda 92,38 µm olarak ölçülmüştür. Tedavisiz izlenen diğer gözlerde tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 92,82 µm ve 92,48 µm olarak kaydedilmiştir. Her iki grupta 3 aylık takip boyunca anlamlı RSLTK değişimi olmazken gruplar arasında da anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu pilot çalışma ile anlamlı bir değişim izlenmemesine rağmen takip süresinin kısa, olgu sayısının ve enjeksiyon sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Martinez-de-la-Casa ve arkadaşlarının KNV tanılı hastalarda yapılan ranibizumab enjeksiyonlarının 12 aylık takibi sonucunda OKT ile yapılan ölçümlerde RSLT 'da anlamlı bir incelme görmüşlerdir (85). Ancak Mohamed F El-Ashry ve arkadaşları 30 KNV tanılı hastaya uygulanan ardışık üç intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası yaptıkları OKT ölçümlerinde RSLT kalınlığında anlamlı bir incelme görmemişler ve Martinez-de-la-Casa'nın bulgularını 12 aylık takip sonucu

olmasıyla ilişkilendirmişlerdir (87). Bizim çalışmamızda intravitreal ranibizumab uygulanan 20 KNV tanılı hasta grubunda 6 aylık takiplerde, OKT ölçümlerinde ortalama RSLT kalınlığında anlamlı incelmeye olmazken kadranlara göre bakıldığında sadece temporal kadrandaki anlamlı bir incelmeye görülmüştür ($p=0,023$). HRT ile yapılan ölçümlerde ise sadece csm 'de anlamlı incelmeye, çukurluk hacminde ise anlamlı bir artma görülmüştür. 4 veya üzeri enjeksiyon yapılan hastalarda da csm 'de anlamlı incelmeye olmuştur. Csm'deki bu değişiklik diğer hasta gruplarında olmadığından, bu değişimi intravitreal enjeksiyon ile ilişkilendirmek için KNV tanılı enjeksiyon yapılmayan kontrol hastaları ile daha çok hastanın dahil edildiği HRT ölçümleri ile değerlendirmek gerekir. Ayrıca KNV grubunda 4 'ten az enjeksiyon yapılan hastalarda ($n=14$) hem ortalama RSLT kalınlığı hem de kadranlara göre temporal, nazal, alt kadran RSLT kalınlığındaki incelmeye, 4 veya daha fazla enjeksiyon yapılanlara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Bu da ardışık anti-VEGF enjeksiyonlarının RSLT kalınlığında incelmeye sebep olabileceği görüşlerine tezat oluşturmaktadır.

Querques ve ark. 79 eksudatif YBMD hastasının 96 gözünde yapmış olduğu çalışmada, hastalara en az 1 defa intravitreal ranibizumab uygulanmıştır ve hastalar 24 ay takip edilmiştir. Hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 12. ayda 5.ve 24. ayda 6.4 bulunmuştur. İlk 12 ayda %94.8 hastada görme keskinliği 15 harften daha az azalma, %26.0 hastada görme keskinliği 15 harf ve üzeri artış ve %5.2 hastada görme keskinliği 15 harften daha fazla azalma göstermiştir. Hastaların ortalama maküla kalınlığı çalışmanın başlangıcında $323.7 \mu\text{m} \pm 118.1$ 'ken 12 ay sonunda $254.6 \mu\text{m} \pm 92.3$ seviyesine gerilemiştir. Hastaların ortalama görme keskinliği 12 ayda 9.0 harf artarken, 24 ayda ortalama görme keskinliğindeki artış 6.5 harf seviyesinde bulunmuştur (88) Bizim çalışmamızda 6. ay sonunda görme keskinliğinde anlamlı bir artış, santral foveal kalınlıkta ise anlamlı bir azalma görülmüştür.

Brown ve ark (89) SRVT'ye bağlı maküla ödemi bulunan 392 olguyu; Campochiaro ve ark (90) ise VDT'ye bağlı maküla ödemi bulunan 397 olguyu, 0.3 mg veya 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan ve anti-VEGF enjeksiyonu yapılmayan olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve 6 aylık izlem sonucunda hem 0.3 mg hemde 0.5 mg ranibizumab kullanılan gruplarda, anti-VEGF enjeksiyonu yapılmayan gruba göre görme keskinliği ve santral maküla kalınlığında anlamlı düzelme

olduğunu saptamışlardır .Çalışmamızda intravitreal ranibizumab enjeksiyon yapılan RVO hasta grubunda da 6.ay sonunda görme keskinliği ve santral foveal kalınlıkta anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüştür.OKT ile yapılan ortalama RSLT kalınlığı ölçümlerinde ise 6.ay sonunda anlamlı bir incelmeye görülmüştür.Ancak kadranlara göre RSLT kalınlığında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.HRT ile yapılan ölçümlerde ise sadece RVO grubunda rim hacminde anlamlı bir incelmeye görülmüştür(p=0,045). RVO grubunda, DMÖ grubu hastalarında olduğu gibi yükseklik varyasyon konturunda anlamlı bir artış olmuştur(p=0,02).

Hyun Jin Shin ve ark. (91) ; DMÖ, YBMD, RVT tanılı ve ardışık intravitreal ranibizumab veya bevasizumab yapılan 148 göz ile intravitreal enjeksiyon yapılmayan 183 göz arasında 12 aylık takiplerde OKT ile bakılan RSLT kalınlıklarında anlamlı bir farklılık saptanmamışlardır. Ayrıca RSLT kalınlığı ile yapılan enjeksiyon sayısı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada DMÖ ve RVO grubunda hem intravitreal enjeksiyon yapılan hem de yapılmayan hastalarda RSLT kalınlığında incelmeye görülmüştür ama YBMD grubunda bir değişiklik görülmemiştir.Buna rağmen intravitreal enjeksiyon yapılan hastalar ile yapılmayan hastalar arasında RSLT kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. DMÖ ve RVO gruplarındaki RSLT kalınlığındaki incelmeyi anti-VEGF tedaviden ziyade bu hastalıkların kendilerinin retinal iskemiye sebep olmalarına bağlamışlardır.

Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler şekilde DMÖ ve RVO hasta gruplarında, OKT ile yapılan ölçümlerde hem ortalama hem de kadranlara göre RSLT kalınlığında enjeksiyon öncesi ve sonrası 6.ay karşılaştırmalarında anlamlı bir incelmeye saptanmıştır.Bu değişiklik YBMD grubunda görülmemiştir.Ancak ek olarak yaptığımız HRT ile yapılan ortalama RSLT kalınlığı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Enjeksiyon sayısına göre bakıldığında tüm hastalarda 6 aylık takip sonunda RSLT kalınlığındaki değişim farklılık göstermemektedir. Nörotropik bir sitokin olan VEGF'in uzun süren anti-VEGF tedaviler ile baskılanması RSLT 'a zararlı etkileri olacağını düşündürse birçok deneysel çalışmada tekrarlanan anti-VEGF enjeksiyonlarının retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir (92). İntravitreal bevasizumab tedavisi sonrası YBMD hastalarına yapılan elektrofizyolojik bir çalışmada fotoreseptör tabakasında anlamlı

bir toksik etki gösterilememiştir(93). Bizim çalışmamızda da birden fazla intravitreal ranibizumab yapılan YBMD hastalarında hem OKT hem HRT ile yapılan ölçümlerde temporal kadran hariç RSLT kalınlığında incelmeye görülmemiştir. DMÖ ve RVO hastalarında yapılan daha önceki çalışmalar RSLT incelmelerini retinal gangliyon hücre ölümü ve aksonal dejenerasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna da bu hastalıklardaki retinal vasküler değişikliklerin sebep olduğu ciddi retinal iskemiyeye bağlayabiliriz(94,95). Bizim çalışmamızda da görülen RSLT kalınlığındaki incelmeyi kronik anti-VEGF enjeksiyonları ile ilişkilendiremeyiz. Bunun için anti-VEGF tedavisi verilmeyen DMÖ ve RVO hastalarını anti-VEGF uygulanan hastalar ile karşılaştırmak gerekir. Ancak makula ödemi tedavisinde anti-VEGF tedavisinin önemi nedeniyle bu hastaları tedavisiz bırakan bir çalışma etik olmayacaktır.

OKT ile RSLT kalınlık ölçüm algoritmaları normal veya glokom tanılı gözler için tasarlanmıştır. Retinada hasara yol açan hastalıklarda özellikle retinal eksudasyonlarda retina tabakalarının yansıtıcılığı etkilenebilir ve bu algoritmaları bozabilir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde birden çok intravitreal ranibizumab tedavisi alan hastalarda HRT ile değerlendirilen RSLT kalınlığı ve optik disk parametreleri değişimleri ile ilgili bir bilgi yoktur. Bu nedenle çalışmamızda ; intravitreal enjeksiyon yapılan YBMD hastalarında csm'de incelmeye ve çukurluk hacminde artış saptanması , RVO hastalarında rim hacminde anlamlı bir azalma görülmesi, DMÖ ve RVO hastalarında yükseklik varyasyon kontüründe artış görülmesi ; anti-VEGF tedavilerin retinal sinir tabakasına etkilerinin RSLT kalınlığı haricinde diğer parametreler ile de değerlendirilebileceğini işaret etmektedir. Bunun için daha çok hasta ve kontrol grubunun dahil edildiği, daha uzun dönem takipli çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca biz glokom tanılı hastaları çalışmaya dahil etmedik. 6 aylık takip sonunda çalışmamızda hiç bir hasta grubunda anlamlı bir göz içi basıncı değişikliği ve bununla ilişkili RSLT kalınlık değişimi gösterilmemiştir. Buna rağmen göz içi basıncı yüksekliklerinin enjeksiyon sonrası kısa sürede tedavisiz bazal değerlere döndüğü gösterilse de kronik göz içi basıncı fluktasyonlarının glokomatöz optik sinir hasarı için potansiyel risk faktörü olduğu unutulmamalıdır. Glokom hastalarının optik sinir hasarına daha duyarlı olduğu düşünülürse , kronik anti-VEGF tedavisi alan glokom hastalarının dahil edildiği HRT ile yapılacak çalışmalar optik disk parametrelerindeki değişime daha iyi ışık tutabilir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada maküler ödem nedeniyle ardışık intravitreal ranibizumab tedavisi alan DMÖ, RVO ve YBMD tanılı hastalarda RSLT kalınlığındaki ve optik disk parametrelerindeki değişimin OKT ve HRT ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

- Tüm hasta gruplarında görme keskinliğinde enjeksiyon öncesi ve sonrası 6 aylık takiplerde görme keskinliğinde anlamlı düzelme, santral foveal kalınlıkta azalma saptanmış, göz içi basıncında ise anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.
- OKT ile yapılan ölçümlerde DMÖ ve RVO hasta gruplarında ortalama RSLT kalınlığında anlamlı incelmeye saptanmış, YBMD grubunda anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Kadranlara göre bakıldığında ise YBMD grubunda sadece temporal kadranda , DMÖ grubunda ise alt, nazal, temporal kadranda anlamlı incelmeye görülmüştür.
- HRT ile yapılan ölçümlerde ; YBMD grubunda csm'de incelmeye çukurluk hacminde artış ,RVO grubunda rim hacminde azalma ve yükseklik varyasyon kontüründe artma görülürken , ortalama RSLT kalınlığında hiçbir hasta grubunda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.Diğer ölçümlerde saptanan farklar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.
- Enjeksiyon sayılarına göre RSLT kalınlığındaki değişim karşılaştırıldığında yine anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Bu çalışmada YBMD, DMÖ, RVO hastalarına uygulanan intravitreal ranibizumab tedavilerinin HRT ile yapılan ölçümlerde ortalama RSLT kalınlığında anlamlı bir incelmeye sebep olmadığı, DMÖ ve RVO hastalarında OKT ile saptanan RSLT kalınlığında azalmanın ise anti-VEGF tedavilerinden ziyade retinal iskemiden kaynaklı olabileceği öngörülmüştür. Optik disk parametrelerindeki değişkenler her hasta grubunda farklı şekilde etkilendiği görülmüştür. Bu değişimlerin anti-VEGF tedaviye mi yoksa hastalığın kendisine mi bağlı olduğunu anlamak ve anti-VEGF tedavileri sonucunda hangi parametrelerin en çok etkilendiğini saptamak için HRT ile DMÖ, RVO ve YBMD hastalarının ayrı olarak incelendiği, daha çok hasta ve

kontrol grubunun olduğu, daha uzun dönem takipli çalışmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al.: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331:1480-1487.
- 2-Jampol LM, Ebroon DA, Goldbaum MH Peripheral proliferative retinopathies: An update on angiogenesis, etiologies and management. *Surv Ophthalmol.* 1994;38:519-540.
- 3-J. A. Ford, N. Lois, P. Royle, C. Clar, D. Shyangdan, and N. Waugh, "Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis," *British Medical Journal Open*, vol. 3, no. 2, Article ID e002269, 2013.
- 4-Nunes RP, Rosenfeld PJ, Filho CA, Yekoshua Z, Martidis A, Tennant MTS. Age-related macular degeneration. İçinde: Yanoff M, Duker JS (editörler), *Ophthalmology*, 4. Baskı, Elsevier 2014 P. 580-599e3
- 5-Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al.: Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1644-1645.
- 6-Schlingemann RO, Witmer AN. Treatment of retinal diseases with VEGF antagonists. *ProgBrain Res* 2009;175:253–267.
- 7-Serra Karaçorlu, Optical koherans tomografi (OCT).*Ret-vit* 1999;8:97–103
- 8-Rukhsana G. Mirza, MD, Mark W. Johnson, MD, and Lee M. Jampol, MD. Optical Coherence Tomography Use in Evaluation of the Vitreoretinal Interface: *Surv Ophthalmol* 2007;52:397-421.
- 9-Badalà F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, Leeprechanon N, Law SK, Caprioli J. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007 Nov;144(5):724-32. Epub 2007 Sep 14.
- 10-Curr Opin Ophthalmol. 2007 Nov;18(6):502-8. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease Andreoli CM¹, Miller JW.
- 11-Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009 Apr;247(4):541-8. doi: 10.1007/s00417-008-0976-3. Epub 2008 Oct 25.

12-P. J. Rosenfeld, D. M. Brown, J. S. Heier et al., “Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 355, no. 14, pp. 1419–1431, 2006.

13-D. V. Do, Q. D. Nguyen, D. Boyer et al., “One-year outcomes of the da Vinci study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema,” *Ophthalmology*, vol. 119, no. 8, pp. 1658–1665, 2012.

14-Kanski JJ, Browling B. *Acquired Macular Disorders*. İçinde: *Clinical Ophthalmology. A systematic approach*. 7. Baskı. Elsevier, 2011 P.593 – 646.

15-Seddon JM, Sobrin L. *Epidemiology and risk factors for age-related macular degeneration*. İçinde: Ryan SJ (editör), *Retina*, 5. Baskı. Elsevier, 2013 P. 1134-1144.

16- Telander DG, Small KW. *Macular Dystrophies*. İçinde: Yanoff M, Duker JS (editörler), *Ophthalmology*, 4. Baskı, Elsevier 2014 P. 491 – 501e2

17-Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981 Jul;21(1 Pt 2):1-226.Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy.

18-Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998 Feb;39(2):233-52.Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report .Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris FL 3rd, Knatterud GL.

19- Diabetic Retinopathy Clinical research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-1077. 14. The Diabetic Retinopathy Clinical R

20- Klein R, Klein B, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion:

the beaver dam eye: Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2001;98:133-141.

21- Central Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:486-491.

22-- *Ophthalmology.* 1996 Jan;103(1):80-6. Role of rheologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion. Arend O, Remky A, Jung F, Kiesewetter H, Reim M, Wolf S

23-*Ann Ophthalmol.* 1989 Apr;21(4):153-5, 157. Risk factors associated with branch vs. central retinal vein occlusion. Appiah AP, Trempe CL.

24-Bezatis A, Spital G, Höhn F, Maier M, Clemens CR, Wachtlin J, Lehmann F, Hattenbach LO, Feltgen N, Meyer CH. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up -- the SOLO study. *Acta Ophthalmol.* 2013 Aug;91(5):e340-7. doi: 10.1111/aos.12020. Epub 2013 May 3.

25-Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al.: Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1998;105:412-416.

26-Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al.: Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary endpoint results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117:1124-1133.

27-The Branch Vein Occlusion Study Group.: Argon laser photocoagulation for macular oedema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1984;98:271-282.

28-American Academy of Ophthalmology. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis. *Ophthalmology.* 1999; 106: 1414-1424.

29-Britton RJ, Drance SM, Schulzer MD, et al. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:497-504

30-Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1151-58.

- 31-Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 627-636
- 32-Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 725-728.
- 33-Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal ellipsometer. *Appl Optics* 1992; 31: 3730-3735.
- 34-Iester M, Courtright P, Mikelberg FS. Retinal nerve fiber layer height in hightension glaucoma and healthy eyes. *J Glaucoma*. 1998 Feb; 7(1):1-7.
- 35-Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkill S. Evaluation of nevre fiber layer assessment. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1766-1771.
- 36-Optical Coherence Tomography Scanner Owner's Manual. REV. B: Humphrey Systems. A Division of Carl Zeiss, Inc. 1998.
- 37-Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)*. 2009; 23:884-889.
- 38-Wojtkowski M, Sirinivasan V, Ko T, et al.: Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express*. 2004;12:2404-2422.
- 39-Massa GC, Vidotti VG, Cremasco F, et al. Influence of pupil dilation on retinal nevre fibre layer measurements with spectral domain OCT. *Eye*. 2010;24:1498-502.
- 40-De Boer JF, Cense B, Park BH, et al.: Improved signal-to-noise ratio in Spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2003;28:2067-2069
- 41-Chen TC, Cense B, Pierce MC, et al.: Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1715-1720.
- 42-Carl Zeiss Meditec, Stratus OCT 3000, www.meditec.zeiss.com.

- 43-Koozekanani D, Roberts C, Katz SE, Herderick EE. Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 May; 41(6):1486-91.
- 44-Paunescu LA, Schuman JS, Price LL. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45:1716-24.
- 45-Lai E, Wollstein G, Price LL, Paunescu LA, Stark PC, Fujimoto JG. Optical coherence tomography disc assessment in optic nerves with peripapillary atrophy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003 Nov-Dec; 34(6):498- 504.
- 46-Heidelberg Retinal Tomograph Glaucoma Module. Heidelberg, Germany: Heidelberg Engineering(<http://www.heidelbergengineering.com>).
- 47-Iester M, Mardin CY, Budde WM, Jünemann AG, Hayler JK, Jonas JB. Discriminant analysis formulas of optic nerve head parameters measured by confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma.* 2002 Apr; 11(2):97-104.
- 48-Mardin CY, Horn FK. Influence of optic disc size on the sensitivity of the Heidelberg Retina Tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998 Sep; 236(9):641-5.
- 49-Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology.* 1997 Mar; 104(3): 545-8.
- 50-Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57
- 51-Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
- 52-M.Gharbiya, R. Giustolisi, F. Allievi et al., "Choroidal neovascularization

in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab—a randomized controlled trial,” *American Journal of Ophthalmology*, vol. 149, no. 3, pp. 458–464, 2010.

53-P. J. Rosenfeld, D. M. Brown, J. S. Heier et al., “Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 355, no. 14, pp. 1419–1431, 2006.

54-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):807–811

55-Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ, Ammar DA, Maycotte MA, Mandava N. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(3):293–295.

56-Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, Hodge DO, Diehl N, Hillemeier J. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye* 2009;23(1):181–185.

57-Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P et al. Ocular Complications After Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Medicare Patients With Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011;175:945-949.

58-Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.

59-Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.

60-Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al. FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(11):1532-42.

61-Dalton M. Lucentis at 1 year (Sailor Cohort 1). *Eyeworld.org* 2008.

62-Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Covert DJ. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):930–934.

63-Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(1):105-10.

64-Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO et al. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(7):955-8.

65-Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ et al. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(3):293-5.

66-Seth, Rajeev K. Assessment of optic nerve cup-to-disc ratio changes in patients receiving multiple intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Retina* 2009;29(7):956-959.

67-Frenkel RE, Mani L, Toler AR, et al. Intraocular pressure effects of pegaptanib (Macugen) injection in patients with and without glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007;143:1034–1035.

68-Menke MN, Feke GT, Trempe CL. OCT measurements in patients with optic disc edema: *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, October 2005;46:3807-3811

69-Budenz, Anderson DR, Varma R, Joel Schuman, MD, Cantor L, Savell J, Greenfield DS, Patella VM, Quigley HA, Tielsch J. Determinants of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007;114:1046-1052.

70-Franzco, Savino MD, Spaeth MD, Gramble MSc. Comparison of Arteritis and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathies with the Heidelberg Retina Tomograph: *Ophthalmology* 2005;112:1104-1112

- 71-Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. *J Neurosci* 1999;19(14):5731–5740.
- 72-Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays* 2004;26(9):943–954.
- 73-Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007;171(1):53– 67.
- 74-Horsley MB, Mandava N, Maycotte MA, Kahook MY. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol*. 2010 Oct;150(4):558-561.
- 75-Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)*. 2009; 23:884-889.
- 76-Takahashi H, Goto T, Shoji T, Tanito M, Park M, Chihara E. Diabetes-associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 88-94
- 77-Konigsreuther KA, Jonas JB. Optic disc morphology in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 200-204.
- 78-Tekeli O, Turacli ME, Atmaca LS, Elhan AH. Evaluation of the optic nerve head with the heidelberg retina tomograph in diabetes mellitus. *Ophthalmologica*. 2008;222:168-72.
- 79-Chihara E, Zhang S. Analysis of diabetic optic neuropathy with a topographic laser scanning system. *Nippon Ganka Gakkas Zasshi* 1998; 102:431-435.
- 80-Klein BEK, Moss SE, Magli YL, Klein R, Hoyer C, Johnson J. Optic disc cupping: four year follow-up from the WESDR. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 310-315.

81-Singalavanija A, Hemarat K, Kedkovid N, Tanterdtham J, Namatra C, Trinavarat A, Rodanant N, Thoongsuwan S Optic atrophy after anti-vascular endothelial growth factor injection in diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy J Med Assoc Thai. 2013 Mar;96(3):318-23.

82-Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-Related Macular Degeneration and Blindness due to Neovascular Maculopathy. Arch Ophthalmol. 1984; 102(11):1640–1642.

83-Framme C, Panagakis G, Birngruber R. Effects on choroidal neovascularization after anti-VEGF Upload using intravitreal ranibizumab, as determined by spectral domain-optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(3):1671–1676.

84-You JY, Chung H, Kim HC. Evaluation of changes in choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration after anti-VEGF therapy using spectral domain optical coherence tomography. Curr Eye Res. 2012;37(5):438–445.

85-Ray R, Heffez L, Barkmeier AJ et al. Prospective monitoring of retinal nerve fiber layer following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. ARVO annual meeting 2009 Poster 40/A27

86-Martinez-de-la-Casa JM, Ruiz-Calvo A, Saenz-Frances F, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(10):6214–6218.

87-El-Ashry MF, Lascaratos G, Dhillon B. Evaluation of the effect of intravitreal ranibizumab injections in patients with neovascular age related macular degeneration on retinal nerve fiber layer thickness using optical coherence tomography. Clin Ophthalmol. 2015 Jul 13;9:1269-74

88-Querques G, Azrya S, Martinelli D, et al.: Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24 months outcomes from a single-center institutional setting. Br J Ophthalmol online published doi: 10.1136/bjo.2009.170670.

- 89-Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al.: Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1124-1133
- 90-Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al.: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1102-1112.
- 91-Shin HJ Shin KC, Chung H, Kim HC. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal diseases treated with multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr 15;55(4):2403-11.
- 92-Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*. 2007;171:53-67.
- 93-Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic finding after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006;26:270-274
- 94-Shahidi AM, Sampson GP, Pritchard N, et al. Retinal nerve fiber layer thinning associated with diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2012;29:e106-e111
- 95-Kim MJ, Woo SJ, Park KH, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is decreased in the fellow eyes of patients with unilateral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118:706-710