

# Intravitreal Ranibizumab Enjeksiyonunun Ön Kamara Parametrelerine Olan Etkisinin Ön Segment Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi

## Evaluation of Anterior Segment Parameters with Anterior Segment Optical Coherence Tomography Following The Intravitreal Ranibizumab Injection

Hilal KILINÇ<sup>1</sup>, Zeynep ÖZBEK<sup>2</sup>, Ziya AYHAN<sup>3</sup>, İsmet DURAK<sup>2</sup>, Ali Osman SAATCI<sup>2</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Daha önce intravitreal enjeksiyon uygulanmamış fakik hastalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun iridokorneal açı ve ön segment parametrelerine olan etkisini prospektif olarak değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya bir gözüne ilk kez intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılacak olan 38 fakik hasta dahil edildi. Hastaların enjeksiyon yapılmayan diğer gözleri kontrol grubu olarak alındı. Hastalara intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta ile 1. ay sonraki kontrollerinde santral kornea kalınlığı (SKK), ön kamara derinliği (ÖKD), iridokorneal açı 0°-180° değerleri, Schwalbe hattı hizasında açı açıklığı mesafesi (SH-AAM) 0o-180o değerleri Visante OKT ile ölçülerek karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların 20'si (%53) erkek, 18'i (%47) kadındı. Ortalama yaş 69±11.2 yıl (41-90 yıl) olarak bulundu. Ranibizumab yapılma endikasyonu; 24 hastada (%63) yaş tip maküler dejenerasyon (YBMD), 8 hastada (%21) diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve 6 hastada (%16) retinal ven tıkanıklığı (RVT)'na bağlı maküler ödemi. Enjeksiyon öncesinde, enjeksiyon yapılacak olan gözle diğer gözün SKK, ÖKD, iridokorneal açı 0° - 180° değerleri, SH-AAM 0°-180° değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p değerleri sırasıyla 0.768, 0.886, 0.800, 0.578, 0.725, 0.705). Enjeksiyon yapılan tüm gözlerde, enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki 1. gün, 1. hafta, 1. aydaki iridokorneal açı 0°-180° değerleri ve SH-AAM 0°-180° ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı (tüm parametreler için p>0.05).

**Sonuç:** Fakik gözlerde ilk kez yapılan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu, enjeksiyon sonrası ilk bir aylık süreçte iridokorneal açı ve ön segment parametrelerinde klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** İntravitreal enjeksiyon, ön segment optik koherens tomografi, ranibizumab.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate prospectively the effect of intravitreal ranibizumab injection on irido-corneal angle and anterior segment parameters in treatment-naive phakic patients.

**Material and Methods:** Thirty-eight naive phakic patients who underwent unilateral intravitreal ranibizumab injection comprised the study group. Fellow uninjected eyes were regarded as control group. Central corneal thickness (CCT), anterior chamber depth (ACD), iridocorneal angle (ICA) 0°-180°, angle opening distance at Swalbe's line (SL-AOD) 0°-180° with Visante OCT were measured before and first day, first week and first month after the intravitreal ranibizumab injection.

**Results:** Twenty patients (%53) were male and 18 (%47) were female. Mean age was 69±11.2 years (Range;41-90 year). Ranibizumab was injected in 24 patients (%63) for wet type age-related macular degeneration; in eight patients (%21) for diabetic macular edema

1- Uz. Dr., Şırnak Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Şırnak - Türkiye

2- Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, İzmir - Türkiye

3- Uz. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, İzmir -Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 10.01.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 10.02.2017

Ret-Vit 2017; 26: 342-348

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ali Osman SAATCI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, İzmir - Türkiye

Phone: +090 532 743 7071

E-mail: osman.saatci@deu.edu.tr

and in six patients (%16) for retinal vein occlusion. There was not any statistically significant difference at CCT, ACD, ICA 0°-180°, SL-AOD 0°-180° between study and control eyes (p values; 0.768, 0.886, 0.800, 0.578, 0.725, 0.705, respectively). There was not any statistically significant changes at ICA 0°-180° and SL-AOD 0°-180° before and first day, first week and first month after the intravitreal ranibizumab injection in study eyes (p values, >0.05). Conclusion: Intravitreal ranibizumab injection does not cause any clinically significant changes on the anterior chamber parameters and irido-corneal angle in treatment-naive phakic eyes.

**Key Words:** Anterior segment optical coherence tomography, intravitreal injection, ranibizumab.

## GİRİŞ

Günümüzde intravitreal enjeksiyonlarda en sık kullanılan ajanlar kortikosteroidler ve “vasküler endotelial growth faktör” inhibitörleridir (anti- VEGF). Anti-VEGF ilaçların intravitreal uygulanma sayıları, intravitreal uygulanan ilaç çeşidinin artması ve enjeksiyon endikasyonlarının genişlemesi ile her geçen gün artmaktadır. İntravitreal enjeksiyonlar, katarakt, endoftalmi, vitreus hemorajisi, yırtıklı retina dekolmanı ve retina damar tıkanıklığı gibi çeşitli komplikasyonlara nadir de olsa neden olabilmektedir.<sup>1-8</sup>

İntravitreal enjeksiyonlardan sonra bildirilen önemli komplikasyonlardan birisi de göz içi basıncında (GİB) yükselmedir. Göz içi basıncındaki yükselme hemen enjeksiyondan sonra geçici olarak gelişebileceği gibi tekrarlayan uygulamalar sonrasında kalıcı olarak da gözlenebilir.<sup>9-13</sup> Göz içi basıncındaki değişiklikler erken dönemde akut bir yükselme olarak saptanmaktayken, uzun takiplerde tekrarlayan enjeksiyonlar sonrasında cerrahi müdahale gerektirebilecek kadar GİB yüksekliği ile de birlikte olabilir. Akut ve genellikle geçici olan GİB yükselmesi ilacın kendisinden ziyade, göz içindeki hacmin ani artışı sonucunda ortaya çıkmaktadır. İntravitreal enjeksiyon sonrası akut GİB yükselmesinde, vitreus reflüsü, iğne deliği boyutu, enjekte edilen ilaç hacmi ve küre anatomisi (kısa aksiyel uzunluk (AL), skleral rijidite) gibi değişkenlere bağlı göz küresi hacim artışı etkili olmaktadır.<sup>11-13</sup> Anti-VEGF ilaçların tekrarlayan intravitreal uygulamalar sonrası gelişen kalıcı GİB artış nedenleri arasında trabeküler ağın mikropartiküllerle tıkanması<sup>14-16</sup>, inflamasyon<sup>17,18</sup>, geçici GİB yükselmesinin rolü<sup>19</sup> ve nitrikoksit (NO) metabolizmasının bozulması<sup>20-25</sup> sayılabilir.

Çalışmamızda daha önce intravitreal enjeksiyon öyküsü olmayan fakik gözlerde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun GİB ve iridokorneal açıya (İKA) olan etkilerini değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Temmuz 2014 –Temmuz 2015 tarihleri arasında daha önce intravitreal enjeksiyon yapılmamış olup ilk kez tanı alan ve tek taraflı intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan 38 fakik hasta alındı. Öncesinde intravitreal enjeksiyon uygulanmış olan olgular, tek gözlü hastalar, optik aksı kapatan patolojisi olan ve gonyoskopide İKA'da patoloji saptanan olgular ile panretinal fotokoagülasyon yapılan hastalar çalışmaya alınmadı. Olguların

enjeksiyon yapılmayan diğer gözleri kontrol grubu olarak alındı.

İntravitreal enjeksiyon öncesi tüm hastaların her iki gözünün refraksiyon değerleri ölçüldü (Tonoref II, Nidek, Japonya). Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, biyomikroskopik bakı, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü ve dilate fundus muayenesi yapıldı. Parsiyel koherens interferometri ile (IOL master 2, Carl Zeiss, Almanya) aksiyel uzunlukları ölçüldü. Hastaların tümüne enjeksiyon öncesi Visante ön segment optik koherens tomografi (ÖS-OKT) (Model 1000, version 3.0, Carl Zeiss, Almanya) cihazı kullanılarak ölçümleri yapıldı. Ölçüm için cihazın açılı modunda limbus üzerinden horizontal bir kesit alındı. Bu görüntü üzerinde skleral mahmuz açısı ve Schwalbe hattı hizasında açı açıklığı mesafesi (SH-AAM) tayin edildi. SH-AAM için cihazın sklera mahmuzunu işaretlendiğinde bunun 500 mikron ötesinde otomatik ölçüm yapan özelliği kullanıldı. Böylece cihazın otomatik modda açı açıklığı mesafesi olarak verdiği sonuç çalışmamızda Schwalbe hattı hizasında açı açıklığı mesafesi (SH-AAM) olarak değerlendirilmeye alındı. Ayrıca her iki gözün santral 2 mm'lik alandaki ortalama kornea kalınlığı ve ön kamara derinliği ölçüldü.

İntravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede, proparacaine (%0.05) damla kullanılarak topikal anestezi ile yapıldı. Konjonktival yüzeye hazırlanan %5 povidon iyot uygulanmasını takiben perioküler cilt povidon iyot (%10) ile silindi ve blefarosta ile kapaklar ekarte edildi. İntravitreal enjeksiyonlar, üst temporal kadrandan limbustan 4 mm mesafeden, 30 G enjektör ucu kullanarak uygulandı. Enjeksiyonun hemen sonrasında topikal povidone iyod tekrarlandı. Biyomikroskopik muayeneleri yapılan hastalar 2 saatte bir topikal moksifloksasin reçete edilerek ertesi gün tekrar kontrole çağrıldı. İntravitreal enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ayda GİB ve ÖS-OKT ölçümleri tekrar edildi.

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

## BULGULAR

Hastaların 20'si (%53) erkek, 18'i (%47) kadındı. Ortalama yaş 69+11.2 yıldır (41-90 yıl). İntravitreal ranibizumab yapılıma endikasyonu; 24 hastada (%63) yaş tip maküla dejenerasyonu (YBMD), 8 hastada (%21) diabetik maküla ödemi (DMÖ) ve 6 hastada (%16) retinal ven tıkanıklığı (RVT)'na bağlı maküler ödemdi.

Enjeksiyon öncesinde, intravitreal enjeksiyon yapılacak olan gözlerle kontrol gözleri karşılaştırıldığında, santral kornea kalınlığı, aksiyel uzunluk, sferik eşdeğer, ön kamara derinliği, iridokorneal açı 0°-180° değerleri, SH-AAM 0°-180° değerleri ve GİB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1. gün, 1. hafta ve 1. ay kontrollerdeki GİB, iridokorneal açı 0°-180° ve SH-AAM 0°-180° ölçümleri karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 2). İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrasında günler

içindeki iridokorneal açı 180° (a), 0° (b) ve SH-AAM 180° (c), 0° (d) değişimi Resim 1'de görülmektedir.

## TARTIŞMA

Vasküler endotelial growth faktör düzeyinde artış koroidal neovaskularizasyon ve maküler ödem ve/veya neovaskularizasyon ile karakterize diğer arka segment hastalıklarının patogenezinin sorumlu tutulmuş ve tedavi hedefi haline gelmiştir.<sup>26-31</sup> Anti-VEGF'lerin intravitreal kullanımı YBMD, DMÖ VE RVT'na bağlı maküler ödem dahil birçok durumun yönetiminde devrim yaratmıştır.<sup>26,32</sup> Anti-VEGF ilaçların görece olarak nadir olmakla birlikte GİB yükselmesi, endoftalmi, katarakt progresyonu, retina yırtığı, vitreus hemorajisi gibi yan etkileri bilinmektedir.<sup>1-8,33-36</sup>

Çalışmalarda intravitreal anti-VEGF ilaç uygulamaları sonrası geçici GİB yükselmesinin olabileceği rapor edilmiştir.<sup>17,33,37-40</sup> Akut GİB yükselmesi iyi bilinen ve nadiren ön kamara parasentezi gerektiren ani bir yan etkidir.<sup>9,41-50</sup> İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrasında akut GİB yük-

**Tablo 1.** İntravitreal enjeksiyon yapılacak olan gözlerle kontrol gözlerinin preoperatif bulgularının karşılaştırılması.

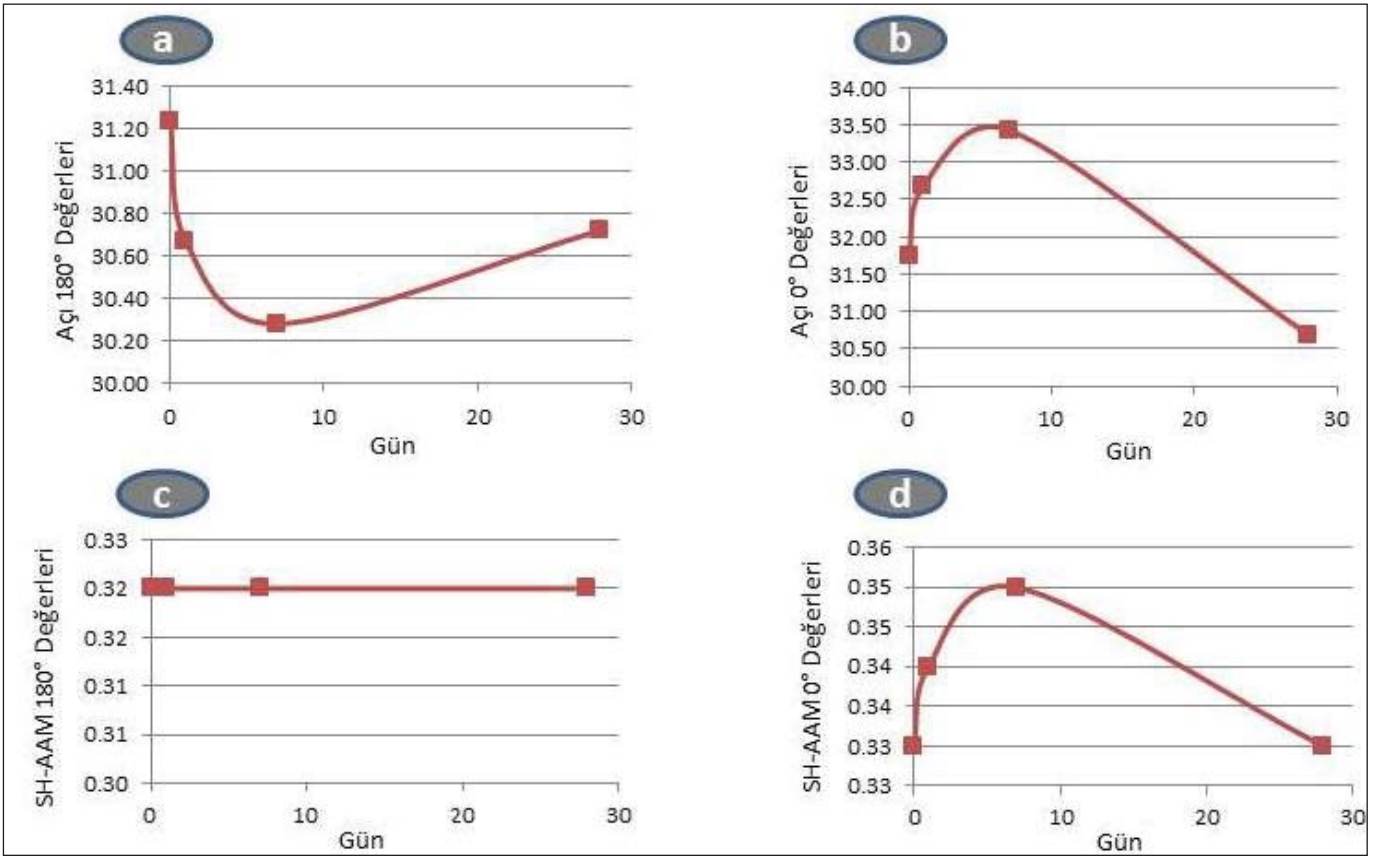
	Enjeksiyon yapılacak gözler (n:38) (ort./SS)	Kontrol gözler (n:38) (ort./SS)	p değeri
Santral kornea kalınlığı(µm)	532 ± 26,38	530±27,89	0.768
Aksiyel uzunluk (mm)	23,24±0,88	23,33±0,80	0,571
Sferik eşdeğer (D)	-0,49 ±1,58	-0,42± 1,29	0,819
Ön kamara derinliği (mm)	2,85±0,55	2,83±0,58	0,886
İridokorneal açı 180°	34,31±12,57	34,98±13,98	0,800
İridokorneal açı 0°	35,19±12,74	33,76±12,88	0,578
SH-AAM 180 (mm)	0,37±0,18	0,37±0,22	0,725
SH-AAM 0 (mm)	0,38±0,17	0,36±0,19	0,705
GİB (mmHg)	14,66±2,78	14,26±2,66	0,464

Ort: ortalama; SS: standart sapma; µm:mikron; mm: milimetre; D: diyoptri; mmHg: milimetre civa; SH-AAM: Skleral mahmuz açısı ve Schwalbe hattı hizasında açı açıklığı mesafesi.

**Tablo 2.** İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1. gün, 1. hafta ve 1. ay kontrollerdeki GİB, iridokorneal açı 180°- 0° ve SH-AAM 180°- 0° ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Preoperatif	Postoperatif		
		1. gün (p değeri)	1. hafta (p değeri)	1. ay (p değeri)
GİB (mmHg)	15.29±2.60	15.08±2.10 (0.469)	14.89±2.33 (0.121)	15.08±2.31 (0.331)
İrido-korneal açı 180°	31.23±11,71	30.67±10.95 (0.610)	30.28±11.50 (0.342)	30.72±12.02 (0.540)
İrido-korneal açı 0°	31.75±11.84	32.67±13,17 (0.811)	33.43±14.24 (0.227)	30.69±13.58 (0.239)
SH-AAM 180°	0,32±0,16	0.32±0.14 (0.381)	0.32±0.13 (0.407)	0.32±0.16 (0.713)
SH-AAM 0°	0,33±0,15	0.34±0.17 (0.432)	0.35±0.19 (0.130)	0.33±0.16 (0.985)

mmHg: milimetre civa; SH-AAM: Skleral mahmuz açısı ve Schwalbe hattı hizasında açı açıklığı mesafesi



**Şekil 1.** İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrasında günler içindeki iridokorneal açı 180° (a), 0° (b) ve SH-AAM 180° (c), 0° (d) değişimini gösteren grafikler

sekselmesinde enjeksiyon sonrası vitreus reflüsü olmaması, iğne çapının küçüklüğü, enjekte edilen ilaç hacmi ve küre anatomisinin (kısa AL, skleral rijidite) göz küresi hacmi artışına neden olması gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır.<sup>9,11,45,48-57</sup> Arıkan ve ark<sup>39</sup> 205 hastanın 229 gözünü değerlendirdikleri çalışmalarında, 2 ve 4 mg intravitreal triamsinolon ile 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu sonrası hemen, 5, 15, ve 30. dakikalarda GİB değerlendirmişlerdir. Dört mg intravitreal triamsinolon yapılan gözlerin %51.9'unda, 2 mg triamsinolon yapılan gözlerin %31.9'unda ve ranibizumab enjeksiyonu yapılan gözlerin %48.1'inde intravitreal enjeksiyondan hemen sonraki GİB ölçümleri 25 mmHg üzerinde saptanmıştır. Otuzuncu dakika GİB ölçümlerinde ise 4 mg intravitreal triamsinolon yapılan gözlerin %1.9'unda, 2 mg triamsinolon yapılan gözlerin %2.9'unda ve ranibizumab enjeksiyonu yapılan gözlerin %1.9'unda 25 mmHg üzerinde ölçülmüş ve vitreus reflüsünün enjeksiyon sonrası hızlı GİB artışında en önemli faktör olduğu belirtilmiştir. Ayrıca intravitreal anti-VEGF yapılan fakik hastalar kısa süreli geçici GİB yükselmesine daha eğilimli olduğu gösterilmiştir.<sup>51</sup>

MARINA çalışmasında ranibizumab enjeksiyonu sonrasında bir saat içinde geçici GİB gelişebileceği rapor edilmiştir. Enjeksiyondan sonraki bir saat içinde yapılan GİB ölçümlerinde; 716 hastadan, 0,3 mg ranibizumab yapılan grubun %13'ünde 0,5 mg ranibizumab yapılan grubun ise %17,6'sında GİB 30 mmHg üzerine çıkmıştır. Sham enjek-

siyon yapılan grupta ise bu oran %3.4 olarak saptanmıştır.<sup>33</sup> The Pan-American Collaborative Retina Çalışma Grubu (PACORES) 4,303 intravitreal enjeksiyon yapılan 1,173 hastanın 1,310 gözünün sadece 7'sinde (%0,16) geçici GİB yüksekliği rapor etmiştir. Ancak GİB değerlendirme zamanı ve GİB değerleri çalışmada belirtilmemiştir.<sup>38</sup>

İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası kalıcı GİB yükselmesinde daha önceki veya hala mevcut sistemik ve/veya topikal steroid kullanımının etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>17,57-60</sup> Ayrıca kalıcı GİB yükselmesinde lens durumunun etkili olmadığı<sup>59,62</sup> veya tam tersi yönde etkili olduğu<sup>60,62-64</sup> yönünde çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde bazı çalışmalarda yapılan toplam intravitreal enjeksiyon sayısının kalıcı GİB ile kolere olduğunu bulunurken<sup>58,59,62</sup> bazılarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.<sup>18,60,65</sup> Erkek cinsiyet ve enjeksiyonlar arasındaki sürenin kısa olmasının da GİB'deki yükselme riskini artırabileceği düşünülmektedir.<sup>61</sup>

Çok merkezli büyük çalışma gruplarının sonuçlarına baktığımızda; 1,186 göze yapılan 7,545 enjeksiyonun incelendiği oküler neovaskülarizasyonda VEGF inhibisyon çalışmasında (VISION) pegaptanib'in hiçbir kalıcı GİB yükselmesine yol açmadığı rapor edilmiştir.<sup>37</sup> Ancak sonrasında hem ranibizumab hem de bevasizumab vaka serilerinde kalıcı GİB yüksekliği rapor edilmiştir. Bakri ve ark<sup>17</sup> 0,5 mg ra-

nibizumab sonrası 4 hastada kalıcı GİB artışı, Kahook ve ark<sup>40</sup> 6 vakalık serilerinde tek ve tekrarlayan dozlardan sonra kalıcı GİB yükselmeleri rapor etmişlerdir. Hoang ve ark<sup>60</sup> neovasküler AMD nedeniyle ortalama 21.1 intravitreal bevasizumab veya ranibizumab enjeksiyonu yaptıkları 328 hastanın 449 gözünü değerlendirdikleri çalışmalarında tek taraflı enjeksiyon yapılan 32 gözde (%7,2) GİB'da kalıcı yükselme olduğu görülmüştür. Mathalone ve ark<sup>61</sup> kalıcı GİB yükselmesini GİB  $\geq$ 22 mmHg olması ve bazal ölçümün ardışık 2 vizitte  $\geq$ 6 mmHg artması ve bu durumun 30 günden fazla sürmesi olarak tanımlamışlar ve çalışmalarında bevasizumab uygulanan 201 gözün 22'sinde (%11) topikal tedavi ile kontrol edilebilen kalıcı göz içi basıncı yükselmesi olduğunu göstermişlerdir. Good ve ark<sup>66</sup> retrospektif çalışmasında intravitreal ranibizumab (3/96) ve/veya bevasizumab (10/101) tedavisi almış 215 gözün % 6 (13 göz)'sında lazer veya medikal tedavi gerektiren kalıcı GİB yükselmesi gelişmiştir. Wehrli ve ark<sup>67</sup> hastaların enjeksiyon yapılmayan diğer gözlerini kontrol grubu olarak değerlendirdikleri çalışmalarında anti-VEGF sonrası kalıcı GİB yükselme insidansının çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak değişmediğini görmüşlerdir. Segal ve ark<sup>68</sup> anti-VEGF sonrası GİB 24-70 mmHg arasında olan gözleri dikkate aldıklarında %4.5, 29 mmHg ve üzerindeki gözleri dikkate aldıklarında %3.6 gibi bir insidans rapor etmişlerdir. Bakri ve ark<sup>65</sup> 2 faz III klinik çalışmadan (ANCHOR ve MARINA) yaptıkları post hoc analizde ranibizumab yapılan 1125 gözde %9.3-%13.1 oranında kalıcı bir GİB artış insidansı rapor etmişlerdir.

İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrasında trabekulumu ya da İKA'nın etkilendiği çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>69-71</sup> Sniegowski ve ark<sup>69</sup> çalışmalarında daha önce glokom öyküsü olmayan intravitreal hem bevasizumab hem de ranibizumab enjeksiyonu yapılmış olan GİB yüksek bir gözde trabekülit bulguları olduğunu göstermişlerdir. Martel ve ark<sup>70</sup> tek taraflı neovasküler YBMD nedeniyle ranibizumab yapılan bir olguda enjeksiyondan 5 gün sonra hipotoni ve sığ koroid dekolmanı geliştiğini ve sonrasında açının açık olmasına rağmen GİB'nin 60 mmHg'a yükseldiğini rapor etmişlerdir. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu takiben açı yapılarının yaralanması nadir fakat potansiyel olarak ciddi bir komplikasyondur. Freund ve ark<sup>72</sup> intravitreal ranibizumab veya aflibercept tedavisi alan 2457 neovasküler YBMD tanılı hasta ile yaptıkları multimerkezli faz 3 çalışmasında ranibizumab sonrası GİB yüksekliği insidansının daha fazla olduğunu yayınlamışlardır. Her iki ilacın da benzer iğne ile benzer volüm ve sıklıkta verildiği bu çalışmadaki sonucun aflibercept glikozilasyonunun vitreustaki çözünürlüğünü artırıp protein agregasyonunu engellemesi veya üretim aşamasında E. coli bakterisinin vektör olarak kullanılmasından dolayı ranibizumab enjeksiyonu sonrası endoksine bağlı trabekülit gelişmesi ile oluşabileceği düşünülmüştür.

Ön segment OKT, geleneksel gonyoskopi ya da ultrasonik biyomikroskopiye göre göz küresini bozmayıp açı bölgesinin doğal yapısı ve çalışmasını korunduğu için daha avantajlıdır. İridokorneal açı mesafesi gonioskopi ile kolaylıkla seçilemez ve kornea teması ile yapısı değişebilir. Singer ve ark<sup>73</sup> retrospektif araştırmalarında intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası oküler hipertansiyon gelişimini tahmin etmede ÖS-OKT'nin yararlı olup olmayacağını değerlendirmişlerdir. Çalışmada intravitreal triamsinolon sonrası GİB yüksekliği saptanan 26 gözün enjeksiyondan 1 ay önce başlayan ve post-op 6 aya kadar ölçülen GİB değerleri minimal, ılımlı ve ciddi olmak üzere kategorize edilmiştir. Çalışmalarında ölçüm yaparken korneaya en yakın periferik iris çıkıntısından başlayan A noktası korneal endotel veya limbusa doğru çekilmiştir ve böylece ÖS-OKT ile iris kökü önündeki çıkıntı ile kornea arkasındaki en kısa mesafe ölçüldüğünde minimal ve ılımlı grupla ciddi GİB yüksekliği saptanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Wen ve ark<sup>74</sup> çalışmalarında fakik ve afak gözlerde intravitreal anti-VEGF sonrası ön kamara açısındaki dinamik değişiklikleri ÖS-OKT ile değerlendirilmiştir. Çalışmada tüm gözlerde temporal ön kamara açısında belirgin daralma izlenirken, fakik gözlerde psödo-fakik gözlerle göre nazal kadranda daha fazla daralma olduğunu saptanmış ve bu değişikliğin intravitreal enjeksiyon sonrası uzamış GİB oluşumunda etkili olabileceği belirtilmiştir. Ağca ve ark<sup>75</sup> çalışmalarında diyabetik maküla ödemi olan 15 hastanın 15 gözüne 0.05 ml intravitreal bevasizumab enjeksiyonu yapmışlar ve bevasizumab enjeksiyonundan hemen önce ve sonra ÖS-OKT ile temporal kadranda SH-AAM değişikliklerini incelemişlerdir. Çalışmalarının sonunda, iridokorneal açıyı etkileyen bir patolojisi bulunmayan ve açı genişliği Shaffer sınıflamasına göre evre 2 ve üzerinde olan hastalarda 0,05 mL intravitreal enjeksiyonun iridokorneal açı genişliğine ÖS-OKT'si ile tespit edilebilir bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1. gün, 1. hafta ve 1. ay kontrollerdeki GİB, iridokorneal açı 0°-180° ve SH-AAM 0°-180° ölçümleri karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Sonuç olarak; çalışmamızda fakik gözlerde ilk kez yapılan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu, enjeksiyon sonrası ilk bir aylık süreçte GİB ve iridokorneal açıda klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Karabağ RY, Parlak M, Cetin G, et al. Retinal tears and rhegmatogenous retinal detachment after intravitreal injections: its prevalence and case reports. *Digital J Ophthalmol.* 2015;21:8-10.
2. Karabağ RY, Dora GÇ, Parlak M, et al. İntravitreal enjeksiyon sonrası endoftalmi görülme insidansı. *Retina-Vitreus.* 2015;23:199-205.
3. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21:178-83.

4. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:791-96.
5. Ozkaya A, Alkin Z, Karakucuk Y et al. Bevacizumab versus ranibizumab on as-needed treatment regimen for neovascular age-related macular degeneration in Turkish patients. *ISRN Ophthalmol.* 2013;2013:151027.
6. Ramezani A, Esfandiari H, Entezari M, et al. Three intravitreal bevacizumab versus two intravitreal triamcinolone injections in recent onset central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:530-9.
7. Battaglia Parodi M, Iacono P, La Spina C, et al. Intravitreal bevacizumab for nonsubfoveal choroidal neovascularization associated with angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:374-7.
8. Gokce G, Sobaci G, Durukan AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide compared with bevacizumab for the treatment of patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Postgrad Med.* 2013;125:51-8.
9. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye.* 2009;23:181-185.
10. Sharei V, Höhn F, Köhler T, et al. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis). *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:174-179.
11. Kotliar K, Maier M, Bauer S, et al. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:777-781.
12. Gismondi M, Salati C, Salvat ML, et al. Short term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma.* 2009;18:658-661.
13. Höhn F, Mirshahi A. Impact of injection techniques on intraocular pressure (IOP) increase after intravitreal ranibizumab application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:1371-1375.
14. Kahook MY, Liu L, Ruzycski P, et al. High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab. *Retina.* 2010;30:887-892.
15. Lui L, Ammar DA, Ross L, et al. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1023-1034.
16. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug interactions. *Retina.* 2008;28:996-1001.
17. Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, et al. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:955-958.
18. Menke MN, Salam A, Framme C, et al. Long-term intraocular pressure changes in patient with neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. *Ophthalmologica.* 2013;229:168-172.
19. Theoulakis PE, Lepidas J, Petropoulos IK, et al. Effect of Brimonidine/Timolol fixed combination on preventing the short-term intraocular pressure increase after intravitreal injection of ranibizumab. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227:280-284.
20. Becquet F, Courtois Y, Goyreau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv Ophthalmol.* 1997;42:71-82.
21. Kröncke KD, Feshel K, Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities. *Biol Chem.* 1995;376:327-343.
22. Dismuke WM, Ellis DZ. Activation of the BK(Ca) channel increases outflow facility and decreases trabecular meshwork cell volume. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25:309-314.
23. Dismuke WM, Mbadugha CC, Ellis DZ. NO induced regulation of human trabecular meshwork cell volume and aqueous humor outflow facility involve the BKCa ion channel. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 294:1378-1386.
24. Ellis DZ, Sharif NA, Dismuke WM. Endogenous regulation of human Schlemm's canal cell volume by nitric oxide signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5817-5824.
25. Ricca AM, Morshedi RG, Wirostko BM. High intraocular pressure following anti-vascular endothelial growth factor therapy: proposed pathophysiology due to altered nitric oxide metabolism. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31:2-10.
26. Funk M, Karl D, Georgopoulos M, et al. Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab. *Ophthalmology.* 2009;116:2393-99.
27. Kvant A, Algvere PV, Berglin L, et al. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:1928-34.
28. Adamis AP, Aiello LP, D'Amato RA. Angiogenesis and ophthalmic disease. *Angiogenesis.* 1999;3:9-14.
29. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina.* 2005;25:111-118.
30. 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;117:1124-33.
31. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117:1064-77.
32. Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies. *Ophthalmic Res.* 1997;29:354-362.
33. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-31.
34. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology.* 2009;116:15-23.
35. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:495-511.
36. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1344-49.
37. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:2805-16.
38. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:81-87.
39. Arikian G, Saatci AO, Oner FH. Immediate intraocular pressure rise after intravitreal injection of ranibizumab and two doses of triamcinolone acetonide. *Int J Ophthalmol.* 2011;4:402-5.
40. Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal Bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2009;40:293-5.

41. Pong JC. Anterior chamber paracentesis in patients with acute elevation of intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:463-64.
42. Arnavielle S, Creuzot-Garcher C, Bron AM. Anterior chamber paracentesis in patients with acute elevation of intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:345-50.
43. Chang W, Chung M. Efficacy of anterior chamber paracentesis in intravitreal triamcinolone injections. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:776-79.
44. Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2007;27:1044-47.
45. Kim JE, Mantravadi AV, Hur E, et al. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:930-34.
46. Hariprasad SM, Shah GK, Blinder KJ. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal pegaptanib (Macugen) injection. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:200-201.
47. Lee EW, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Short-term intraocular pressure trends after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:365-67.
48. Benz MS, Albin TA, Holz ER, et al. Short-term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmology.* 2006;113:1174-78.
49. Mojica G, Hariprasad SM, Jager R, et al. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis) for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92:584.
50. Morlet N, Young SH. Prevention of intraocular pressure rise following intravitreal injection. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:572-73
51. Hollands H, Wong J, Bruemner R, et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol.* 2007;42:807-11.
52. Frenkel RE, Mani L, Toler AR, et al. Intraocular pressure effects of pegaptanib (Macugen) injections in patients with and without glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:1034-35.
53. Özçalışkan Ş, Yılmazbaş P, Öztürk F, Beyazyıldız Ö. İntravitreal bevacizumab uygulamasının erken dönem göz içi basıncına etkisi. *Türk J Ophthalmol* 2014;44:361-364.
54. Kerimoglu H, Ozturk BT, Bozkurt B, Okka M, Okudan S. Does lens status affect the course of early intraocular pressure and anterior chamber changes after intravitreal injection? *Acta Ophthalmol.* 2011;89:138-42.
55. Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, et al. Ocular rigidity in living human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:409-14.
56. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Retinal complications of intravitreal injections of triamcinolone acetonide. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242:184-85.
57. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26:105-10.
58. Hoang QV, Mendonca LS, Della Torre KE, et al. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology.* 2012;119:321-26.
59. Tseng JJ, Vance SK, Della Torre KE, et al. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *J Glaucoma.* 2012;21:241-47.
60. Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2013;33:179-87.
61. Matalone N, Arodi-Golan A, Sar S, et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of bevacizumab in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:1435-40.
62. Pershing S, Bakri SJ, Moshfeghi DM. Ocular hypertension and intraocular pressure asymmetry after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *OSLI Retina.* 2013;44:460-64.
63. Choi DY, Ortube MC, McCannel CA, et al. Sustained elevated intraocular pressures after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib. *Retina.* 2011;31:1028-35.
64. Kerimoglu H, Ozturk BT, Bozkurt B, Okka M, Okudan S. Does lens status affect the course of early intraocular pressure and anterior chamber changes after intravitreal injection? *Acta Ophthalmol.* 2011;89:138-42.
65. Bakri SJ, Moshfeghi DM, Francom S, et al. Intraocular pressure in eyes receiving monthly ranibizumab in 2 pivotal age-related macular degeneration clinical trials. *Ophthalmology.* 2014;121:1102-08.
66. Good T, Kimura AE, Mandava N, et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1111-14.
67. Wehrli SJ, Tawse K, Levin MH, et al. A lack of delayed intraocular pressure elevation in patients treated with intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina.* 2012;32:1295-1301.
68. Segal O, Ferencz JR, Cohen P, et al. Persistent elevation of intraocular pressure following intravitreal injection of bevacizumab. *IMAJ.* 2013;15:420-23.
69. Sniogowski M, Mandava N, Kahook MY. Sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab associated with trabeculitis. *Open Ophthalmol. J* 2010;4:28-9.
70. Martel JN, Han Y, Lin SC. Severe intraocular pressure fluctuation after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2011;42:100-2.
71. Kara S, Tufan HA, Gencer B, Arıkan S, Hondur AM, Erşan İ. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası ön segment parametrelerinde Scheimpflug camera ile saptanan değişimler. *Glo-Kat* 2015;10:11-14.
72. Freund KB, Hoang QV, Saroj N, et al. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular regeneration receiving intravitreal aflibercept or ranibizumab. *Ophthalmology.* 2015;122:1802-10.
73. Singer MA, Groth SL, Sponsel WE, et al. Association of OCT angle recess width with IOP response after intravitreal triamcinolone injection. See comment in PubMed Commons below *Retina.* 2013;33:282-6.
74. Wen JC, Cousins SW, Schuman SG, et al. Dynamic changes of the anterior chamber angle produced by intravitreal anti-vascular growth factor injections. *Retina.* 2016;36:1874-81.
75. Ağca A, Doğan M, Altan T, Eltutar K. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonunun iridokorneal açı genişliğine etkisi. *İstanbul Med J* 2013;14:188-90.