

T.C.

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON YAPILAN
HASTALARIN SKLERA KALINLIĞINDAKİ
DEĞİŞİMİN ÖN SEGMENT OPTİK KOHORENS
TOMOĞRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SAFİYE BEYZANUR YILMAZ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. TAYFUN ŞAHİN

ÇORUM 2025

T.C.

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON YAPILAN
HASTALARIN SKLERA KALINLIĞINDAKİ
DEĞİŞİMİN ÖN SEGMENT OPTİK KOHORENS
TOMOĞRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SAFİYE BEYZANUR YILMAZ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. TAYFUN ŞAHİN

ÇORUM 2025

T.C.

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Tayfun ŞAHİN

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Doç. Dr. Selim CEVHER

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DURAN

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteğini her zaman hissettiğim; hatalarımda kırmadan, incitmeden, öğretici bir üslupla beni yönlendiren, cerrahi pratiğe yönelik becerilerimi geliştirmem konusunda bana sabırla rehberlik eden çok değerli hocam Doç. Dr. Tayfun Şahin'e,

Eğitimim süresince yalnızca bilgi ve becerilerimi geliştirmemde değil; aynı zamanda meslek ahlakı, duruşu ve insani yönüyle bana örnek olan, araştırma yapma arzusu ve akademik heves aşıl原因an, zorlu ama öğretici vakalarda bana güvenerek sorumluluk veren saygıdeğer hocam Doç. Dr. Selim CEVHER'e,

Akademik gelişimime katkı sağlayarak bana bilimsel yazım sürecini öğreten, bu alandaki hevesimi destekleyen, öğretici ve yönlendirici yaklaşımının yanı sıra her zaman yapıcı, anlayışlı ve destekleyici tutumuyla yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Mustafa DURAN'a,

Mesleki bilgi ve tecrübesiyle akademik gelişimime katkı sağlayan, mesleki bakış açımı zenginleştiren, desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Gülce GÖKGÖZ ÖZİŞİK'a,

Her konuda fikir alışverişinde bulunabildiğim, akademik ve kişisel gelişimimde samimiyetle destek olan, bana bir meslek büyüğü değil adeta bir abi gibi yaklaşan, klinik içindeki yoğunlukta bile bir adım uzağımda olduğunu bildiğim çok değerli abim Uzm. Dr. Caner Öztürk ve tüm uzmanlarımıza;

Bu zorlu ve yoğun süreçte birlikte çalışmanın, yorulmanın, gülmenin ve bazen dertleşmenin kıymetini bana gösteren canım arkadaşlarım, değerli kıdemlilerim, saygıdeğer taze uzmanlarım Uzm. Dr. Sabriye BOLAT, Uzm. Dr. Oğuzhan KARAKAŞ ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgi ve destekleriyle her zaman en büyük dayanağım olan, varlıklarını hep hissettiğim, beni büyütüp bu günlere getiren ve her zaman arkamda olan canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

II. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	VIII
RESİM LİSTESİ.....	XII
ŞEKİL LİSTESİ.....	XIII
TABLO LİSTESİ.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sklera.....	3
2.1.1 Sklera Anatomisi.....	3
2.2. Sklera Kalınlığı Ölçüm Teknikleri.....	7
2.3. İntravitreal Enjeksiyon Uygulanan Retina Hastalıkları.....	9
2.3.1. Diyabetik Retinopati.....	9
2.3.2. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu.....	11
2.3.3. Retinal Ven Tıkanıklığı.....	13
2.3.4. Diğer İntravitreal Enjeksiyon Endikasyonları.....	14
2.4. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.....	15
2.5. Anti-VEGF Ajanlar.....	17
2.5.1. Bevacizumab (Altuzan®).....	17
2.5.2. Ranibizumab (Lucentis®).....	18
2.5.3. Aflibercept (Eylea®).....	19
2.5.4 Deksametazon İmplant (Ozurdex®).....	19
2.6. Tedavi Rejimleri.....	20
2.7. İntravitreal Enjeksiyon.....	21
2.7.1. İntravitreal Enjeksiyon Tarihçesi.....	21
2.7.2. İntravitreal Enjeksiyon Komplikasyonları.....	22
2.8. Speküler Mikroskopi.....	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR.....	66
8. EKLER.....	76



III. ÖZET

Amaç: Retina birimimizde takipli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında intravitreal enjeksiyonun sklera kalınlığı ve diğer katmanlar üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza diyabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve retinal ven tıkanıklığı tanıları ile intravitreal enjeksiyon tedavisi alan yaş aralığı 45-90 (ortalama $69,83 \pm 8,54$) olan 54'ü erkek 100 hastanın enjeksiyon yapılan gözleri, karşı gözleri ve aynı yaş aralığında ($69,96 \pm 8,45$) 52'si erkek 100 sağlıklı kontrol grubunun sağ gözü dahil edildi. Hastalar ve kontrol grubunun detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldıktan sonra aksiyel uzunlukları alındı, speküler mikroskopi ölçümleri yapıldı. Ön segment optik kohorens tomografi ile 4 kadranda konjonktiva, episklera-tenon ve sklera kalınlıkları ölçüldü.

Bulgular: Enjeksiyon yapılan göz, enjeksiyon yapılmayan karşı göz ve kontrol grubu arasında elde ettiğimiz verilerde enjeksiyon hattımız olan süperotemporal kadranda sklera kalınlığını karşı gözlerde enjeksiyon yapılan gözlere, enjeksiyon yapılan gözlerde ise kontrol gözlere göre daha yüksek bulduk. Süperonazal sklera, inferotemporal sklera, inferonazal konjontiva ve inferonazal sklera kalınlıkları enjeksiyon yapılan ve karşı gözlerde kontrol gözlere göre daha yüksek çıktı. Enjeksiyon yapılan göz grubunda tanı türlerine göre süperotemporal episklera-tenon kalınlığı arasında anlamlı fark saptadık ($p=0,019$, $p<.05$). Süperotemporal episklera-tenon kalınlığı değerleri DRP grubunda, YBMD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek çıktı. Enjeksiyon gruplarına göre kıyasladığımızda; süperotemporal episklera-tenon kalınlığı 3 enjeksiyon yapılan gözlerde, 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlere göre daha yüksekti. Enjeksiyon sayısı ile süperotemporal episklera-tenon kalınlığı ($r=-0,301$, $p=0,002$) arasında düşük düzeyde negatif ilişki saptadık ($p<.01$). Her 10 enjeksiyonda, süperotemporal episklera-tenon kalınlığında yaklaşık $21,47 \mu\text{m}$ bir azalma olabileceği hesaplandı.

Sonuç: Tekrarlayan intravitreal enjeksiyon sonucunda sklera ve diğer katmanlarda oluşabilecek incelme nedeniyle özellikle fazla sayıda enjeksiyon yapılması öngörülen hastalarda kadrın değişikliğine gidilmesi uygun olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ön Segment Optik Kohrens Tomografi, Sklera Kalınlığı, İntavitreal Enjeksiyon, Anti-VEGF, Deksametazon İmplant



IV. ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the effects of intravitreal injections on scleral thickness and other ocular layers in patients followed at our retina unit compared to a healthy control group.

Materials and Methods: The study included 100 eyes of 100 patients (54 males, age range: 45–90 years, mean age: 69.83 ± 8.54) who received intravitreal injection therapy for diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, or retinal vein occlusion. The injected eyes and fellow (non-injected) eyes of these patients, as well as the right eyes of 100 healthy individuals (52 males, mean age: 69.96 ± 8.45) within the same age range, were evaluated. After comprehensive ophthalmologic examinations, axial length measurements and specular microscopy evaluations were performed for all participants. Using anterior segment optical coherence tomography, the thicknesses of the conjunctiva, episclera-tenon's capsule, and sclera were measured in four quadrants.

Results: In the superotemporal quadrant, which corresponds to our injection site, scleral thickness was higher in the fellow eyes compared to the injected eyes, and in the injected eyes compared to control eyes. Superonasal scleral thickness, inferotemporal scleral thickness, inferonasal conjunctival thickness, and inferonasal scleral thickness were higher in both the injected and fellow eyes compared to control eyes. A statistically significant difference was observed in superotemporal episclera-tenon's thickness based on diagnosis within the injected eye group ($p = 0.019$, $p < .05$); specifically, the DRP group showed significantly greater thickness compared to the YBMD group. When comparing by number of injections, eyes that had received only 3 injections exhibited higher superotemporal episclera-tenon's thickness than eyes that had received 10 or more injections. A weak negative correlation was found between the number of injections and superotemporal episclera-tenon's thickness ($r = -0.301$, $p = 0.002$; $p < .01$). It was estimated that for every 10 injections, there may be a reduction of approximately $21.47 \mu\text{m}$ in superotemporal episclera-tenon's thickness.

Conclusion: Due to the potential thinning of the sclera and other layers following repeated intravitreal injections, altering the injection quadrant may be advisable, especially in patients anticipated to require a high number of injections.

Keywords: Anterior Segment Optical Coherence Tomography, Scleral Thickness, Intravitreal Injection, Anti-VEGF, Dexamethasone Implant



V. KISALTMALAR

A

ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration

Anti-VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü İnhibitörü

AU: Aksiyel Uzunluk

D

DMÖ: Diyabetik Maküla Ödemi

DRCR: Diabetic Retinopathy Clinical Research

DRP: Diyabetik Retinopati

E

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

F

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FDA: Federal Drug Administration

FFA: Fundus Florosein Anjiyografi

G

GİB: Göz İçi Basıncı

H

Hekz: Hekzagonalite

HİF-1: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör-1

HY: Hücre Yoğunluğu

İ

İRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler

İSYA: İndosiyanın Yeşili Anjiyografi

İV: İntravitreal

İVB: İntravitreal Bevacizumab

İVE: İntravitreal Enjeksiyon

K

KNV: Koroidal Neovaskularizasyon

L

LFK: Lazer Fotokoagülasyon

M

MARINE: Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular YBMD

MR: Manyetik Rezonans

N

NPDRP: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NVD: Optik Diskte Neovaskularizasyon

NVE: Retina Yüzeyinde Neovaskularizasyon

O

OHA: Ortalama Hücre Alanı

OKT: Optik Kohorens Tomografi

OKTA: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Ö

ÖS-OKT: Ön Segment Optik Kohorens Tomografi

P

PDGF- β : Platelet Kökenli Büyüme Faktörü-Beta

PDRP: Proliferatif Diyabetik Retinopati

PIGF: Plasental Büyüme Faktörü

PKV: Polipoidal Koroidal Vaskülopati

PRN: Pro Re Nata

PRP: Panretinal Lazer Fotokoagülasyon

R

READ-2: Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes

RPE: Retina Pigment Epiteli

RVDT: Retinal Ven Dal Tıkanıklığı

RVT: Retinal Ven Tıkanıklığı

S

SE: Sferik Eş Değer

SKK: Santral Kornea Kalınlığı

SM: Skleral Mahmuz

SRVT: Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

SS: Standart Sapma

SSKR: Santral Seröz Koryoretinopati

T

T&E: Treat and Extend

U

UBM: Ultrasonik Biyometri

V

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

VIEW: VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet YBMD

VK: Varyasyon Katsayısı

Y

YBMD: Yaş Bağı Maküla Dejenerasyonu



VI. Resim Listesi

Resim 1: Sklera tabakaları.....	4
Resim 2: Sklera damarları.....	5
Resim 3: Sağ göz 4 kadran (süperotemporal, süperonazal, inferotemporal ve inferonazal görüntüler) ön segment görüntüleri (Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD arşivinden alınmıştır.).....	30
Resim 4: Fakik bir katılımcının ÖS-OKT’de konjonktiva, episklera-tenon ve sklera segmentasyonu (Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD arşivinden alınmıştır.).....	30
Resim 5: Rexam speküler mikroskopi ölçümü (Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD arşivinden alınmıştır.).....	31

VII. Şekil Listesi

Şekil 1: Enjeksiyon Yapılan Göz, Karşı Göz ve Kontrol Göz Arasında Süperotemporal Sklera Kalınlığının Karşılaştırılması.....38

Şekil 2: Enjeksiyon Grupları Arasında Süperotemporal Episklere-Tenon Kalınlıklarının Karşılaştırılması.....50

VIII.Tablo Listesi

Tablo 1: Tüm Grupta Katılımcıların Demografik Özelliklerine Göre Tanımlayıcı İstatistik Tablosu.....	34
Tablo 2: Gözüne Enjeksiyon Yapılan Hastaların Tanı Türü, Enjeksiyon Yapılan Göz ve Enjeksiyon Sayısına Göre Tanımlayıcı İstatistik Tablosu.....	34
Tablo 3: Hastaların Grupları ile Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4: Göz Grupları Arasında SE, AU, GİB, Fakik Statü Değerlerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 5: Göz Grupları Arasında Speküler Mikroskopi Ölçümlerinin Karşılaştırılması..	36
Tablo 6: Göz Grupları Arasında ÖS-OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 7. Hastalık Gruplarının Cinsiyet, Enjeksiyon Yapılan Göz ve Ortalama Enjeksiyon Sayılarına Göre Tanımlayıcı İstatistik Tablosu.....	39
Tablo 8: DRP Grubunda Enjeksiyon Yapılan Gözler ile Karşı Gözlerin ÖS-ÖKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 9: RVT Grubunda Enjeksiyon Yapılan Gözler ile Karşı Gözlerin ÖS-OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 10: YBMD Grubunda Enjeksiyon Yapılan Gözler ile Karşı Gözlerin ÖS-OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 11: Enjeksiyon Yapılan Gözde Tanı Türleri Arasında SE, AU, GİB ve Fakik Statü Değerlerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 12: Enjeksiyon Yapılan Gözde Tanı Türleri Arasında Speküler Mikroskopi Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	45

Tablo 13: Enjeksiyon Yapılan Gözde Tanı Türleri Arasında ÖS-OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 14: Enjeksiyon Sayısına Göre SE, AU, GİB ve Fakik Statü Değerlerinin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 15: Enjeksiyon Sayısına Göre Speküler Mikroskopi Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 16: Enjeksiyon Sayısına Göre ÖS-OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 17: Enjeksiyon Sayısına Göre Speküler Mikroskopi Fark Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 18: Enjeksiyon Sayısı ile Enjeksiyon Kadranındaki Tabaka Kalınlıkları Arasında İlişki Tablosu.....	52
Tablo 19: Enjeksiyon Sayısının Süperotemporal Episklere-Tenon Kalınlığına Olan Etkisine İlişkin Regresyon Tablosu.....	52

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kornea ve sklera, gözün mevcut yapısını korumak, desteklemek ve göz içi basıncını (GİB) dengelemekten sorumlu olan bağ doku kaynaklı dış katmanlardır. Sklera, globun yaklaşık %85'ini oluşturur ve başlıca bileşimi su, kolajen lifler, proteoglikanlar ve glikoproteinlerdir. Korneanın yapısındaki fibril lifler homojen, uniform ve düzenli yerleşimli iken skleral fibril lifler iç içe geçmiş lameller ve heterojen dağılımla seyrederek (1).

Sklera kelimesi Yunanca'da sert anlamına gelen 'skleros' sözcüğünden köken almaktadır (2). İnsan embriyonik gelişiminin altıncı haftasında nöral krest ve mezodermden farklılaşır. Skleranın büyük kısmı, nöroektodermin optik çukurluğunu çevreleyen nöral krestten farklılaşırken küçük bir temporal kısmı ise çizgili ekstraoküler kaslara ve vasküler endotelyumlara da katkıda bulunan mezodermden farklılaşır (3).

Sklera, limbusta kornea ile birleşir ve göz küresini oluşturmak üzere geriye doğru uzanır. Emetropik yetişkin bir insan gözünün aksiyel uzunluğu (AU) ortalama 22-25 mm'dir (4). Gözün arkasında, skleral bağ dokusu optik sinirin dural kılıfı ile birleşir. Skleral kalınlık anatomik lokalizasyona göre değişir, arka kutupta 1-1.3 mm iken ekvatorunda ortalama 0.5 mm'ye düşer ve kalınlık perilimbal sklerada tekrar ortalama 0.8 mm'ye çıkar (2, 5).

İntravitreal enjeksiyon (İVE), dünya çapında uygulanan en yaygın göz prosedürüdür (6). Çeşitli retina ve koroid hastalıklarının tedavisinde, vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörlerinin (Anti-VEGF) İV enjeksiyonu altın standarttır. İV uygulama, terapötik olarak yeterli göz içi konsantrasyonuna olanak verirken sistemik maruziyeti en aza indirir (7).

1970'lerde İV antibiyotik ve steroidlerin uygulanmasıyla İVE önemli bir popülerlik kazandı. 1990'larda yapılan araştırmalar, oküler neovaskülarizasyonun VEGF ekspresyonuyla ilişkili olduğunu ortaya koydu. Bu bulgu, VEGF hedefli tedaviyi geliştirmek için etkileyici bir çabayı ateşledi. Terapötik endikasyon; başlangıçta neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) iken ilerleyen zamanlarda retinal

ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik maküla ödemi (DMÖ) ve diğer durumlara bağlı koroid neovaskülarizasyonu gibi bir dizi diğer yaygın retina hastalığına kadar genişletildi (8). Bu tedavi prosedürü günümüzde anti-VEGF ajanlar ve steroidlerin sıklıkla kullanımını sağlasa da kompleman sistemi gibi farklı yolları da hedef alan ve halen üzerinde çalışılan birçok ilacın uygulanımını da sağlamaktadır.

Çeşitli maküler ve retinovasküler hastalıkların başarılı tedavisi düzenli İVE'leri gerektirdiğinden, birçok hasta birkaç yıl veya daha uzun süre aylık veya birkaç ayda bir enjeksiyon ihtiyacı duymaktadır. İVE'ler limbustan 3.5 veya 4 mm (hastanın fakik/psödofoak olma durumuna göre) uzaklıktan yapılır. Kullanılan standart 30 gauge iğne (deksametazon implant iğnesi hariç) küçüktür ve nispeten travmatik değildir. Enjeksiyon 4 skleral kadrandan da (süperotemporal, inferotemporal, superonazal, inferonazal) yapılabilmeyle beraber genellikle inferotemporal veya süperotemporal kadrandan gerçekleşir ve bu nedenle tekrarlanan enjeksiyonlar sklerada yapısal değişikliklere yol açabilir (9).

Benzer kadrandan tekrarlanan İVE uygulaması akla; sklerada gelişebilecek mekanik ve/veya kimyasal nedenli bir hasar oluşup oluşmayacağı sorusunu getirmektedir. Bu çalışmada amacımız; İVE uygulanan hastaların 4 kadranda sklera kalınlıklarını ön segment optik kohorens tomografi (ÖS-OKT) ile ölçüp hiç enjeksiyon yapılmamış sağlıklı gözleri ve kontrol grubu ile kıyaslayarak herhangi bir değişiklik olup olmadığını tespit etmektir. Literatürde aynı kadranda tekrarlanan İVE'lerin skleral mimari üzerindeki etkisini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu kesitsel ve literatürdeki mevcut birkaç çalışmaya kıyasla daha yüksek hasta sayılı çalışmamızdan elde edilecek verilerle; yapılan düzenli İVE'lerin sklera üzerindeki etkilerini değerlendirerek uygulanan enjeksiyon sayısı ile bu etkilerin paralellliğini, sonuçlar ışığında uygulamada kadranda değişikliğinin gerekli olup olmadığını araştırmayı hedefliyoruz.

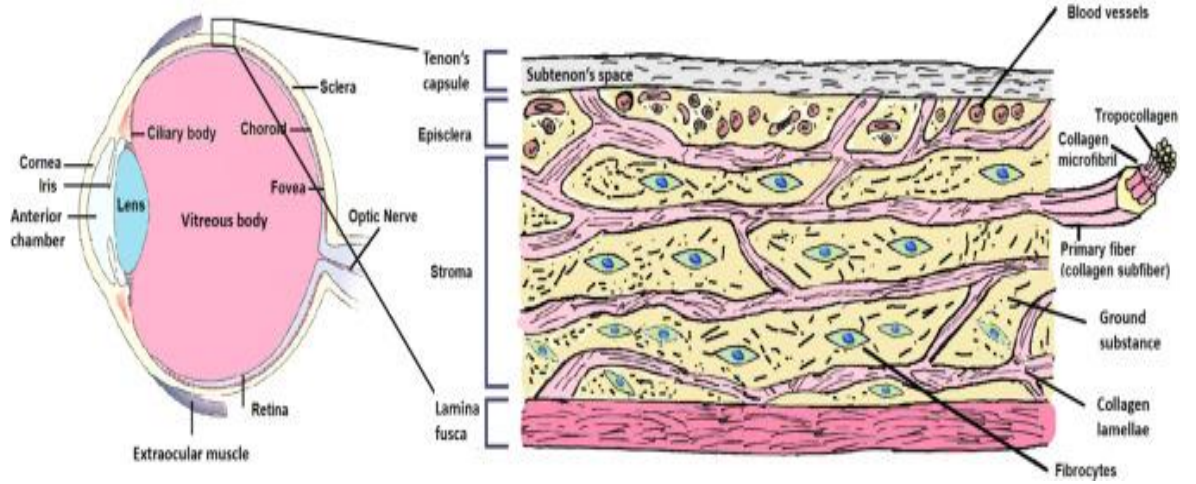
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sklera

Sklera, gözün dış tabakasını oluşturan esnek ve yapısal olarak karmaşık bir bağ dokusudur. Yunanca “skleros” (“sert”) kelimesinden köken alır. Retina ve koroid için sağlam bir alt tabaka sağlayarak gözün iç yapılarını korur ve optik aks dışı ışık iletimini engelleyerek görsek fonksiyona katkı sağlar (2). Yüzeyine tutunan ekstraoküler kaslar ile göz küresinin hareketini kolaylaştırırken GİB dengesinin devamlılığına yardımcı olmaktadır. Ancak sklera, göz küresi hareket ettirildiğinde göz içi basıncının dalgalanmaması ve görüşü olumsuz etkilememesi için nispeten sabit koşullar sağlayacak kadar sert olmalıdır. Skleral deformasyon, yalnızca retinanın kendisi nedeniyle değil, aynı zamanda lens iris diyaframının bozulması nedeniyle de görüşü bozar (10).

2.1.1. Sklera Anatomisi

Sklera; göz küresinin dış 5/6’sını kaplayan ve embriyolojik olarak mezodermden köken alan fibröz bir tabakadır. Önde kornea ile kesiştiği sınır limbus olarak isimlendirilir. Globun posteriorunda skleral bağ dokusu, skleraya nazalden yaklaşık 3 mm ve arka kutuptan inferiora doğru 1 mm hizadan giren optik sinirin dural kılıfıyla birleşir. Optik sinirin geçtiği bölgedeki zayıf yapıllı skleraya lamina kribroza denir. Lamina kribrozadan santral retinal arter ve santral retinal ven geçer. Rektus kaslarının insersiyon bölgelerinde ön siliyer arterler, ekvatorun gerisinde vorteks venleri ve optik sinir çevresinde uzun ve kısa siliyer sinir ve damarlar sklerayı delerler (11).



Resim 1: Sklera tabakaları (12)

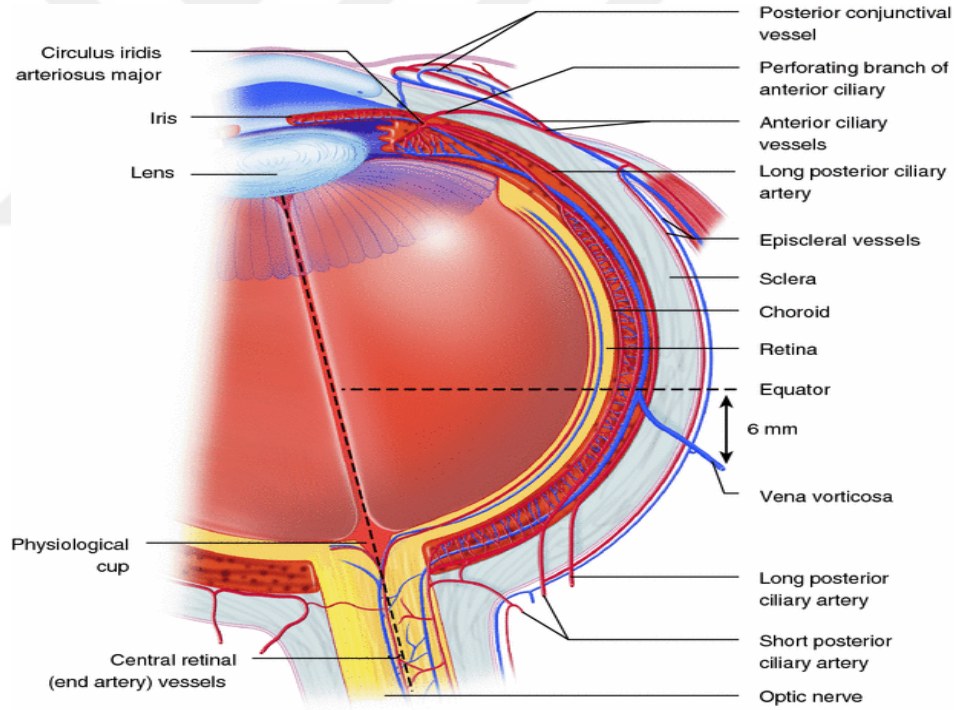
Sklera; episklera, skleral stroma ve lamina fusca olmak üzere üç tabakadan oluşur.

1) Episklera: Skleranın en dış tabakasıdır. Yoğun vasküler bağ dokudan oluşmaktadır. Altta yüzeysel skleral stroma yer alır. Üstte tenon kapsülü ve konjonktiva bulunur. Önde konjonktiva altı dokulara, rektus kas yapışma yerlerine ve tenon kapsülüne sıkı bir bağlantı gösterirken arkadaki bağlantılar zayıftır. Episkleranın en kalın olduğu yer rektus kaslarının yapışma yerleridir. Arkaya gidildikçe episklera incilir (13).

2) Skleral Stroma: Kollajen lifleri, elastin, fibrositler ve çoğunlukla proteoglikanlardan oluşan skleral matriksten oluşur. Skleranın %95'ini oluşturmaktadır. Kollajen lifler korneanın aksine farklı boyutta ve şekilde olup düzensiz yerleşmişlerdir. Lif demetleri kıvrım ve luplar oluşturur. Birçoğu da skleranın iç katları arasında birbirlerinin içine geçerek skleraya sağlamlık kazandırır. Dıştaki kollajen lifler daha kalın, içtekiler daha incedir. Skleral stroma avaskülerdir, episkleral damarlardan beslenir.

3) Lamina Fusca: Skleranın en iç tabakası olup üveal dokunun suprakoroidal ve suprasiliyer lamelleriyle birleşir. Melanositten zengin olması nedeniyle hafif kahverengi görünür. Bu katman koyu renginden dolayı fusca ismini almıştır. Lamina fuskada siliyer sinir ve damarlardan dolayı pek çok yarık izlenir. Bu yarıklardan dışarı çıkan melanositler episklerada koyu noktalar oluştururlar. Bu noktalar çoğunlukla üst episklerada limbustan 3-4 mm geride bulunurlar. Bu kısımdaki kollajen lifler dallara ayrılarak siliyer cismin ve koroidin dış kısmına karışırlar. Skleranın korneaya göre opak ve porselen beyazlığında olması skleral yüksek su içeriği ve kollajen liflerin düzensiz yerleşimi sonucudur (5).

Kollajenin yavaş döngüsü nedeniyle metabolik ihtiyacı az olduğu için sklera nispeten damarsızdır. Episkleranın kan desteği rektus kaslarının yapışma yerlerinin önünde ön siliyer arterlerden, arkada ise uzun ve kısa siliyer arterlerden sağlanır. Yedi adet ön siliyer arter; limbusun 1-5 mm gerisinde lateral dallarla birleşirler ve episklere içinde bir anastomoz halkası oluştururlar. Ön episklere arter halkası denilen bu yapı limbus, ön konjonktiva ve ön episklere dokularını besler. Ön episklere arter halkası; limbus arkatlarına, bir adet ön konjonktiva pleksusuna, bir adet yüzeysel episklere pleksusuna ve bir adet derin episklere pleksusuna ayrışır. Limbus arkatları ve ön konjonktiva pleksusu en yüzeysel damar katmanını oluşturur. Yüzeysel episklere pleksusu episkleranın paryetal katmanında bulunur. Limbusta konjonktiva pleksusuyla ve derin episklere pleksusuyla anastomoz yapar. Derin episklere pleksusu, episkleranın visseral katmanında yer alır. Bu katmanın dallarıyla anastomoz yapar. Geriye kalan ön siliyer arter



Resim 2: Sklera damarları (14)

dallarının uzantıları; limbustaki sklerayı delerek siliyer kasta uzun arka siliyer arterlerle buluşurlar ve irisin büyük arter halkasını oluştururlar. Ön episklere arter halkası ile irisin büyük arter halkası, sklerayı delen ön siliyer arter dalları aracılığıyla anastomoz kurarlar.

Sklera venleri; limbus ven halkası ve episklere toplayıcı venlerinden oluşur. Limbus ven halkası; ön konjonktiva venleri ve limbus arkatlarından drene olan kanı toplar ve radyal episklere toplayıcı venlerine drene olurlar. Episklere toplayıcı venleri; ön episklere venleri ve perfore eden sklera venlerindeki kanı toplar. Schlemm kanalından aközü de alan perfore eden sklera venleri arterlerden ayrı geçiş kanallarından geçerler. Siliyer cisim üzerindeki bu kanallar sıklıkla siliyer sınırları de taşırlar. Episklere toplayıcı venleri, sklera boyunca arkaya doğru ilerlerken ön siliyer venleri oluştururlar. Ön siliyer venler, ekvatorun arkasında skleradaki çapraz deliklerden geçen vorteks venleri ile anastomoz yaparlar.

Skleranın lenfatik drenajı 2 ayrı koldan yapılır. Yüzeysel episklere dokusundaki lenf; konjonktiva altındaki boşluktan drene olur. Çünkü episklere ve sklerada lenfatik kanallar bulunmaz. Sklera ve derin episklere dokularının lenfi ise orbita ve juguler lenf yollarından derin servikal lenf düğümlerine drene olur.

Skleranın innervasyonu; oldukça zengin bir sinir ağı ile sağlanır. Arka siliyer sınırlar optik sinir çevresinde sklerayı delerler. Çok sayıda kısa arka siliyer sinir skleranın arka kısmını, iki adet uzun arka siliyer sinir ise ön kısmını innerve ederler. Uzun arka siliyer sinirlerin dalları kornea, episklere, trabeküler ağ ve Schlemm kanalında sonlanır. Normal gözlerin %12'sinde uzun arka siliyer sinirin bir dalı siliyer cisme girer devamında skleradan dışarı çıkar ve aynı kanaldan geri siliyer cisme döner. Nadir görülen bu anatomik değişikliğe Axenfeld sklera içi sinir lupları denilmektedir. Bu luplar limbusun 4-7 mm gerisinde, rektus kaslarının arasında 1 mm çaplı gözle görülebilen kabarıklıklar oluştururlar. Bunlara genellikle kan damarları ve melanositler eşlik ederler. Bu yoğun mevcut sinir ağı nedeniyle skleranın inflamasyonu durumunda yoğun bir ağrı olur. Ekstraoküler kaslar skleraya tutunduğu için bu ağrı göz hareketleri ile artar (15).

2.2. Sklera Kalınlığı ve Ölçüm Teknikleri

Sklera, göz küresinin dış katmanını oluşturan ve yapısal bütünlüğünü sağlayan fibröz bir dokudur. Skleranın kalınlığı bireyler arasında önemli ölçüde değişiklik göstermektedir ve bu değişim yaş, cinsiyet, refraktif durumlar ve bazı oküler hastalıklar gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak farklılık arz edebilmektedir.

Son yıllarda ÖS-OKT gibi non-invaziv görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşmasıyla birlikte sklera kalınlığının değerlendirilmesi daha hassas bir şekilde yapılabilir hale gelmiştir. ÖS-OKT kullanarak yapılan çalışmalarda 18–40 yaş arası bireylerde ortalama anterior sklera kalınlığı 725 ± 46 μm olarak ölçülmüş ve erkeklerde bu değer anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (16). 10–31 yaş aralığında sağlıklı bireylerle yapılan bir çalışmada ise anterior sklera kalınlığı nazal bölgede ortalama 506 ± 72 μm ve temporal bölgede ortalama 504 ± 93 μm olarak saptanmıştır. Yaşla birlikte sklera kalınlığında artış olduğu ve erkek bireylerde kalınlığın daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Yaş faktörü, sklera kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişken olarak öne çıkmaktadır. Zhang ve arkadaşları, her bir yaş artış yılı için ortalama 2.4 μm 'lik bir kalınlık artışı gözlemişlerdir. Ayrıca erkek bireylerde sklera kalınlığının kadınlara kıyasla daha fazla olduğu bu çalışmada da desteklenmiştir (17).

Bazı oftalmolojik hastalıklar sklera kalınlığında anlamlı değişikliklere yol açabilmektedir. Özellikle santral seröz koryoretinopati (SSKR) ve polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) gibi patolojilerde anterior sklera kalınlığının arttığı gösterilmiştir. Lee ve ark. çalışmasında, SSKR tanılı bireylerde sklera kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0.034$) (18). Keidel ve ark. (2023) daha geniş ölçekli çalışmasında ise, SSKR/PKV grubunda anterior sklera kalınlığı ortalama 403.5 ± 68.6 μm iken, kontrol grubunda bu değer 362.5 ± 62.6 μm olarak ölçülmüş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir ($p = 0.028$) (19).

Refraktif kusurlardan miyopi, sklera kalınlığını etkileyen bir diğer önemli faktördür. Yan ve ark. yaptığı çalışmada, AU artan bireylerde (özellikle yüksek miyoplarda) anterior sklera kalınlığında anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Temporal

sklerada kalınlık $716 \pm 65 \mu\text{m}$ olarak saptanırken, üst sklerada bu deęer $550 \pm 51 \mu\text{m}$ 'ye dūřmüřtür (20). Bu da, aksiyel uzamayla birlikte sklerada yerel zayıflama meydana geldiđini dūřündürmektedir.

Keratokonus gibi ektatik korneal hastalıklarda da sklera kalınlığında belirgin değişimler rapor edilmiştir. 2023 yılında yayımlanan bir çalışmada, keratokonuslu gözlerde anterior sklera kalınlığı genel olarak sağlıklı bireylerle benzer olmakla birlikte, inferior ve süperior bölgeler arasında belirgin asimetrielerin gözlemlendiği ve bu asimetrinin subklinik keratokonus olgularında daha belirgin hale geldiği bildirilmiştir (21). Ayrıca cinsiyete göre analizlerde, erkek bireylerde sklera kalınlığının daha fazla olduğu tekrar teyit edilmiştir.

Tüm bu bulgular sklera kalınlığında sadece bireysel anatomik farklılıklar olmadığını; yař, cinsiyet ve göz hastalıkları gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle skleral kalınlığın şekillendiğini göstermektedir. Bu nedenle sklera kalınlığının ölçülmesinin, sadece yapısal bilgi sağlamaktan öte, bazı hastalıkların erken tanı ve takibinde de değerli bir parametre olarak kullanılabilecek potansiyele sahip olduğunu dūřünüyoruz.

Sklera kalınlığını değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Literatürdeki mevcut teknikler; ultrasonik biyometri (UBM), ultrasonik pakimetri, ÖS-OKT, T-1 ağırlıklı 2-D manyetik rezonans (MR), 3-D micro-MR ile ölçüm ve enükleasyon uygulanmış gözde histomorfometrik ölçümdür (16). Klinik pratikte en yaygın kullanılan ÖS-OKT'dir. OKT, geniş bant aralığına sahip ışık kullanarak arka segmentin invaziv olmayan bir şekilde görüntülemesini sağlar. 1994 yılından beri ÖS-OKT ağırlıklı olarak kullanılırken öncesinde ön segmenti değerlendirmek için UBM ön planda kullanılmakta idi (22). ÖS-OKT'nin görüntü elde etme hızı saniyede 4000 kare iken UBM'nin görüntü elde etme hızı saniyede 8 karedir ve ÖS-OKT'den çok daha yavaştır. Ayrıca ÖS-OKT'lerin aksiyel çözünürlükleri ($1-5 \mu\text{m}$), UBM'nin sunduğundan ($35-70 \mu\text{m}$) ok daha yüksektir. Teknik üstünlükleri sayesinde ÖS-OKT'nin geliştirilmesiyle birlikte, ön segment daha efektif ve daha derinlemesine değerlendirilebilir hale gelmiştir (23).

2.3. İntravitreal Enjeksiyon Uygulanan Yaygın Retina Hastalıkları

İVE'ler retina hastalığı yönetiminde devrim yaratmış ve potansiyel olarak görmeyi tehdit edici retinal hastalıklarda prognozun önemli ölçüde iyileştirilmesini sağlamıştır (6). En sık karşılaştığımız hastalıklar diyabetik retinopati (DRP), YBMD ve RVT'dir.

2.3.1. Diyabetik Retinopati

DRP, hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında görülebilen, retinada mikrovasküler yapıların hiperglisemiye bağlı hasarı sonucu gelişen progresif, potansiyel olarak körlükle sonuçlanabilen bir mikroanjyopatidir. Global ölçekte diyabetli bireylerin %35'inde herhangi bir evrede DRP, %10'unda ise görme tehdidi oluşturan DMÖ veya proliferatif diyabetik retinopati (PDRP) gelişmektedir. Genellikle asemptomatik başlayıp ilerledikçe ciddi görme kaybına neden olabilen DRP, klinik olarak iki ana evrede sınıflandırılır: Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve PDRP (24).

DRP'de temel patofizyolojik mekanizma, uzun süreli hipergliseminin neden olduğu retinal mikrovasküler hasardır. Endotel hücre disfonksiyonu, perisit kaybı, bazal membran kalınlaşması, kapiller oklüzyon ve kan retina bariyerinin bozulması ile karakterizedir. Kapiller tıkanıklık ve hipoksiye yanıt olarak VEGF düzeyleri artar ve bu da neovaskülarizasyon, damar geçirgenliğinde artış ve ödem gelişimine neden olur (25).

2.3.1.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NPDR, DRP'nin erken evresidir. NPDR döneminde mikroanevrizmalar (genellikle ilk görülen bulgu), nokta ve leke tarzında hemorajiler, venöz boncuklanma, intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) ve sert eksüdalar izlenir (25). OKT, retina kalınlığındaki artışı ve DMÖ'nün varlığını saptamada temel görüntüleme yöntemidir (26). Ayrıca OKT ile iç retinal katmanlardaki hiperreflektif odaklar ve subretinal sıvı gibi inflamasyonu gösteren bulgular da izlenebilir. Fundus floresin anjiyografi (FFA), mikroanevrizma sızıntılarını, nonperfüze alanları ve İRMA'yı göstererek tanıya katkı sağlar (25).

Tedavi yaklaşımı NPDR evresinde öncelikle sistemik glisemik kontrolün sağlanmasıdır. DMÖ saptanırsa, anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) ve steroid enjeksiyonları yapılabilir. İskemi saptandığında lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisi uygulanabilir (26).

2.3.1.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati

PDRP, retinal iskemiye yanıt olarak yeni damar oluşumları (neovaskülarizasyon) ile karakterizedir. Bu yeni damarlar zayıf yapılıdır ve kolayca kanayarak vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (24). FFA'da optik disk (NVD) veya retina yüzeyinde (NVE) sızıntı yapan neovaskülarizasyonlar ve geniş nonperfüzyon alanları izlenebilir (27). Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), invaziv olmayan bir yöntem olarak foveal avasküler zon (FAZ) genişliği, damar yoğunluğu ve neovasküler alanları yüksek çözünürlükle görüntüleyerek tanıda önemli katkı sağlar (28, 29).

PDRP tedavisinde panretinal lazer fotokoagülasyon (PRP), retinal iskemi alanlarını tahrip ederek anormal damar oluşumunu azaltmayı hedefler (26). Özellikle vitreus hemorajisi veya traksiyonel dekolman riskinde, anti-VEGF tedaviler lazerle birlikte veya lazer öncesi uygulanabilir (28). Vitrektomi ise ileri evre PDRP’de hemorajik veya traksiyonel komplikasyonlar geliştiğinde tercih edilen cerrahi yöntemdir (24).

Son yıllarda DRP taramalarında derin öğrenme algoritmaları, fundus fotoğraflarını analiz ederek yüksek sensitivite ve spesifite ile DRP sınıflaması yapabilmektedir (30). Bazı sistemler aynı zamanda OKT görüntülerinden DMÖ tanısı koymakta ve tedavi yanıtını tahmin etmede kullanılmaktadır (31).

2.3.2. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

YBMD, makülada fotoreseptör, retina pigment epiteli (RPE) ve koroid tabakasının dejenerasyonuna yol açan multifaktöriyel bir hastalıktır. Kuru (atrofik) tip, tüm YBMD vakalarının %80–90’ını oluştururken, yaş (eksüdatif/neovasküler) tip %10–20 oranındadır (32, 33) Global olarak yaklaşık 200 milyon kişiyi etkilemektedir ve yaş ilerledikçe özellikle 65 yaş üstünde prevalans hızla yükselir. Özellikle 55 yaş üzerindeki bireylerde, gelişmiş ülkelerde kalıcı görme kaybının başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (32, 34). YBMD'nin prevalansı yaşla birlikte artmakta olup, hem bireysel yaşam kalitesini düşürmekte hem de sağlık sistemleri üzerinde önemli ekonomik yük oluşturmaktadır (35).

Başlıca risk faktörleri arasında ileri yaş, genetik predispozisyon (CFH, ARMS2 gibi gen mutasyonları), sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, obezite, düşük antioksidan düzeyi ve ultraviyole maruziyeti yer alır (33)

YBMD temel olarak iki ana formda sınıflandırılır: kuru (atrofik) ve yaş (eksüdatif veya neovasküler) tip. Kuru YBMD, tüm olguların yaklaşık %85 ila %90’ını oluşturur ve genellikle yavaş ilerler. Bu formda, maküla bölgesinde “druzen” adı verilen sarımsı ekstrasellüler birikintiler görülür. İlerleyen evrelerde, RPE hücrelerinde atrofi meydana

gelir ve buna bağlı olarak görme kalitesinde yavaş ama geri dönüşsüz bir azalma yaşanır (36). Buna karşın, yaş tip YBMD daha az sıklıkta görülmesine rağmen, daha hızlı ilerler ve ciddi görme kaybına yol açabilir. Bu formda, koroidden kaynaklanan anormal yeni damarların yani koroidal neovaskülarizasyonun (KNV) retina altına doğru büyümesi söz konusudur. Bu damarlar sıklıkla sızdırmaya meyilli olup, retina altında sıvı veya kan birikimine yol açar. Bu durum, ani görme kaybı ve metamorfopsi gibi semptomlarla klinik olarak kendini gösterir (37).

YBMD'nin erken dönemde tanınması, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak ve görme kaybını en aza indirmek açısından kritik öneme sahiptir. Klinik muayenede fundus oftalmoskopisi ile druzen varlığı ve RPE değişiklikleri değerlendirilebilir. Ancak tanıda en yaygın kullanılan ve etkili görüntüleme yöntemi OKT' dir. OKT, retina tabakalarının kesitsel görüntülerini yüksek çözünürlükle sağlayarak hem kuru hem de yaş tip YBMD'nin tanı ve takibinde altın standart kabul edilir (38). Ayrıca, özellikle yaş formun tanısında, sızıntı yapan damar yapılarının gösterilmesi için FFA ve indosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA) gibi yöntemler de kullanılmaktadır (39). Günümüzde gelişen OKTA teknolojisi sayesinde, kontrast madde gerektirmeden retinal ve koroidal damar yapılarını üç boyutlu olarak görüntülemek de mümkün hale gelmiştir (40).

Tedavi yaklaşımları, hastalığın formuna göre değişiklik gösterir. Kuru YBMD için henüz doğrudan etkili bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Ancak AREDS2 çalışmasına dayanan lutein, zeaksantin, C ve E vitaminleri ile çinko içeren antioksidan takviyeler, ilerleyici formlarda hastalığın dönüşüm hızını azaltabilir (41). Bununla birlikte, son yıllarda özellikle coğrafik atrofi gelişen kuru tip hastalar için geliştirilen yeni ajanlar, örneğin C3 kompleman inhibitörleri olan pegcetacoplan ve avacincaptad pegol, retina hücre hasarını azaltmada ve atrofi alanlarının ilerlemesini yavaşlatmada umut vaat etmektedir (42).

Yaş tip YBMD tedavisinde ise günümüzde birincil seğenek, İV yolla uygulanan anti-VEGF ajanlarıdır. Bu ilaçlar, neovaskülarizasyonu inhibe ederek retina altındaki sıvı birikimini azaltır ve görme keskinliğinde anlamlı iyileşmeler sağlar. Ranibizumab, aflibercept, bevacizumab ve son dönemde kullanılan faricimab ve brolucizumab, bu gruba ait ilaçlardır (38). Ayrıca, ileri olgularda anti-VEGF tedavisine ek olarak fotodinamik terapi veya termal lazer koagülasyon gibi yardımcı yöntemler de uygulanabilir (37).

2.3.3. Retinal Ven Tıkanıklığı

RVT retina venöz sisteminde gelişen tromboz sonucunda ortaya çıkan, yaygın ve görme kaybına yol açabilen önemli bir retinal damar hastalığıdır. DRP ve YBMD'den sonra en sık görülen retina damar patolojisidir. Temel olarak iki ana tipe ayrılır: santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT). SRVT, optik sinir başı seviyesinde santral retinal venin tıkanmasıyla oluşurken; RVDT, genellikle arteriovenöz çaprazlaşma bölgelerinde retinal venin dallarından birinin tıkanmasıyla gelişir. SRVT, iskemik ve non-iskemik olmak üzere ikiye ayrılır; iskemik tipte görme kaybı daha şiddetlidir ve komplikasyon riski daha yüksektir (43).

RVDT, SRVT'den daha sık görülmektedir ancak büyük ölçekli toplum temelli çalışmalarda özellikle insidansa yönelik veriler oldukça sınırlıdır. Song ve ark. gerçekleştirdiği bir meta-analizde, RVDT ve SRVT'nin prevalans ve insidansına ilişkin veriler değerlendirilmiştir. Bu çalışma, prevalans verilerini içeren 17 çalışmayı (4'ü 6001–10.000 katılımcı ve 3'ü 10.000'in üzerinde katılımcıya sahip) ve insidans verisi sunan 6 çalışmayı (tamamı 4000'in altında katılımcıya sahip, 5 ila 15 yıl arası takip sürelerine sahip) kapsamaktadır. Genel olarak, 30 ila 89 yaş aralığındaki bireylerde herhangi bir RVT'nin prevalansı %0.77, RVDT'nin %0.64 ve SRVT'nin %0.13 olarak tahmin edilmiştir (44).

RVT'nin gelişiminde yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, glokom ve sigara kullanımı gibi birçok sistemik ve oküler risk faktörü rol oynamaktadır (43, 45). Özellikle ileri yaş, hipertansiyon ve ateroskleroz en belirgin risklerdendir. Genç yaş grubunda (<40 yaş) ise hiperhomosisteinemi, protrombotik durumlar ve inflamatuvar hastalıklar daha ön plandadır. Ayrıca RVT geçiren bireylerde ilerleyen dönemde miyokard enfarktüsü ve inme gibi sistemik vasküler olayların riski de artmaktadır (46). Akdeniz tipi diyet, omega-3 yağ asitleri ve anti-inflamatuvar gıdaların RVT riskini azaltabileceği yönünde güçlü epidemiyolojik bulgular vardır (45).

Hastalar sıklıkla ani, tek taraflı, ağrısız görme kaybı ya da bulanık görme şikâyetiyle başvururlar. SRVT'de görme kaybı daha belirgindir. Fundus muayenesinde retina boyunca alev tarzı hemorajiler, dilate ve tortüöz ven yapıları, yumuşak eksüdalar, disk ödemi ve maküler ödem izlenebilir. RVDT'de bu bulgular ilgili damar dağılımı alanında sınırlıdır. İskemik tipte afferent pupiller defekt ve ileri düzeyde görme kaybı da mevcut olabilir (47).

Tanı koymada ilk adım, fundus biyomikroskopisi ve direkt oftalmoskopidir. Bununla birlikte ileri görüntüleme yöntemleri daha ayrıntılı tanı ve izlem imkânı sunar. OKT, özellikle maküla ödeminin varlığını ve tedaviye yanıtı değerlendirmede altın standarttır. FFA, retina kapiller perfüzyonunu değerlendirerek iskemik alanları ve neovaskülarizasyonu tespit eder. OKTA, retinal damar yapısının non-invaziv bir şekilde değerlendirilmesine imkân tanır ve özellikle son yıllarda önemli hale gelmiştir (48).

Sistemik değerlendirme kapsamında, kan şekeri, lipid profili, kan basıncı ölçümü, hiperkoagülabilité testleri ve kardiyak değerlendirmeler de mutlaka yapılmalıdır (45).

RVT'nin en sık görülen komplikasyonu maküla ödemi olup, özellikle görme kaybının başlıca nedenidir. RVDT olgularında yıllık %5–15 oranında, SRVT'de ise daha yüksek oranlarda görülür [14]. Retinal neovaskülarizasyon, özellikle iskemik formlarda ortaya çıkmakta ve vitreus hemorajisi veya neovasküler glokom gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Üç yıl içinde RVDT olgularının yaklaşık %9'unda neovaskülarizasyon geliştiği bildirilmiştir (49).

2.3.4. Diğer İntravitreal Enjeksiyon Endikasyonları

Son yıllarda intravitreal enjeksiyonlar, yalnızca DRP, RVT ve YBMD gibi yaygın endikasyonlarla sınırlı kalmayıp, daha nadir görülen birçok oküler hastalığın tedavisinde de önemli bir rol üstlenmiştir. Bu hastalıklar arasında, özellikle cerrahi müdahale sonrası ya da travmatik nedenlerle gelişen endoftalmi önemli bir yere sahiptir. Bu enfeksiyöz tablo, İV antibiyotik (örneğin vankomisin ve seftazidim) veya antifungal ajanların

(örneğin amfoterisin B veya vorikonazol) vitreus boşluğuna doğrudan uygulanması ile acil müdahale gerektiren bir durumdur (50).

SSKR gibi seröz retinopatilerde, anti-VEGF enjeksiyonu sıvı birikiminin azaltılmasında etkili olabilmektedir (51).

Non-enfeksiyöz posterior üveit olgularında, gelişen maküla ödemeine karşı intravitreal kortikosteroid implantlarının (örneğin deksametazon implantı - Ozurdex®) kullanımı ile uzun süreli inflamasyon kontrolü ve görme fonksiyonlarında iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (52).

PKV, YBMD'ye benzer bir klinik tablo göstermesine karşın farklı patofizyolojik özellikler taşır. Bu hastalığın tedavisinde anti-VEGF ajanların İV uygulanması ile lezyon regresyonu ve görme keskinliğinde anlamlı düzelmeler bildirilmiştir (53).

Yüksek miyopiye bağlı gelişen miyopik KNV ise, retina altı yeni damar oluşumunun görüldüğü nispeten nadir bir durumdur. Bu patolojide de anti-VEGF tedaviler, İV yolla uygulanarak görme keskinliğinde artış ve neovasküler membranda gerileme sağlamaktadır (54).

Ayrıca, akut retinal nekroz gibi viral retinitlerde, özellikle herpes virüs grubu etkenlere karşı sistemik tedaviye ek olarak İV antiviral ajanların (örneğin gansiklovir veya foskarnet) uygulanması, retina nekrozunun sınırlandırılmasında etkili bir strateji olarak literatürde yer almaktadır (55).

2.4. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

Anjiyogenez, vaskülogenez ile daha önceden oluşmuş damarlardan tomurcuklanma ile yeni damar dallarının oluşmasıdır. Anjiyogenez fizyolojik olarak yara iyileşmesi; embriyogenez, menstrüel siklus vb. durumlarda söz konusu iken patolojik anjiyogenez ise başta tümörler olmak üzere kollajen doku hastalıkları, retinopatiler ve

psöriazis gibi hastalıklarda mevcuttur (56). Retinal anjiyogenez embriyo döneminde başlayıp doğum sonrası süreçte devam etmektedir (57).

Anjiyogenez süreci VEGF, plasental büyüme faktörü (PIGF), anjiyopoinetin, platelet kökenli büyüme faktörü-beta (PDGF- β), hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) ve birçok başka sinyal ile düzenlenen kompleks bir yolaktır. Düşük oksijen seviyesi HIF-1'in indüklenmesine neden olur, HIF-1 VEGF dahil olmak üzere birçok proteinin transkripsiyonunu düzenlemektedir. Artan VEGF patolojik bir anjiyogenezis sürecini başlatır. Ayrıca VEGF, vasküler hücre adezyon molekülü-1'in ekspresyonu sağlayarak lökosit artışı ile inflamatuvar bir sürecin başlamasına neden olmaktadır. Ek olarak trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonu ve düz kas hücre hiperplazisini de VEGF kontrolü ile düzenlenir (58, 59).

Anjiyogenetik moleküller içinde en önemli molekül 46 kDa homodimer bir glikoprotein olan VEGF'tir. VEGF izoformları A-C-E şeklinde veya VEGF 121, VEGF 145, VEGF 165, VEGF 183, VEGF 189, VEGF 206 gibi aminoasit sayılarına göre sınıflandırılır. En güçlü biyoaktiviteye sahip olan izoform VEGF 165 ve in vivo en sık subtıptir (60, 61). VEGF temel biyolojik aktivitelerini üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörler; VEGF-R1 (flt-1), VEGF- R2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4)'tür. VEGF-R1 ve R2 endotel hücrelerinde yer alırken VEGF-R3 lenfatik damarlar üzerinde bulunmaktadır (61).

DMÖ oluşumunda yüksek VEGF düzeylerinin etkisi ile retina kapiller endotelinin sıkı bağlantılarındaki gevşeme önemli rol oynar. Bunun sonucu olarak, perisit kaybı ile hızlanan damar duvarı değişikliklerinin ve mikroanevrizmaların oluşmaya başlaması ve kapiller duvarda sızıntılarda artış meydana gelir (62). RVT'de de venöz tıkanıklık sonrasında gelişen retinal hipoksi, VEGF'in başlıca indükleyicisidir. Hipoksik uyarı sonucunda artan VEGF düzeyleri, damar geçirgenliğini artırarak maküler ödem gelişimine neden olur. Ayrıca VEGF, anormal damar proliferasyonunu da tetikleyerek neovasküler komplikasyonların (örn. neovasküler glokom) gelişiminde rol oynar (63).

YBMD'nin özellikle neovasküler tipinde, hipoksiye sekonder olarak RPE ve diğer hücrelerden salınan VEGF, KNV'nin gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda bu yeni damarlar, kan retina bariyerinin bütünlüğünü bozup geçirgenlik artışına yol açarak hem intraretinal hem de subretinal sıvı birikimine neden olur (64, 65).

2.5. Anti-VEGF Ajanlar

Oftalmolojide anti-VEGF molekülünün tedavi amacıyla kullanılmasıyla 2000’li yıllardan itibaren retinal hastalıkların tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. İlk kullanılan molekül olan pegaptanib ile başlayan bu tedavi trendi bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept gibi başka anti-VEGF ajanlarla devam etmiştir (66, 67).

2.5.1. Bevacizumab (Altuzan®)

Bevacizumab VEGF’e spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A’sının tüm izoformlarını inhibe eden bir rekombinant insan monoklonal antikordur. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF’in endotel hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını engeller (68). Metastatik kolon kanserlerinde sistemik kullanım için Federal Drug Administration (FDA) onayı bulunsa da oftalmik kullanımı için henüz onay yoktur fakat ülkemizde ve Amerika Birleşik Devletleri gibi birçok ülkede 1,25 mg/0,05 cc doz ile DMÖ, YBMD ve RVT tedavisinde kullanılmaktadır.

Diabetic Retinopathy Clinical Research (DRCR) Network protokolüne göre, intravitreal bevacizumab (İVB) DMÖ’ de kısa dönem görme keskinliği üzerine olumlu etkinlik göstermiştir (69). Yapılan başka bir araştırmada, DMÖ nedeniyle takipli 51 hastaya 1,25 mg bevacizumab uygulanmış ve 6 haftalık izlem sonucunda hastaların %29’unda, 12 haftalık izlemde ise % 26’sında en az 3 sıralık görme artışı elde edilmiştir. Arevola ve ark. çalışmalarında, 1,25 ve 2,50 mg dozlarla İVB uygulamışlardır. Hastaların GK ve santral retina kalınlığı değerlendirilmiştir. Takiplerde, 1. ayda görme derecesinde

artış ve santral retina kalınlığında azalma izlenmiştir ve bu durum 24. ay muayenesine kadar korunmuştur (70).

Bevacizumabı FDA onaylı ranibizumab ile karşılaştıran randomize klinik çalışmalarda, bevacizumabın daha az etkin olmadığı gösterilmiştir (71, 72)

2.5.2. Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab 2006'da FDA onayı alan bir anti-VEGF ajandır. Ranibizumab molekülü, 48-kDa rekombinant insan immünooglobulin monoklonal antikorudur. Bu monoklonal antikor fragmanı VEGF-A'nın tüm alt tiplerine yüksek afinite göstermektedir (73)

Ranibizumab'ın etkinliğini değerlendiren ve sonuçlarıyla neovasküler YBMD tedavisinde onay almasını sağlayan iki önemli randomize klinik çalışma: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) ve Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MARINE) çalışmalarıdır. MARINE çalışması aylık 0.3 mg ranibizumabın, 0.5 mg ranibizumabın ve sahte enjeksiyonun okült ve klasik KNV hastalarındaki etkinliklerini kıyaslamıştır. Aylık 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu olan hastaların %33.8'inde GK'de 15 harf veya üstünde artış olurken kontrol grubundaki hastalarda bu oran %5'tir. GK değişimi açısından 3 grup kıyaslandığında; aylık 0.3 mg ranibizumab grubunda ortalama 6.5 harf, 0.5 mg ranibizumab grubunda ortalama 7.2 harf artışı görülmüşken, kontrol grubunda ortalama 10.4 harf azalma görülmüştür (74)

Ranibizumab for Edema of the Macula in Diyabetes (READ-2) çalışmasında, DMÖ' de 0.5 mg ranibizumab ve fokal/grid LFK etkinlikleri karşılaştırılmıştır. 6 aylık gözlem sonunda ranibizumab tedavisinin lazere göre anlamlı derecede artmış GK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (75).

2.5.3. Aflibercept (Eylea®)

Aflibercept 2011’de FDA onayı alan ve VEGF’e yüksek afinite gösteren bir anti-VEGF ajanıdır. 115 kDa molekül ağırlığına sahip olan aflibercept VEGF-A, VEGF-B ve PlGF’i inhibe eder (58) VEGF’e diğer ajanlara kıyasla daha sıkı bağlanmasından dolayı görece düşük biyolojik seviyelerde daha fazla ve daha uzun süreli etki eder.

Afliberceptin kendisinden önce çıkan anti-VEGF molekülü ile kıyaslayan iki değerli ve benzer tasarıma sahip klinik randomize çalışma mevcuttur. Aflibercept molekülünün etkinlik ve güvenliğini değerlendiren bu çalışmalar VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet YBMD (VIEW) 1 ve VIEW 2’dir. 2419 aktif KNV lezyonu olan YBMD hastası 1:1:1:1 şeklinde 4 gruba randomize edilmiştir. Bu gruplar; 4 haftada bir 0.5 mg aflibercept , 4 haftada bir 2 mg aflibercept, 3 aylık yükleme dozunu takiben 8 haftada bir 2 mg aflibercept ve 4 haftada bir 0.5 mg ranibizumab uygulanan hastalardan şeklinde oluşturulmuştur. Takip süresi 52 hafta olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak her 3 grupta da aflibercept’in ranibizumaba göre daha az etkin olmadığı görülmüştür (76).

2.5.4. Deksametazon İmplant (Ozurdex®)

Oftalmoloji alanında kortikosteroidler, uzun yıllardır vasküler yapılardan sızıntının önlenmesi ve inflamatuvar yanıtın azaltılması amacıyla tercih edilmektedir. Hayvan modellerinde antiproliferatif, antiödematöz, antiinflamatuvar ve anjiyostatik özellikleri ortaya konulan bu ajanlar, daha sonra oküler inflamasyon ve neovaskülarizasyon tedavisinde klinik uygulamaya girmiştir (77).

Kortikosteroidler, fosfolipaz A₂ enzimini inhibe ederek hücre membranı fosfolipitlerinden araşidonik asit oluşumunu engeller. Bu mekanizma sayesinde hem prostaglandin hem de lökotrien sentezi baskılanır. Ayrıca lokal vazokonstriktif etkileri aracılığıyla intersellüler ödemi azaltır, makrofaj aktivitesini sınırlar ve lenfokin üretimini düşürür.

Triamsinolon asetonid ve uzun salınımlı intravitreal steroid formları, DMÖ tedavisinde sık kullanılan ajanlardandır. Yapılan çok sayıda çalışmada olumlu sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte, enjeksiyon ve kortikosteroid kullanımına bağlı çeşitli yan etkiler gelişebilmektedir (78). Deksametazon; triamsinolon asetonidden yaklaşık beş kat daha yüksek potensi olan ve retina toksisitesinin daha düşük olduğu bildirilen bir ajandır. Kısa yarı ömrüne rağmen güçlü bir kortikosteroid olması nedeniyle, etki süresini uzatmak amacıyla uzun salınımlı formu geliştirilmiştir. Bu form, tek kullanımlık intravitreal yolla uygulanan bir implanttır (DEX implant, 0,7 mg; Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, USA).(78).

2.6. Tedavi Rejimleri

Anti-VEGF ajanlar ve intravitreal deksametazon implantı (Ozurdex®), YBMD, DMÖ, RVT'ye bağlı maküla ödemi gibi çeşitli retinal vasküler ve enflamatuvar hastalıkların tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır (38, 79). Anti-VEGF tedavileri (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept gibi), retinal vaskülaritenin anormal artışı ve damar geçirgenliğinin neden olduğu ödemi azaltmayı hedeflerken; Ozurdex®, kortikosteroid etkisiyle özellikle inflamatuvar komponenti baskılayarak ödemi kontrol altına alır (79). Klinik pratikte, bu ajanların uygulanma sıklığını belirlemek amacıyla iki yaygın tedavi rejimi kullanılmaktadır: "Pro re nata" (PRN) ve "Treat and extend" (T&E). PRN protokolünde hastalara bir yükleme dozunun ardından yalnızca hastalık aktivitesi saptandığında enjeksiyon uygulanır; bu yaklaşım tedavi yükünü azaltma amacı taşır ancak sık takip gerektirir (80). Öte yandan T&E rejimi, hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra tedavi aralıklarının hastaya özel olarak uzatıldığı bireyselleştirilmiş bir

yaklaşımıdır ve hasta başına enjeksiyon sayısını azaltırken görme sonuçlarını korumayı hedefler. Her iki rejim de farklı hasta profillerine göre seçilmekte olup, randomize klinik çalışmalar her iki yöntemin de etkin ve güvenli olduğunu göstermektedir (81).

2.7. İntravitreal Enjeksiyon

İVE, oftalmolojik tedavi protokollerinde sık başvuru alan invaziv bir uygulama olup, çeşitli retina ve vitreus hastalıklarının tedavisinde farmakolojik ajanların doğrudan vitreus boşluğuna verilmesini sağlar. Bu yöntem, özellikle YBMD, DRP ve RVT'ye bağlı ödemlerde anti-VEGF ve kortikosteroidlerin uygulanmasında standart tedavi olarak benimsenmiştir (82). Sistemik uygulamalara kıyasla daha yüksek lokal biyoyararlanım ve daha düşük sistemik yan etki profili sunan İVE'ler, minimal invaziv olmalarına karşın endoftalmi, retina dekolmanı ve GİB artışı gibi komplikasyon riskleri nedeniyle aseptik teknikle ve uzmanlık gerektiren koşullarda uygulanmalıdır (83). Son yıllarda geliştirilen uzun etkili implantlar ve uzatılmış etki süreli biyolojik ajanlarla enjeksiyon sıklığının azaltılması, hasta konforu ve tedaviye uyumun artırılması hedeflenmektedir (84).

2.7.1. İntravitreal Enjeksiyon Tarihçesi

İVE uygulamaları, 20. yüzyıl başlarında ortaya çıkmış ve zamanla retinal hastalıkların tedavisinde vazgeçilmez bir yöntem hâline gelmiştir. İlk olarak 1911 yılında Ohm'un retina dekolmanı tedavisinde İV hava enjeksiyonu uygulaması, bu yöntemin klinik kullanımına dair öncül bir girişim olmuştur (85, 86). 1940'larda antibiyotiklerin endoftalmi tedavisinde vitreus boşluğuna uygulanmasıyla terapötik potansiyeli test edilmiş ancak etkinlik ve güvenlik konularındaki belirsizlikler nedeniyle geniş çapta

benimsenmemiştir. Modern İVE uygulamaları ise 1998’de fomivirsenin FDA onayı ile başlamış, 2004’te pegaptanib’in kullanıma girmesiyle özellikle neovasküler tip YBMD’ye yönelik tedavilerde çığır açmıştır (86). Ardından ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept gibi anti-VEGF ajanlarının kullanıma sunulması, enjeksiyonların sayısını küresel ölçekte dramatik bir biçimde artırmıştır.

2.7.2. İntravitreal Enjeksiyon Komplikasyonları

Son yıllarda retina hastalıklarının tedavisinde İVE’ler sıkça kullanılmakta olup, bu tedavi yönteminin yaygınlaşmasıyla birlikte olası komplikasyonlar da daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmiştir. Genellikle güvenli kabul edilen İVE’ler, bazı hafif veya ciddi yan etkilere neden olabilmektedir.

En yaygın yan etkiler genellikle hafif düzeydedir. Subkonjonktival hemorajiler, enjeksiyon bölgesinde irritasyon ve geçici göz kızarıklığı en sık karşılaşılan durumlardandır. Bu semptomlar çoğu zaman kendiliğinden iyileşir ve klinik müdahale gerektirmez. Yapılan çalışmalarda, İV sonrası yan etki oranı %1,9 olarak bildirilmiştir ve bu yan etkilerin %74’ü hafif düzeydedir.

Ancak bazı durumlarda hastalar enjeksiyon sonrası takip ihtiyacı duymaktadır. 73.286 enjeksiyonun incelendiği bir çalışmada, %0.60’ında acil başvuru gerçekleşmiş olup; bulanık görme, uçuşan cisimler (floaters), arka vitreus dekolmanı, kornea abrazyonu, göz ağrısı ve kalıcı hemorajiler en sık şikâyetler arasında yer almıştır (87).

Görme kaybına yol açabilecek ciddi komplikasyonlar ise oldukça nadirdir. Bunlar arasında endoftalmi, vitreus hemorajisi, retinal yırtık veya dekolman, travmatik katarakt ve inflamatuvar yanıtlar yer alır. Bu tür komplikasyonların insidansı enjeksiyon başına %0.01–0.3 arasında değişmektedir. Özellikle endoftalmi gibi durumlar, acil müdahale gerektirir ve kalıcı görme kaybına neden olabilir (87, 88).

İVE sonrası GİB’de geçici yükselmeler olasıdır. Özellikle steroid içerikli enjeksiyonlar sonrasında kalıcı basınç artışları da gözlenmiştir. Bazı vakalarda

antiglokomatöz tedavi ihtiyacı doğmuştur. Travmatik katarakt oluşumu genellikle enjektörün lensle istemsiz teması sonucu meydana gelir. Doğru teknikle uygulandığında bu risk oldukça düşüktür ve insidans %0 ile %0.8 arasında değişmektedir. Vitreoretinal komplikasyonlar arasında vitreus hemorajisi (%0.02–4.5) ve retinal dekolman (%0–0.7) nadir fakat olası durumlardır. PDRP hastalarında anti-VEGF uygulamaları sonrasında “crunch fenomeni” olarak bilinen traksiyonel retina dekolmanı gelişme riski %5.2’ye kadar bildirilmiştir (88).

Steril inflamasyon, retinal vaskülit ve vasküler oklüzyon gibi immün yanıtlar özellikle brolocizumab gibi bazı ajanlarla ilişkili olarak gözlenmiştir. HAWK ve HARRIER çalışmaları, brolocizumab enjeksiyonlarından sonra %3.3 oranında retinal vaskülit ve %2.1 oranında retinal ven tıkanıklığı bildirmiştir (89).

Teknik hata kaynaklı yan etkilerden biri de silikon yağ damlacıklarının vitreus boşluğuna geçmesidir. Bu durum genellikle silikon kaplı enjektörlerin kullanılmasıyla ilişkilidir ve uçuşma şeklinde semptomlara neden olabilir. Bu tür olayların sıklığı %0.03-1.7 arasında değişmektedir (90).

Son olarak, sistemik komplikasyonlar da nadiren rapor edilmiştir. Özellikle bevacizumab gibi anti-VEGF ajanlarının sistemik dolaşıma karışarak hematolojik ve nörolojik yan etkilere yol açabileceği belirtilmiştir. Bu durum, özellikle antikoagülan kullanan bireylerde dikkatle değerlendirilmelidir (91).

2.8. Speküler Mikroskopi

Kornea endotel tabakasının ilk kez görüntülenmesi Vogt tarafından gerçekleştirilmiş, speküler mikroskopinin tanımı ise 1968 yılında Maurice tarafından yapılmıştır. Klinik kullanımda endoteli görüntüleyebilen ilk speküler mikroskopi cihazı ise 1975’te geliştirilmiştir. Günümüzde speküler mikroskopi, kontakt ve nonkontakt olmak üzere iki farklı şekilde uygulanabilmektedir.

Speküler mikroskopi ile değerlendirilebilen başlıca parametreler şunlardır:

1- Sayılan Hücre : Değerlendirme çerçevesinin içinde yer alan hücre sayısı.

2- En küçük hücrenin alanı: Çerçeve içerisindeki hücrelerden en küçüğünün alanı (μm^2).

3- En büyük hücrenin alanı: Çerçeve içerisindeki hücrelerden en büyüğünün alanı (μm^2).

4- Ortalama hücre alanı (OHA): Ortalama büyüklükteki hücrelerin alanı (μm^2).

5- Toplam alan: Çerçeve içerisinde kalan toplam alan (μm^2).

6- Standart sapma (SS): Ortalama hücre alanının standart sapması (μm^2).

7- Varyasyon katsayısı (VK): OHA'nın standart sapmaya oranıdır (%). Normal koşullarda bu değer 0,30'un altında olmalıdır. Hücre boyutlarındaki farklılık "polimegatizm" olarak tanımlanır.

8- Hücre yoğunluğu (HY): mm^2 başına düşen hücre sayısını ifade eder.

9- Hekzagonalite (Hekz) : Hekzagonal şekilli hücrelerin yüzdesi (%). İdeal olarak bu oran %100 olmalıdır.

Endotel hücrelerinin şekil farklılıkları pleomorfizm olarak adlandırılır. Polimegatizm ve pleomorfizm oranlarının yüksek olması, endotel disfonksiyonunun göstergesidir. Bu nedenle, kornea endotel sağlığının değerlendirilmesinde hem hücre sayısı hem de hücre morfolojisi kritik öneme sahiptir. (92).

Yukarıda bahsedilen İVE komplikasyonlarının beraberinde az sayıda çalışma ile uygulanan enjeksiyonun etkisiyle (mekanik ve/veya kimyasal nedenli) skleral kalınlıkta incelme meydana gelip gelmediği de araştırılmıştır. Bu çalışmada öncelikli amacımız enjeksiyon yapılan gözün; enjeksiyon yapılan kadran ve farklı kadranslarda sklera kalınlıklarını ÖS-OKT ile ölçerek hastanın hiç enjeksiyon yapılmamış sağlıklı gözü ve kontrol grubu ile kıyaslayıp herhangi bir değişiklik olup olmadığını tespit etmektir. Ayrıca enjeksiyonların olası diğer etkilerini değerlendirmek için speküler mikroskopi ile de ölçümler aldık.

Literatürde aynı kadranda tekrarlanan İVE'lerin skleral mimari üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar eksiktir. Mevcut çalışmalar ise az sayıda hasta grubuna sahiptir veya kontrol grubu ile kıyas yapılmamıştır. Bu kesitsel ve literatürde mevcut birkaç çalışmaya kıyasla daha yüksek hasta sayılı çalışmamızdan elde edilecek verilerle; yapılan düzenli İVE'lerin öncelikle glob üzerindeki etkilerini sklera ve üst katmanların kalınlıklarını ölçerek değerlendirmeyi planlamaktayız.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta ve Kontrol Gruplarının Planlanması

Tek merkezli, kesitsel çalışmamıza şubat 2025- mayıs 2025 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina hastalıkları biriminde DRP, YBMD ve RVT tanıları ile İVE (bevacizumab, aflibercept, ranibizumab, deksametazon) yapılarak takipli olup klinik muayene kayıtları düzenli tutulan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar dahil edildi. Hastalar ile cinsiyeti ve yaşı uyumlu sağlıklı kontrol grubu seçildi. Hastalar tanılarına (DRP, YBMD, RVT) ve enjeksiyon sayılarına (3 enjeksiyon, 4-9 enjeksiyon, ≥ 10 enjeksiyon) göre sınıflandırıldı. Demografik veriler, ÖS-OKT ve speküler mikroskopi ölçümleri alınarak kıyaslandı.

Çalışma öncesinde Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (11.02.2025 tarihli 2025-20 karar no'lu) (**Bkz. Ek 1**) onay alındı. Çalışma süresince Helsinki deklarasyonu ilkelerine uyuldu.

Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya toplam 100 retina hastası ve 100 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Retina hastaları yalnızca DRP, YBMD ve RVT tanıları ile takipli olanlar olarak belirlendi. Hastalar yalnızca tek gözünden İVE yapılanlar arasından seçildi. Kontrol grubu ise herhangi oküler patolojisi olmayan, sklera ve konjonktiva bütünlüğünü bozacak oküler cerrahi veya travma öyküsü bulunmayan; hastalarla benzer yaş ve cinsiyet dağılımında sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Kontrol grubunun yalnızca sağ göz ölçümleri alındı.

Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 40-90 yaş arası olmak
- DRP, YBMD veya RVT tanıları nedeniyle takipli olmak
- Sferik eş değer (SE) ± 3 diyoptriden büyük olmaması
- AU'nun 21-24 mm arasında olması
- Tek gözden İVE tedavisi almak
- Herhangi bir bağ doku hastalığı ve/veya üveit hastalığına sahip olmamak
- Daha önce filtran glokom cerrahisi, skleral çökertme gibi sklera kalınlığını etkileyebilecek göz içi cerrahi geçirmemiş olmak
- Uzun süreli topikal steroid tedavisi almamış olmak
- Oküler travma geçirmemiş olmak
- Değerlendirmeye uygun kalitede ÖS-OKT görüntülerine sahip olmak

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Herhangi bir endikasyonla geçmişte ve günümüzde İVE tedavisi almamış olmak
- 40-90 yaş arası olmak
- SE'nin ± 3 dioptriden büyük olmaması
- AU'nun 21-24 mm arasında olması

- Herhangi bir bağ doku hastalığı ve/veya üveit hastalığına sahip olmamak
- Daha önce filtran glokom cerrahisi, skleral çökertme gibi sklera kalınlığını etkileyebilecek göz içi cerrahi geçirmemiş olmak
- Uzun süreli topikal steroid tedavisi almamış olmak
- Oküler travma geçirmemiş olmak,
- Değerlendirmeye uygun kalitede ÖS-OKT görüntülerine sahip olmak

Muayene

Hastaların masaüstü otorefraktometre (Topcon TRK-2P, Topcon Medikal Sistemler, Tokyo, Japonya) ile refraksiyon kusurları belirlendi ve Snellen eşeli kullanarak EİDGK saptandı. SE, silindirik gücün yarısının ana sferik güce eklenmesiyle hesaplandı. GİB değerleri ölçüldü. Hastaların ön segment muayenesi yapıldı. Fundus bakısı ise %1'lik Tropikamid (Tropamid, Bilim İlaç, Türkiye) ile pupil dilatasyonu sonrasında 90D asferik lens ile gerçekleştirildi. Ardından hastaların speküler mikroskopi (Shin-Nippon SPM-700, Rexam Co.Ltd, Takamatsu, Japonya) ve Triton Topcon OKT'nin (DRI OKT Triton, Topcon Inc., Tokyo, Japonya) ÖS modülü ile ölçümleri alındı. Yapılan tüm ölçümler 13.00-15.00 arasında gerçekleştirildi.

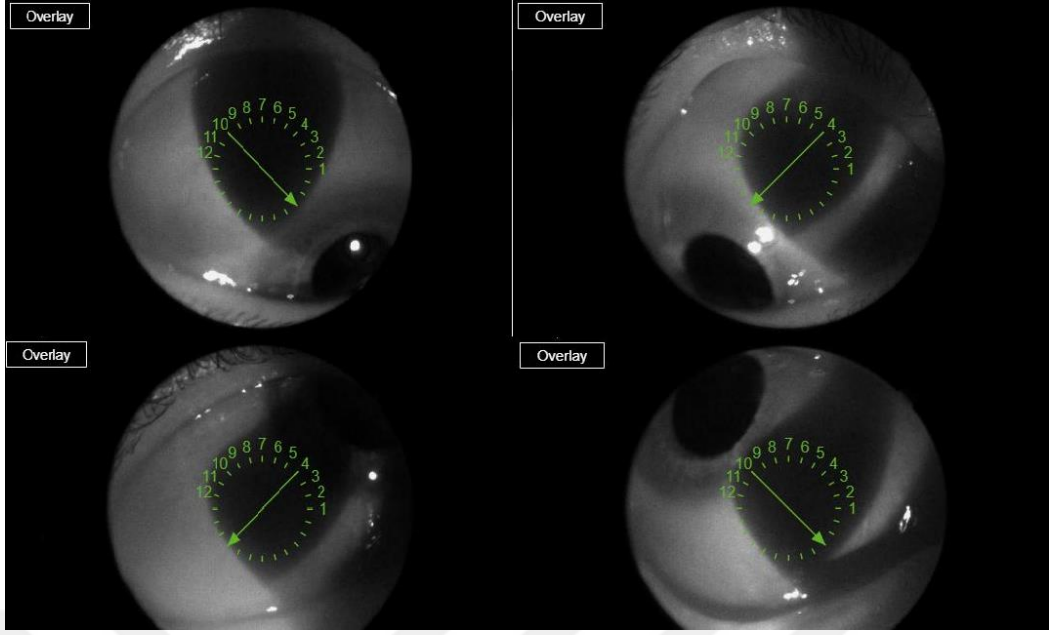
Görüntüleme ve Ölçüm Protokolleri

Aksiyel Uzunluk Ölçümü

Hastaların AU ölçümleri AL-Scan optik biyometri (Nidek Co.Ltd, Japan) ile, cihazın parsiyel koherens interferometri teknolojisinden yararlanılarak alındı.

Sklera Kalınlığı Ölçümü

Sklera kalınlığı ölçümü ön segment uyumlu lens takılarak Swept-Source teknolojisi ile çalışan ÖS-OKT (DRI-OKT Triton, Topcon Inc, Tokyo, Japan) cihazı ile yapıldı. Katılımcıya hedeflenen bölgeyi gösterecek şekilde bakış pozisyonu verilerek (enjeksiyon yapılan göz, diğer göz ve sağlıklı kontrol grubunun sağ gözünde); süperotemporal, süperonazal, inferotemporal ve inferonazal görüntüler alındı (**Resim 3**). Her bir kadranda katılımcının ilgili gözünün fakik veya psödo-fak statüsü dikkate alınarak fakik hastalarda limbustan 4 mm uzaklıkta, psödo-fak hastalarda limbustan 3.5 mm uzaklıkta muhtemel İVE yapılma noktası baz alınarak vertikal hat belirlendi, o hatta manüel olarak konjonktiva, tenon-episklara ve sklera segmente edildi ve kalınlıklar mikron cinsinden ölçüldü (**Resim 4**). Ölçümler aynı gözlemci tarafından yapıldı. 4 farklı kadranda tekrarlanan ölçümler istatistiksel analizlerde kullanılmak amacıyla ayrı olarak kaydedildi.



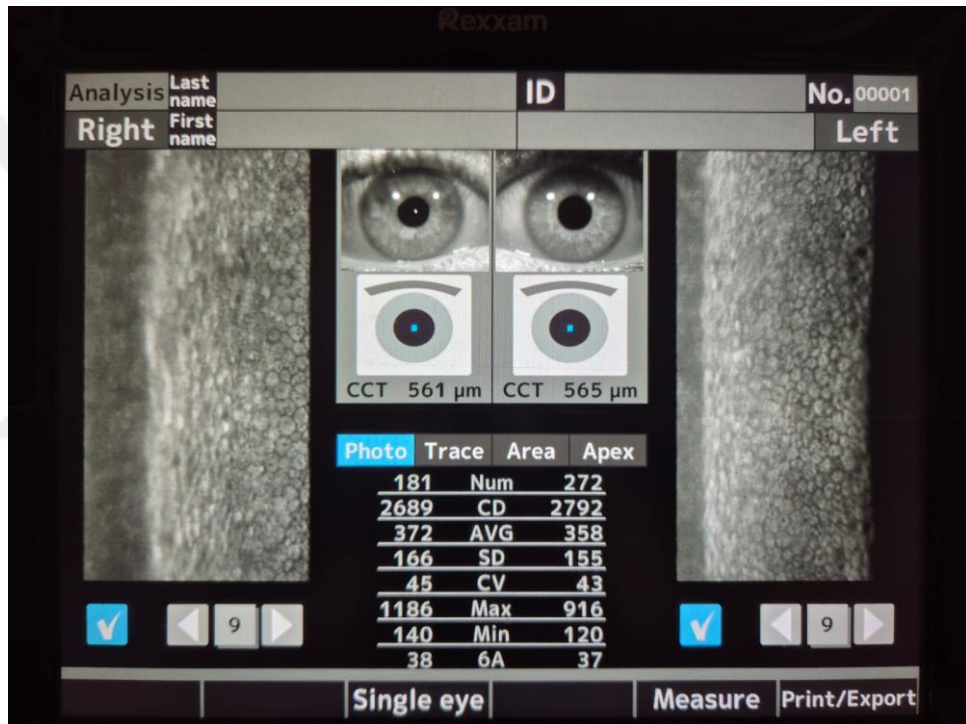
Resim 3: Sağ göz 4 kadrant (süperotemporal, süperonazal, inferotemporal ve inferonazal) ön segment görüntüleri (Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD arşivinden alınmıştır.)



Resim 4: Fakik bir katılımcının ÖS-OKT’de konjonktiva, episklera-tenon ve sklera segmentasyonu (Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD arşivinden alınmıştır.)

Speküler Mikroskobi

Tüm olguların aynı gözlemci tarafından Rexam speküler mikroskopi cihazının otomatik çekim modu kullanılarak ölçümleri alındı. Elde edilen santral kornea kalınlığı (SKK), hücre yoğunluğu (HY), ortalama hücre alanı (OHA), varyasyon katsayısı (VK) ve hegzagonalite (Hekz) değerleri kaydedildi (**Resim 5**).



Resim 5: Rexam speküler mikroskopi ölçümü (Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD arşivinden alınmıştır.)

İntravitreal Enjeksiyon Uygulaması

Tüm enjeksiyonlar proparakain (Alcaine %0.5; Alcon AG, Cenevre, İsviçre) ile topikal anestezi uygulandıktan sonra yapıldı. Göz kapağı ve perioküler yüzey %10 povidon iyot ile dezenfekte edildi ve oftalmik cerrahi örtü ile kapatıldı. Daha sonra, %5 povidon iyot (İosept, Tosel İlaç Sanayi, Türkiye) korneaya, konjonktivaya ve palpebral fornikslere damlatıldı ve dengeli steril tuzlu su solüsyonuyla yıkanmadan önce 3 dakika yerinde bırakıldı. Anti-VEGF veya steroid implant, hastanın fakik veya psödo-fak olması dikkate alınarak psödo-fak hastalarda limbustan 3.5 mm, fakik hastalarda limbustan 4 mm uzaklıktan süperotemporal kadrana yapıldı. Anti-VEGF ajanlar 30 gauge iğne, steroid implant ise kendi enjektörü (22 gauge) kullanılarak enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası ilaç reflüsü veya vitreus sızıntısını önlemek ve subkonjonktival kanamadan kaçınmak için enjeksiyon noktasına hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı ve GİB dijital olarak kontrol edildi. Enjeksiyon sonrası ışık algısı değerlendirildi ve göz daha sonra 4 saat boyunca kapalı pozisyonda tutuldu. Tüm hastalara 1 hafta kullanmak üzere topikal moksifloksasin hidroklorür (Vigamox; Novartis International AG, Basel, İsviçre) damla verildi ve hastalar göz acillerine yönelik semptomlar hakkında bilgilendirildi. Şikayetlerinin olması durumunda polikliniğimize başvurmaları konusunda uyarıldılar. Hastalara enjeksiyon sonrası 1. ay kontrollerinin yapılması amacıyla retina polikliniğine randevu verildi.

Veri Analizi

Veri analizi SPSS 26 program kullanılmıştır. İlk olarak hastaların demografik özelliklerine göre tanımlayıcı istatistikler verilmiş olup enjeksiyon yapılan göz gruplarında ise tanı türü, enjeksiyon yapılan göz ve enjeksiyon sayısına göre dağılım verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu ile cinsiyetine ilişkin oranlar ki-kare analiz yöntemi ile karşılaştırılmış ve yaşa göre ise bağımsız gruplar t testi yöntemi kullanılmıştır. Göz gruplarına göre tüm ölçüm parametrik yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Parametrik yöntemler için gerekli olan normallik varsayımı için çarpıklık değerleri ± 2 arasında

olması gerekir (93). Bu bağlamda tüm ölçümlere ilişkin bu değerler ± 2 aralığında olup normal dağılım göstermiştir (**Bkz. Ek 2**). Göz gruplarına, tanı türleri ve enjeksiyon sayısına göre tüm ölçümlerin karşılaştırılmasında ANOVA yöntemi kullanılmış ve anlamlı farklılık durumunda ise farkın kaynağı için LSD çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. Karşılaştırılan tüm kategorik değişkenler için veri sayısı ($N > 25$) olup yeterli düzeydedir.

Enjeksiyon sayısı ile süperotemporal sklere ve süperotemporal episklere-tenon ölçümleri arasındaki ilişki için Pearson korelasyon yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde tüm ölçümler normal dağılmalıdır (94). Korelasyon katsayısı yani (r) 0.40'tan küçükse iki değişken arasında zayıf düzeyde bir ilişki vardır (95). Son olarak enjeksiyon sayısının süperotemporal episklere-tenon ölçümüne olan etkisinde basit doğrusal regresyon yöntemi kullanılmıştır. İstatiksel karşılaştırmalarda $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi incelenmiştir.

4.BULGULAR

Tablo 1: Tüm Grupta Katılımcıların Demografik Özelliklerine Göre Tanımlayıcı İstatistik Tablosu

Değişken	Grup	f(%)
Cinsiyet	Erkek	106(53)
	Kadın	94(47)
Değişken	Min-Maks	Ort±ss
Yaş	48-89	69.89±8.48

Tüm katılımcıların (hasta ve kontrol) %53'ü erkek, %47'si kadındır. Yaşları 48 ile 89 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 69.89±8.48 olarak saptanmıştır.

Tablo 2: Gözüne Enjeksiyon Yapılan Hastaların Tanı Türü, Enjeksiyon Yapılan Göz ve Enjeksiyon Sayısına Göre Tanımlayıcı İstatistik Tablosu

Değişken	Grup	f(%)
Tanı	DRP	24(24)
	RVT	28(28)
	YBMD	48(48)
Enjeksiyon yapılan göz	Sol	49(49)
	Sağ	51(51)
Enjeksiyon sayısı	3	28(28)
	4-9 arası	40(40)
	10 ve üzeri	32(32)
Değişken	Min-Maks	Ort±ss
Enjeksiyon sayısı	3-20	7.73±4.87

DRP: Diyabetik Retinopati, RVT: Retinal Ven Tıkanıklığı, YBMD: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Gözüne enjeksiyon yapılan hastaların tanılarına göre dağılımı; DRP (%24), RVT (%28) ve YBMD (%48) şeklindedir. Hastaların %49'una enjeksiyon sol gözüne ve %51'ine ise enjeksiyon sağ göze uygulanmıştır. Gözüne enjeksiyon yapılan hastaların enjeksiyon sayısına göre dağılım 3 enjeksiyon yapılan (%28), 4-9 arası (%40) ve 10 ve üzeri (%32) şeklindedir. Gözüne enjeksiyon yapılan hastaların enjeksiyon sayıları 3 ile 20 arasında değişmekte olup ortalama enjeksiyon sayısı 7.73±4.87 olarak saptanmıştır.

Tablo 3: Hastaların Grupları ile Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Hasta	Kontrol	p1
		f(%)	f(%)	
Cinsiyet	Erkek	54(54)	52(52)	0.854
	Kadın	46(46)	48(48)	
Değişken		Ort±ss	Ort±ss	p2
Yaş		69.83±8.54	69.96±8.45	0.914

p1: Ki-kare anlamlılık değeri; p2: Bağımsız gruplar t testi anlamlılık değeri

Hasta grubundakilerin %54'ü erkek, %46'sı kadındır. Kontrol grubundakilerin ise %52'si erkek, %48'i kadındır. Hasta ve kontrol grupları ile cinsiyete ilişkin oranlar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.854$, $p>0.05$). Hasta grubundakilerin yaş ortalaması 69.83 ± 8.54 , kontrol grubundakilerin yaş ortalaması ise 69.96 ± 8.45 olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.914$, $p>0.05$).

Tablo 4: Göz Grupları Arasında SE, AU, GİB, Fakik Statü Değerlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	Enjeksiyon yapılan göz ¹	Karşı Göz ²	Kontrol Göz ³	F	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		
SE	0.51±0.5	0.29±1.38	0.16±1.44	2.267	0,105
AU(mm)	23.10±0.70	23.12±0.7	23.04±0.69	0.303	0.739
GİB(mmHg)	16.23±3.17	16.25±3.52	15.72±3.29	0.814	0.444
Fakik Statü	0.34±0.48	0.27±0.45	0.26±0.44	0.919	0.4

SE: Sferik Ekvivalan, AU: Aksiyel Uzunluk, GİB: Göz İçi Basıncı

F: ANOVA yöntemi istatistik değeri. Fark: Anlamlı çıkan ANOVA yöntemi için farkın hangi gruplar arasında olduğunu gösteren LSD çoklu karşılaştırma testi karşılaştırma sonucu

SE enjeksiyon yapılan gözlerde 0.51 ± 0.5 , karşı gözlerde 0.29 ± 1.38 ve kontrol gözlerde 0.16 ± 1.44 olarak belirlenmiştir. AU değeri enjeksiyon yapılan gözlerde 23.10 ± 0.70 mm, karşı gözlerde 23.12 ± 0.7 mm ve kontrol gözlerde 23.04 ± 0.69 mm olarak ölçülmüştür. GİB değeri enjeksiyon yapılan gözlerde 16.23 ± 3.17 mmHg, karşı gözlerde 16.25 ± 3.52 mmHg ve kontrol gözlerde 15.72 ± 3.29 mmHg olarak hesaplanmıştır. Fakik statü enjeksiyon yapılan gözlerde 0.34 ± 0.48 , karşı gözlerde 0.27 ± 0.45 ve kontrol gözlerde 0.26 ± 0.44 olarak belirlenmiştir.

Göz gruplarına göre SE ($p=0,105$), AU ($p=0,739$), GİB ($p=0,444$) ve Fakik statü ($p=0,4$) ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 5: Göz Grupları Arasında Speküler Mikroskopi Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	Enjeksiyon yapılan göz ¹	Karşı Göz ²	Kontrol Göz ³	F	P	Fark
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss			
SKK(µm)	503.78±33.54	505.53±32.44	519.47±38.3	6.085	0.003	3>1.2
HY(hücre/mm ²)	2390.94±301.26	2442.67±299.97	2446.87±266.89	1.155	0.316	
OHA(µm ²)	417±62.19	408.93±57.22	410.82±47.1	0.571	0.566	
VK (%)	42.16±6.08	41.32±5.94	42.58±6.86	1.035	0.357	
Hekz (%)	39.97±11.05	42.07±10.97	39.37±10.29	1.731	0.179	

F:ANOVA yöntemi istatistik değeri. Fark: Anlamli çıkan ANOVA yöntemi için farkın hangi gruplar arasında olduğunu gösteren LSD çoklu karşılaştırma testi karşılaştırma sonucu

Santral kornea kalınlığı (SKK) değeri enjeksiyon yapılan gözlerde 503.78±33.54 µm, karşı gözlerde 505.53±32.44 µm ve kontrol gözlerde 519.47±38.3 µm olarak belirlenmiştir. HY değeri enjeksiyon yapılan gözlerde 2390.94±301.26 hücre/mm² karşı gözlerde 2442.67±299.97 hücre/mm² ve kontrol gözlerde 2446.87±266.89 hücre/mm² olarak ölçülmüştür. OHA değeri enjeksiyon yapılan gözlerde 417±62.19 µm², karşı gözlerde 408.93±57.22 µm² ve kontrol gözlerde 410.82±47.1 µm² olarak hesaplanmıştır. VK değeri enjeksiyon yapılan gözlerde %42.16±6.08, karşı gözlerde %41.32±5.94 ve kontrol gözlerde %42.58±6.86 olarak belirlenmiştir. Hekz değeri enjeksiyon yapılan gözlerde %39.97±11.05, karşı gözlerde %42.07±10.97 ve kontrol gözlerde %39.37±10.29 olarak ölçülmüştür.

Göz gruplarına göre SKK ölçümü arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.003. p<.05). Farkın kaynağı LSD çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelenmiştir. Buna göre kontrol gözlerdeki SKK ölçümleri, enjeksiyon yapılan ve karşı gözlere göre daha yüksektir. Göz gruplarına göre HY (p=0.316), OHA (p=0.566), VK (p=0.357) ve Hekz (p=0.179) ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 6: Göz Grupları Arasında ÖS-OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	Enjeksiyon yapılan göz ¹	Karşı Göz ²	Kontrol Göz ³	Test ist	p	Fark
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss			
Süperotemporal Konj (µm)	61.13±18.16	59.98±20.78	55.09±16.42	2.993	0.052	
Süperotemporal Epi-Ten (µm)	149.07±34.73	148.66±42.42	144.97±27.55	0.406	0.666	
Süperotemporal Skl (µm)	471.01±56.15	486.72±49.89	440.69±58.55	18.108	.000	2>1>3
Süperonazal Konj (µm)	63.35±17.64	57.62±14.14	55.58±14.3	6.806	0.001	1>2>3
Süperonazal Epi-Ten (µm)	149.28±38.86	150.54±37.61	154.69±32.55	0.603	0.548	
Süperonazal Skl (µm)	510.51±54.23	524.55±58.31	475.01±57.29	20.324	.000	1.2>3
İnferotemporal Konj (µm)	71.8±15.7	72.14±16.46	69.61±15.64	0.742	0.477	
İnferotemporal Epi-Ten (µm)	148.99±35.93	153.8±39.45	147.27±26.45	0.969	0.381	
İnferotemporal Skl (µm)	529.71±49.28	523.29±60.61	490.88±47.92	15.476	.000	1.2>3
İnferonazal Konj (µm)	70.03±13.83	68.74±14.75	64.15±14.92	4.536	0.011	1.2>3
İnferonazal Epi-Ten (µm)	151.21±41.47	154.34±47.8	146.79±24.64	0.936	0.393	
İnferonazal Skl (µm)	524.34±45.84	528.57±42.06	499.77±45.56	12.202	.000	1.2>3

Konj: Konjonktiva, Epi-Ten: Episklara-Tenon, Skl: Sklera

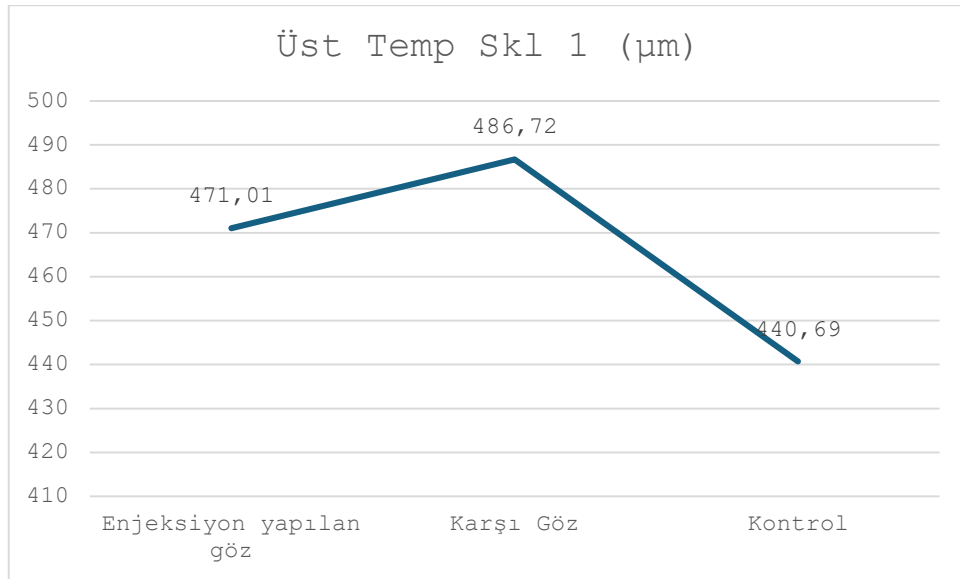
F:ANOVA yöntemi istatistik değeri. Fark: Anlamli çıkan ANOVA yöntemi için farkın hangi gruplar arasında olduğunu gösteren LSD çoklu karşılaştırma testi karşılaştırma sonucu

Süperotemporal konjonktiva kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde 61.13±18.16 µm, karşı gözlerde 59.98±20.78 µm ve kontrol gözlerde 55.09±16.42 µm olarak belirlenmiştir. Süperotemporal episklara-tenon kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde 149.07±34.73 µm, karşı gözlerde 148.66±42.42 µm ve kontrol gözlerde 144.97±27.55 µm'dur. Süperotemporal sklara kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde 471.01±56.15 µm, karşı gözlerde 486.72±49.89 µm ve kontrol gözlerde 440.69±58.55 µm olarak ölçülmüştür. Süperonazal konjonktiva kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde 63.35±17.64 µm, karşı gözlerde 57.62±14.14 µm ve kontrol gözlerde 55.58±14.3 µm'dur. Süperonazal episklara-tenon kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde 149.28±38.86 µm, karşı gözlerde 150.54±37.61 µm ve kontrol gözlerde 154.69±32.55 µm olarak belirlenmiştir. Süperonazal sklara kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde 510.51±54.23 µm, karşı gözlerde 524.55±58.31 µm ve kontrol gözlerde 475.01±57.29 µm'dur.

İnferotemporal konjonktiva kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde 71.8±15.7 µm, karşı gözlerde 72.14±16.46 µm ve kontrol gözlerde 69.61±15.64 µm olarak hesaplanmıştır. İnferotemporal episklara-tenon kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde 148.99±35.93 µm, karşı gözlerde 153.8±39.45 µm ve kontrol gözlerde 147.27±26.45 µm olarak belirlenmiştir. İnferotemporal sklara kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde 529.71±49.28 µm, karşı gözlerde 523.29±60.61 µm ve kontrol gözlerde 490.88±47.92 µm'dur. İnferonazal konjonktiva kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde 70.03±13.83 µm, karşı gözlerde 68.74±14.75 µm ve kontrol gözlerde 64.15±14.92 µm olarak ölçülmüştür.

İnferonazal episklere-tenon kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde $151.21 \pm 41.47 \mu\text{m}$, karşı gözlerde $154.34 \pm 47.8 \mu\text{m}$ ve kontrol gözlerde $146.79 \pm 24.64 \mu\text{m}$ 'dur. İnferonazal sklera kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde $524.34 \pm 45.84 \mu\text{m}$ karşı gözlerde $528.57 \pm 42.06 \mu\text{m}$ ve kontrol gözlerde $499.77 \pm 45.56 \mu\text{m}$ olarak hesaplanmıştır.

Göz gruplarına göre süperotemporal sklera ($p=.000$), süperonazal konjonktiva ($p=0.001$), süperonazal sklera ($p=.000$), inferotemporal sklera ($p=.000$), inferonazal konjonktiva ($p=0.011$) ve inferonazal sklera ($p=.000$) ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<.05$). Farkın kaynağı LSD çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelenmiştir. Süperotemporal sklera kalınlığı karşı gözlerde enjeksiyon yapılan gözlere, enjeksiyon yapılan gözlerde ise kontrol gözlere göre daha yüksektir (**Şekil 1**). Süperonazal konjonktiva kalınlığı enjeksiyon yapılan gözlerde, karşı ve kontrol gözlere göre daha yüksektir. Süperonazal sklera, inferotemporal sklera, inferonazal konjonktiva ve inferonazal sklera kalınlıkları enjeksiyon yapılan ve karşı gözlerde kontrol gözlere göre daha yüksektir. Göz gruplarına göre Süperotemporal konjonktiva ($p=0.052$), süperotemporal episklere-tenon ($p=0.666$), süperonazal episklere-tenon ($p=0.548$), inferotemporal konjonktiva ($p=0.477$), inferotemporal episklere-tenon ($p=0.381$) ve inferonazal episklere-tenon ($p=0.393$) kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>.05$).



Şekil 1: Enjeksiyon Yapılan Göz, Karşı Göz ve Kontrol Göz Arasında Süperotemporal Sklera Kalınlığının Karşılaştırılması

Tablo 7. Hastalık Gruplarının Cinsiyet, Enjeksiyon Yapılan Göz ve Ortalama Enjeksiyon Sayılarına Göre Tanımlayıcı İstatistik Tablosu

Değişken	Grup	DRP	RVT	YBMD	p1
		f(%)	f(%)	f(%)	
Cinsiyet	Erkek	13(54.2)	15(53.6)	26(54.2)	0,854
	Kadın	11(45.8)	13(46.4)	22(45.8)	
Enjeksiyon Yapılan Göz	Sol	9(37.5)	13(46.4)	27(56.3)	0,854
	Sağ	15(62.5)	15(53.6)	21(43.8)	
Değişken		Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	p2
Enjeksiyon sayısı		5.83±3.52A	7.21±4.5A.B	8.98±5.36B	0.027

p1: Ki-kare anlamlılık değeri; p2: ANOVA yöntemi anlamlılık değeri; A,B: ANOVA sonucunda anlamlı olan LSD çoklu karşılaştırma yöntemi sonucundaki gruplar arasındaki farkı temsil eder farklı büyük harfler o gruplar arasında anlamlı fark olduğunu belirtir.

DRP grubundaki hastaların %54.2'si erkek, %45.8'i kadındır. DRP grubunda genel yaş ortalaması 65.37 iken kadınların yaş ortalaması 68.27, erkeklerin yaş ortalaması 62.92'dir. RVT grubunda cinsiyet dağılımı %53.6 erkek ve %46.4 kadındır. Yaş ortalaması 71.14 iken kadınlarda ortalama 71.76, erkeklerde ise 70.6'dır. YBMD grubunda ise %54.2 erkek ve %45.8 kadın bulunmaktadır. Yaş ortalaması 71.29'dur. Sırasıyla kadınların ve erkeklerin yaş ortalaması ise 71.18 ve 71.38'dir. Enjeksiyon yapılan göz açısından DRP grubundaki hastaların %37.5'ine sol göz, %62.5'ine sağ gözden enjeksiyon yapılmıştır. RVT grubunda bu oranlar sol göz için %46.4, sağ göz için %53.6; YBMD grubunda ise sol göz için %56.3, sağ göz için %43.8'dir. Hastaların grupları ile cinsiyet ($p=0,854$) ve enjeksiyon yapılan göz ($p=0,854$) değişkenlerine ilişkin oranlar arasında fark yoktur ($p>.05$).

Enjeksiyon sayısı DRP grubunda 5.83 ± 3.52 , RVT grubunda 7.21 ± 4.50 ve YBMD grubunda $8,98\pm 5,36$ 'dır. Hastaların gruplarına göre enjeksiyon sayıları arasında ise anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,027$, $p<.05$). Farkın kaynağına ilişkin yapılan LSD çoklu karşılaştırma testi sonucuna göre YBMD grubundaki hastaların enjeksiyon sayısı DRP grubuna göre daha yüksektir.

Tablo 8. DRP Grubunda Enjeksiyon Yapılan Gözler ile Karşı Gözlerin ÖS-ÖKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	Enjeksiyon yapılan göz	Karşı göz	t	P
	Ort±ss	Ort±ss		
Süperotemporal Konj (µm)	61.21±17.04	63.46±20.76	-0.471	0.642
Süperotemporal Epi-Ten (µm)	164.08±37.02	166.75±55.53	-0.279	0.783
Süperotemporal Skl (µm)	459.67±52.03	481.13±40.8	-1.652	0.112
Süperonazal Konj (µm)	65.25±22.98	57.04±16.01	1.953	0.063
Süperonazal Epi-Ten (µm)	161.75±41.63	158.29±29.89	0.395	0.697
Süperonazal Skl (µm)	500.42±60.85	507.21±57.96	-0.539	0.595
İnferotemporal Konj (µm)	73.88±14.27	69.75±14.39	1.132	0.269
İnferotemporal Epi-Ten (µm)	157.83±35.3	153.88±33.49	0.542	0.593
İnferotemporal Skl (µm)	529.96±53.02	528.79±55.41	0.094	0.926
İnferonazal Konj (µm)	71.88±13.03	74.58±17.45	-0.692	0.496
İnferonazal Epi-Ten (µm)	156.33±33.35	151.54±49.14	0.494	0.626
İnferonazal Skl (µm)	520.04±38.55	524.71±40.46	-0.41	0.686

Konj: Konjunktiva, Epi-Ten: Episklara-Tenon, Skl: Sklara

t: Bağımsız gruplar t testi istatistiği

DRP tanı grubunda süperotemporal konjunktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 61.21±17.04 µm, karşı gözlerde ise 63.46±20.76 olarak belirlenmiştir. Süperotemporal episklara-tenon kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 164.08±37.02 µm, karşı gözlerde ise 166.75±55.53 µm olarak hesaplanmıştır. Süperotemporal sklara kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 459.67±52.03 µm, karşı gözlerde ise 481.13±40.8 µm olarak ölçülmüştür. Süperonazal konjunktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 65.25±22.98 µm, karşı gözlerde ise 57.04±16.01 µm olarak belirlenmiştir. Süperonazal episklara-tenon kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 161.75±41.63 µm, karşı gözlerde ise 158.29±29.89 µm olarak hesaplanmıştır. Süperonazal sklara kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 500.42±60.85 µm, karşı gözlerde ise 507.21±57.96 µm olarak ölçülmüştür. İnferotemporal konjunktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 73.88±14.27 µm, karşı gözlerde ise 69.75±14.39 µm olarak hesaplanmıştır. İnferotemporal episklara-tenon kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 157.83±35.3 µm, karşı gözlerde ise 153.88±33.49 µm olarak belirlenmiştir. İnferotemporal sklara kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 529.96±53.02 µm, karşı gözlerde ise 528.79±55.41 µm olarak ölçülmüştür. İnferonazal konjunktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 71.88±13.03 µm, karşı gözlerde ise 74.58±17.45 µm olarak belirlenmiştir. İnferonazal episklara-tenon kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 156.33±33.35 µm, karşı gözlerde ise 151.54±49.14 µm olarak hesaplanmıştır. İnferonazal sklara kalınlığı, enjeksiyon

yapılan gözlerde 520.04 ± 38.55 μm , karşı gözlerde ise 524.71 ± 40.46 μm olarak ölçülmüştür.

DRP grubundaki hastaların enjeksiyon yapılan gözlerinde karşı gözlere göre süperotemporal konjonktiva ($p=0.642$), süperotemporal episklara-tenon ($p=0.783$), süperotemporal sklara ($p=0.112$), süperonazal konjonktiva ($p=0.063$), süperonazal episklara-tenon ($p=0.697$), süperonazal sklara ($p=0.595$), inferotemporal konjonktiva ($p=0.269$), inferotemporal episklara-tenon ($p=0.593$), inferotemporal sklara ($p=0.926$), inferonazal konjonktiva ($p=0.496$), inferonazal episklara-tenon ($p=0.626$) ve inferonazal sklara kalınlığı ($p=0.686$) ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>.05$).

Tablo 9. RVT Grubunda Enjeksiyon Yapılan Gözler ile Karşı Gözlerin ÖS-OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	Enjeksiyon yapılan göz	Karşı göz	Test ist	P
	Ort±ss	Ort±ss		
Süperotemporal Konj (μm)	63.04±15.11	59.93±18.35	0.993	0.33
Süperotemporal Epi-Ten (μm)	151.43±29	141.11±36.29	1.845	0.076
Süperotemporal Skl (μm)	474.5±58	482±50.11	-0.592	0.558
Süperonazal Konj (μm)	68.04±12.1	61.25±14.43	2.18	0.038
Süperonazal Epi-Ten (μm)	149.82±33.52	145.75±35.64	0.542	0.592
Süperonazal Skl (μm)	515.71±53.84	534.86±48.86	-1.602	0.121
İnferotemporal Konj (μm)	69.21±14.19	74±17.8	-1.157	0.257
İnferotemporal Epi-Ten (μm)	148.46±35.4	149.61±38.02	-0.188	0.852
İnferotemporal Skl (μm)	536.68±46.81	528.79±52.14	0.687	0.498
İnferonazal Konj (μm)	72±13.42	70.18±15.18	0.448	0.657
İnferonazal Epi-Ten (μm)	151.68±36.91	170.39±81.83	-1.198	0.241
İnferonazal Skl (μm)	525.07±55.64	531.11±38.29	-0.552	0.586

Konj: Konjonktiva, Epi-Ten: Episklara-Tenon, Skl: Sklara

t: Bağımsız gruplar t testi istatistiği

RVT grubunda süperotemporal konjonktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 63.04 ± 15.11 μm , karşı gözlerde ise 59.93 ± 18.35 μm olarak belirlenmiştir. Süperotemporal episklara-tenon kalınlığı değeri enjeksiyon yapılan gözlerde 151.43 ± 29 μm , karşı gözlerde ise 141.11 ± 36.29 μm olarak hesaplanmıştır. Süperotemporal sklara kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 474.5 ± 58 μm , karşı gözlerde ise 482 ± 50.11 μm olarak ölçülmüştür. Süperonazal konjonktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 68.04 ± 12.1 μm , karşı gözlerde ise 61.25 ± 14.43 μm olarak belirlenmiştir. Süperonazal episklara-tenon kalınlığı değeri enjeksiyon yapılan gözlerde 149.82 ± 33.52 μm , karşı gözlerde ise 145.75 ± 35.64 μm olarak hesaplanmıştır. Süperonazal sklara kalınlığı,

enjeksiyon yapılan gözlerde $515.71 \pm 53.84 \mu\text{m}$, karşı gözlerde ise $534.86 \pm 48.86 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. İnferotemporal konjonktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde $69.21 \pm 14.19 \mu\text{m}$, karşı gözlerde ise $74 \pm 17.8 \mu\text{m}$ olarak hesaplanmıştır. İnferotemporal episklera-tenon kalınlığı değeri, enjeksiyon yapılan gözlerde $148.46 \pm 35.4 \mu\text{m}$, karşı gözlerde ise $149.61 \pm 38.02 \mu\text{m}$ olarak belirlenmiştir. İnferotemporal sklera kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde $536.68 \pm 46.81 \mu\text{m}$, karşı gözlerde ise $528.79 \pm 52.14 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. İnferonazal konjonktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde $72 \pm 13.42 \mu\text{m}$, karşı gözlerde ise $70.18 \pm 15.18 \mu\text{m}$ olarak belirlenmiştir. İnferonazal episklera-tenon kalınlığı değeri, enjeksiyon yapılan gözlerde $151.68 \pm 36.91 \mu\text{m}$, karşı gözlerde ise $170.39 \pm 81.83 \mu\text{m}$ olarak hesaplanmıştır. İnferonazal sklera kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde $525.07 \pm 55.64 \mu\text{m}$, karşı gözlerde ise $531.11 \pm 38.29 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür.

RVT grubundaki hastaların enjeksiyon yapılan gözlerinde karşı gözlerine göre süperonazal konjonktiva kalınlığı ($p=0.038$) ölçümü arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<.05$). RVT grubunda enjeksiyon yapılan gözlerdeki süperonazal konjonktiva kalınlığı, karşı gözlere göre daha yüksektir. Ancak RVT grubundaki hastaların enjeksiyon yapılan gözlerine göre süperotemporal konjonktiva ($p=0.33$), süperotemporal episklera-tenon ($p=0.76$), süperotemporal sklera ($p=0.56$), süperonazal episklera-tenon ($p=0.59$), süperonazal sklera ($p=0.12$), inferotemporal konjonktiva ($p=0.26$), inferotemporal episklera-tenon ($p=0.85$), inferotemporal sklera ($p=0.50$), inferonazal konjonktiva ($p=0.66$), inferonazal episklera-tenon ($p=0.24$) ve inferonazal sklera ($p=0.59$) kalınlığı ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>.05$).

Tablo 10. YBMD Grubunda Enjeksiyon Yapılan Gözler ile Karşı Gözlerin ÖS-OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	Enjeksiyon	Enjeksiyo	Test ist	P
	yapılan göz	yapılmayan göz		
	Ort±ss	Ort±ss		
Süperotemporal Konj (µm)	59.98±20.44	70.77±102.3	-0.708	0.483
Süperotemporal Epi-Ten (µm)	140.19±34.47	144.02±36.07	-0.839	0.406
Süperotemporal Skl (µm)	474.65±57.43	492.27±54.08	-1.915	0.062
Süperonazal Konj (µm)	59.67±16.85	55.79±12.82	1.536	0.131
Süperonazal Epi-Ten (µm)	142.73±39.54	149.46±42.03	-0.907	0.369
Süperonazal Skl (µm)	512.52±51.42	527.21±62.63	-1.55	0.128
İnferotemporal Konj (µm)	72.27±17.25	72.25±16.8	0.006	0.995
İnferotemporal Epi-Ten (µm)	144.88±36.49	156.21±43.38	-1.823	0.075
İnferotemporal Skl (µm)	525.52±49.33	517.33±67.85	0.83	0.411
İnferonazal Konj (µm)	67.96±14.43	64.98±11.99	1.177	0.245
İnferonazal Epi-Ten (µm)	148.38±47.68	152.63±47.69	-0.742	0.462
İnferonazal Skl (µm)	526.06±43.67	529.02±45.51	-0.443	0.659

Konj: Konjonktiva, **Epi-Ten:** Episklara-Tenon, **Skl:** Sklara
t: Bağımsız gruplar t testi istatistiği

YBMD grubundaki hastaların süperotemporal konjonktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 59.98 ± 20.44 µm, karşı gözlerde ise 70.77 ± 102.3 µm olarak belirlenmiştir. Süperotemporal episklara-tenon kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 140.19 ± 34.47 µm, karşı gözlerde ise 144.02 ± 36.07 µm olarak hesaplanmıştır. Süperotemporal sklara kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 474.65 ± 57.43 µm, karşı gözlerde ise 492.27 ± 54.08 µm olarak ölçülmüştür. Süperonazal konjonktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 59.67 ± 16.85 µm, karşı gözlerde ise 55.79 ± 12.82 µm olarak belirlenmiştir. Süperonazal episklara-tenon kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 142.73 ± 39.54 µm, karşı gözlerde ise 149.46 ± 42.03 µm olarak hesaplanmıştır. Süperonazal sklara kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 512.52 ± 51.42 µm, karşı gözlerde ise 527.21 ± 62.63 µm olarak ölçülmüştür. İnferotemporal konjonktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 72.27 ± 17.25 µm, karşı gözlerde ise 72.25 ± 16.8 µm olarak hesaplanmıştır. İnferotemporal episklara-tenon kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 144.88 ± 36.49 µm, karşı gözlerde ise 156.21 ± 43.38 µm olarak belirlenmiştir. İnferotemporal sklara kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 525.52 ± 49.33 µm, karşı gözlerde ise 517.33 ± 67.85 µm olarak ölçülmüştür. İnferonazal konjonktiva kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 67.96 ± 14.43 µm, karşı gözlerde ise 64.98 ± 11.99 µm olarak belirlenmiştir. İnferonazal episklara-tenon kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde 148.38 ± 47.68 µm, karşı gözlerde ise 152.63 ± 47.69 µm olarak hesaplanmıştır. İnferonazal

sklere kalınlığı, enjeksiyon yapılan gözlerde $526.06 \pm 43.67 \mu\text{m}$, karşı gözlerde ise $529.02 \pm 45.51 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür.

YBMD grubundaki hastaların enjeksiyon yapılan gözlerinde karşı gözlerine göre süperotemporal konjonktiva ($p=0.483$), süpertemporal episklere-tenon ($p=0.406$), süperotemporal sklere ($p=0.062$), süperonazal konjonktiva ($p=0.131$), süperonazal episklere-tenon ($p=0.369$), süperonazal sklere ($p=0.128$), inferotemporal konjonktiva ($p=0.995$), inferotemporal episklere-tenon ($p=0.075$), inferotemporal sklere ($p=0.411$), inferonazal konjonktiva ($p=0.245$), inferonazal episklere-tenon ($p=0.462$) ve inferonazal sklere kalınlığı ($p=0.659$) ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>.05$).

Tablo 11: Enjeksiyon Yapılan Gözde Tanı Türleri Arasında SE, AU, GİB ve Fakik Statü Değerlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	DRP ¹	RVT ²	YBMD ³	F	p	Fark
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss			
SE	0.63±0.49	0.54±0.51	0.44±0.5	1.169	0.315	
AU (mm)	22.96±0.75	22.97±0.71	23.24±0.65	1.976	0.144	
GİB (mmHg)	16.67±3.36	16.89±2.95	15.63±3.14	1.745	0.18	
Fakik Statü	0.54±0.51	0.32±0.48	0.25±0.44	3.165	0.047	1>3

SE: Sferik Ekvivalan, AU: Aksiyel Uzunluk, GİB: Göz İçi Basıncı

F: ANOVA yöntemi istatistik değeri. Fark: Anlamlı çıkan ANOVA yöntemi için farkın hangi gruplar arasında olduğunu gösteren LSD çoklu karşılaştırma testi karşılaştırma sonucu

SE değeri DRP tanısı olan hastalarda 0.63 ± 0.49 , RVT tanısı olanlarda 0.54 ± 0.51 ve YBMD tanısı olanlarda 0.44 ± 0.5 olarak belirlenmiştir. AU değeri DRP grubunda 22.96 ± 0.75 mm, RVT grubunda 22.97 ± 0.71 mm ve YBMD grubunda 23.24 ± 0.65 mm olarak ölçülmüştür. GİB değeri DRP grubunda 16.67 ± 3.36 mmHg, RVT grubunda 16.89 ± 2.95 mmHg ve YBMD grubunda 15.63 ± 3.14 mmHg olarak hesaplanmıştır. Fakik statü DRP grubunda 0.54 ± 0.51 , RVT grubunda 0.32 ± 0.48 ve YBMD grubunda 0.25 ± 0.44 olarak bulunmuştur.

Enjeksiyon yapılan göz grubunda tanı türlerine göre Fakik statü ($p=0.047$) açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<.059$). Farkın kaynağı LSD çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelenmiştir. Buna göre DRP grubunda fakik statü oranı YBMD grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksektir. Enjeksiyon yapılan göz grubunda tanı türlerine göre SE ($p=0.315$), AU ($p=0.144$) ve GİB ($p=0.18$) ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>.05$).

Tablo 12: Enjeksiyon Yapılan Gözde Tanı Türleri Arasında Speküler Mikroskopi Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	DRP ¹	RVT ²	YBMD ³	F	P
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		
SKK(µm)	495.42±31.85	506.21±36.08	506.54±32.84	0.982	0.378
HY(hücre/mm ²)	2295.71±313.98	2383.57±266.72	2442.85±307.65	1.957	0.147
OHA(µm ²)	439.17±64.76	417.89±48.85	405.4±65.85	2.431	0.093
VK (%)	42.79±5.48	42.68±6	41.54±6.46	0.475	0.623
Hekz (%)	38.46±11.07	37.18±13.09	42.35±9.34	2.293	0.106

SKK: Santral Kornea Kalınlığı, HY: Hücre Yoğunluğu, OHA: Ortalama Hücre Alanı, VK: Varyasyon Katsayısı, Hekz:Hekzagonalite
F:ANOVA yöntemi istatistik değeri.

SKK değeri DRP grubunda 495.42±31.85 µm, RVT grubunda 506.21±36.08 µm ve YBMD grubunda 506.54±32.84 µm olarak belirlenmiştir. HY değeri DRP grubunda 2295.71±313.98 hücre/mm², RVT grubunda 2383.57±266.72 hücre/mm² ve YBMD grubunda 2442.85±307.65 hücre/mm²'dir. OHA değeri DRP grubunda 439.17±64.76 µm², RVT grubunda 417.89±48.85 µm² ve YBMD grubunda 405.4±65.85 µm² olarak ölçülmüştür. VK değeri DRP grubunda %42.79±5.48, RVT grubunda %42.68±6 ve YBMD grubunda %41.54±6.46'dır. Hekz değeri ise DRP grubunda %38.46±11.07, RVT grubunda %37.18±13.09 ve YBMD grubunda %42.35±9.34 olarak hesaplanmıştır.

Enjeksiyon yapılan göz grubunda tanı türlerine göre SKK (p=0.378), HY (p=0.147), OHA (p=0.093), VK (p=0.623) ve Hekz (p=0.106) ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>.05).

Tablo 13: Enjeksiyon Yapılan Gözde Tanı Türleri Arasında ÖS-OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	DRP ¹	RVT ²	YBMD ³	F	p	Fark
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss			
Süperotemporal Konj (µm)	61.21±17.04	63.04±15.11	59.98±20.44	0.247	0.782	
Süperotemporal Epi-Ten (µm)	164.08±37.02	151.43±29	140.19±34.47	4.121	0.019	1>3
Süperotemporal Skl (µm)	459.67±52.03	474.5±58	474.65±57.43	0.64	0.53	
Süperonazal Konj (µm)	65.25±22.98	68.04±12.1	59.67±16.85	2.228	0.113	
Süperonazal Epi-Ten (µm)	161.75±41.63	149.82±33.52	142.73±39.54	1.958	0.147	
Süperonazal Skl (µm)	500.42±60.85	515.71±53.84	512.52±51.42	0.573	0.566	
İnferotemporal Konj (µm)	73.88±14.27	69.21±14.19	72.27±17.26	0.606	0.548	
İnferotemporal Epi-Ten (µm)	157.83±35.3	148.46±35.4	144.88±36.49	1.046	0.355	
İnferotemporal Skl (µm)	529.96±53.02	536.68±46.81	525.52±49.33	0.449	0.64	
İnferonazal Konj (µm)	71.88±13.03	72±13.42	67.96±14.43	1.037	0.359	
İnferonazal Epi-Ten (µm)	156.33±33.35	151.68±36.91	148.38±47.68	0.293	0.747	
İnferonazal Skl (µm)	520.04±38.55	525.07±55.64	526.06±43.67	0.14	0.869	

Konj: Konjonktiva, Epi-Ten: Episklara-Tenon, Skl: Sklera

F:ANOVA yöntemi istatistik değeri. Fark: Anlamlı çıkan ANOVA yöntemi için farkın hangi gruplar arasında olduğunu gösteren LSD çoklu karşılaştırma testi karşılaştırma sonucu

Süperotemporal konjonktiva kalınlığı DRP grubunda 61.21±17.04 µm, RVT grubunda 63.04±15.11 µm ve YBMD grubunda 59.98±20.44 µm olarak belirlenmiştir. Süperotemporal episklara-tenon kalınlığı DRP grubunda 164.08±37.02 µm, RVT grubunda 151.43±29 µm ve YBMD grubunda 140.19±34.47 µm'dur. Süperotemporal sklera kalınlığı DRP grubunda 459.67±52.03 µm, RVT grubunda 474.5±58 µm ve YBMD grubunda 474.65±57.43 µm olarak ölçülmüştür. Süperonazal konjonktiva kalınlığı DRP grubunda 65.25±22.98 µm RVT grubunda 68.04±12.1 µm ve YBMD grubunda 59.67±16.85 µm'dur. Süperonazal episklara-tenon kalınlığı DRP grubunda 161.75±41.63 µm, RVT grubunda 149.82±33.52 µm ve YBMD grubunda 142.73±39.54 µm olarak hesaplanmıştır. Süperonazal sklera kalınlığı DRP grubunda 500.42±60.85 µm, RVT grubunda 515.71±53.84 µm ve YBMD grubunda 512.52±51.42 µm'dur. İnferotemporal konjonktiva kalınlığı DRP grubunda 73.88±14.27 µm, RVT grubunda 69.21±14.19 µm ve YBMD grubunda 72.27±17.26 µm'dur. İnferotemporal episklara-tenon kalınlığı DRP grubunda 157.83±35.3 µm, RVT grubunda 148.46±35.4 µm ve YBMD grubunda 144.88±36.49 µm olarak belirlenmiştir. İnferotemporal sklera kalınlığı DRP grubunda 529.96±53.02 µm, RVT grubunda 536.68±46.81 µm ve YBMD grubunda 525.52±49.33 µm'dur. İnferonazal konjonktiva kalınlığı DRP grubunda 71.88±13.03 µm, RVT

grubunda 72 ± 13.42 μm ve YBMD grubunda 67.96 ± 14.43 μm olarak ölçülmüştür. İnferonazal episklara-tenon kalınlığı DRP grubunda 156.33 ± 33.35 μm , RVT grubunda 151.68 ± 36.91 μm ve YBMD grubunda 148.38 ± 47.68 μm 'dur. İnferonazal sklera kalınlığı ise DRP grubunda 520.04 ± 38.55 μm , RVT grubunda 525.07 ± 55.64 μm ve YBMD grubunda 526.06 ± 43.67 μm olarak hesaplanmıştır.

Enjeksiyon yapılan göz grubunda tanı türlerine göre süperotemporal episklara-tenon kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.019$, $p<.05$). Farkın kaynağı LSD çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelenmiştir. Buna göre süperotemporal episklara-tenon kalınlıkları DRP grubunda, YBMD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ancak enjeksiyon yapılan göz grubunda tanı türlerine göre süperotemporal konjonktiva ($p=0.782$), süperotemporal sklera ($p=0.53$), süperonazal konjonktiva ($p=0.113$), süperonazal episklara-tenon ($p=0.147$), süperonazal sklera ($p=0.566$), inferotemporal konjonktiva ($p=0.548$), inferotemporal episklara-tenon ($p=0.355$), inferotemporal sklera ($p=0.64$), inferonazal konjonktiva ($p=0.359$), inferonazal episklara-tenon ($p=0.747$) ve inferonazal sklera ($p=0.869$) kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>.05$).

Tablo 14: Enjeksiyon Sayısına Göre SE, AU, GİB ve Fakik Statü Değerlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	3	4-9 arası	10 ve üzeri	F	p
	Ort \pm ss	Ort \pm ss	Ort \pm ss		
SE	0.39 \pm 0.5	0.38 \pm 0.47	0.41 \pm 0.5	1.804	0.926
AU (mm)	23.2 \pm 0.68	23.01 \pm 0.72	23.11 \pm 0.7	0.594	0.554
GİB (mmHg)	15.29 \pm 2.87	17 \pm 2.96	16.09 \pm 3.5	2.536	0.084
Fakik Statü	0.32 \pm 0.48	0.33 \pm 0.47	0.38 \pm 0.49	0.125	0.882

SE: Sferik Ekvivalan, AU: Aksiyel Uzunluk, GİB: Göz İçi Basıncı
F:ANOVA yöntemi istatistik değeri.

SE değeri 3 enjeksiyon yapılan gözlerde 0.39 ± 0.5 , 4–9 arası enjeksiyon yapılanlarda 0.38 ± 0.47 ve 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlerde 0.41 ± 0.5 olarak belirlenmiştir. AU değeri 3 enjeksiyon grubunda 23.2 ± 0.68 mm, 4–9 enjeksiyon grubunda 23.01 ± 0.72 mm ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 23.11 ± 0.7 mm olarak ölçülmüştür. GİB değeri 3 enjeksiyon grubunda 15.29 ± 2.87 mmHg, 4–9 enjeksiyon grubunda 17 ± 2.96 mmHg ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 16.09 ± 3.5 mmHg olarak hesaplanmıştır. Fakik statü oranı ise 3 enjeksiyon yapılan gözlerde 0.32 ± 0.48 , 4–9 enjeksiyon grubunda 0.33 ± 0.47 ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 0.38 ± 0.49 olarak belirlenmiştir.

Enjeksiyon sayılarına göre SE (p=0.926), AU (p=0.554), GİB (p=0.084) ve Fakik statü (p=0.882) değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>.05).

Tablo 15: Enjeksiyon Sayısına Göre Speküler Mikroskopi Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	3	4-9 arası	10 ve üzeri	F	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		
SKK(µm)	503.18±36.01	507.65±33.17	499.47±32.26	0.53	0.59
HY(hücre/mm ²)	2441.64±321.6	2405.28±284.77	2328.66±301.91	1.129	0.328
OHA(µm ²)	406.25±79.66	409.1±49.48	436.28±56.37	2.34	0.102
VK (%)	40.79±6.05	41.45±5.84	44.25±6.03	2.997	0.055
Hekz (%)	40.96±11.06	41.5±11.72	37.19±9.95	1.527	0.222

SKK: Santral Kornea Kalınlığı, HY: Hücre Yoğunluğu, OHA: Ortalama Hücre Alanı, VK: Varyasyon Katsayısı, Hekz: Hekzagonalite
F:ANOVA yöntemi istatistik değeri.

SKK değeri 3 enjeksiyon yapılan gözlerde 503.18±36.01 µm, 4-9 enjeksiyon yapılanlarda 507.65±33.17 µm ve 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlerde 499.47±32.26 µm olarak belirlenmiştir. HY değeri 3 enjeksiyon grubunda 2441.64±321.6 hücre/mm², 4-9 enjeksiyon grubunda 2405.28±284.77 hücre/mm² ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 2328.66±301.91 hücre/mm²'dir. OHA değeri 3 enjeksiyon grubunda 406.25±79.66 µm², 4-9 enjeksiyon grubunda 409.1±49.48 µm² ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 436.28±56.37 µm² olarak ölçülmüştür. VK değeri 3 enjeksiyon grubunda %40.79±6.05, 4-9 enjeksiyon grubunda %41.45±5.84 ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda %44.25±6.03'tür. Hekz değeri ise 3 enjeksiyon yapılan gözlerde %40.96±11.06, 4-9 enjeksiyon yapılanlarda %41.5±11.72 ve 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlerde %37.19±9.95 olarak hesaplanmıştır.

Enjeksiyon sayılarına göre SKK (p=0.59), HY (p=0.328), OHA (p=0.102), VK (p=0.055) ve Hekz (p=0.222) ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>.05).

Tablo 16: Enjeksiyon Sayısına Göre ÖS-OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	3 ¹	4-9 arası ²	10 ve üzeri ³	F	P	Fark
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss			
Süperotemporal Konj (µm)	58.71±19.09	65.98±17.29	57.19±17.55	2.499	0.087	
Süperotemporal Epi-Ten (µm)	160.39±33.11	149.95±33.84	138.06±34.85	3.249	0.043	1>3
Süperotemporal Skl (µm)	466.57±36.99	476.75±55.7	467.72±70.03	0.347	0.708	
Süperonazal Konj (µm)	63.32±13.78	65.98±20.66	60.09±16.47	0.988	0.376	
Süperonazal Epi-Ten (µm)	159.93±37.72	153.25±40	135±35.19	3.6	0.031	1.2>3
Süperonazal Skl (µm)	505±55.35	514.03±48.68	510.94±60.81	0.226	0.798	
İnferotemporal Konj (µm)	67.79±11.09	74.6±19.63	71.81±13.08	1.568	0.214	
İnferotemporal Epi-Ten (µm)	158±43.44	148.38±37.02	141.88±25.05	1.53	0.222	
İnferotemporal Skl (µm)	528.18±46.14	529.8±53.69	530.94±47.65	0.023	0.977	
İnferonazal Konj (µm)	67.57±12.55	70.75±15.87	71.28±12.22	0.623	0.539	
İnferonazal Epi-Ten (µm)	160.39±46.57	154.78±42.35	138.72±33.04	2.349	0.101	
İnferonazal Skl (µm)	524.43±45.61	516.78±45.87	533.72±45.68	1.22	0.3	

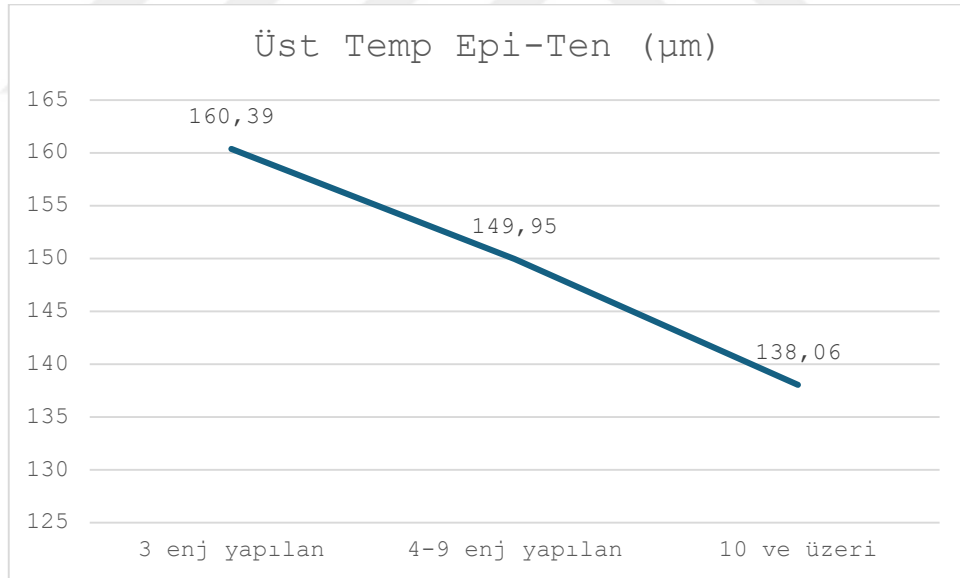
Konj: Konjonktiva, Epi-Ten: Episklera-Tenon, Skl: Sklera

F: ANOVA yöntemi istatistik değeri. Fark: Anlamlı çıkan ANOVA yöntemi için farkın hangi gruplar arasında olduğunu gösteren LSD çoklu karşılaştırma testi karşılaştırma sonucu

Süperotemporal konjonktiva kalınlığı 3 enjeksiyon yapılan gözlerde 58.71±19.09 µm, 4-9 enjeksiyon grubunda 65.98±17.29 µm ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 57.19±17.55 µm olarak belirlenmiştir. Süperotemporal episklera-tenon kalınlığı 3 enjeksiyon grubunda 160.39±33.11 µm, 4-9 enjeksiyon grubunda 149.95±33.84 µm ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 138.06±34.85 µm'dur. Süperotemporal sklera kalınlığı 3 enjeksiyon yapılan gözlerde 466.57±36.99 µm, 4-9 enjeksiyon grubunda 476.75±55.7 µm ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 467.72±70.03 µm olarak ölçülmüştür. Süperonazal konjonktiva kalınlığı 3 enjeksiyon grubunda 63.32±13.78 µm, 4-9 enjeksiyon grubunda 65.98±20.66 µm ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 60.09±16.47 µm'dur. Süperonazal episklera-tenon kalınlığı 3 enjeksiyon grubunda 159.93±37.72 µm, 4-9 enjeksiyon grubunda 153.25±40 µm ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 135±35.19 µm'dur. Süperonazal sklera kalınlığı sırasıyla 505±55.35 µm, 514.03±48.68 µm ve 510.94±60.81 µm olarak ölçülmüştür. İnferotemporal konjonktiva kalınlığı 3 enjeksiyon grubunda 67.79±11.09 µm, 4-9 enjeksiyon grubunda 74.6±19.63 µm ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 71.81±13.08 µm'dur. İnferotemporal episklera-tenon kalınlığı sırasıyla 158±43.44 µm, 148.38±37.02 µm ve 141.88±25.05 µm'dur. İnferotemporal sklera kalınlığı 3 enjeksiyon grubunda 528.18±46.14 µm, 4-9 enjeksiyon grubunda 529.8±53.69 µm ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 530.94±47.65 µm'dur. İnferonazal konjonktiva kalınlığı sırasıyla 67.57±12.55 µm, 70.75±15.87 µm ve 71.28±12.22 µm olarak belirlenmiştir. İnferonazal episklera-tenon kalınlığı 3 enjeksiyon grubunda 160.39±46.57 µm, 4-9 enjeksiyon grubunda 154.78±42.35 µm ve 10 ve üzeri enjeksiyon

grubunda $138.72 \pm 33.04 \mu\text{m}$ 'dur. İnferonazal sklera kalınlığı ise sırasıyla $524.43 \pm 45.61 \mu\text{m}$, $516.78 \pm 45.87 \mu\text{m}$ ve $533.72 \pm 45.68 \mu\text{m}$ olarak hesaplanmıştır.

Enjeksiyon sayılarına göre süperotemporal episklera-tenon ($p=0.043$) ve süperonazal episklera-tenon ($p=0.031$) kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<.05$). Farkın kaynağı LSD çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelenmiştir. Buna göre süperotemporal episklera-tenon kalınlıkları 3 enjeksiyon yapılan gözlerde, 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlerle göre daha yüksektir (**Şekil 2**). Süperonazal episklera-tenon kalınlıkları ise 3 enjeksiyon ve 4-9 enjeksiyon yapılan gözlerde, 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlerle göre daha yüksektir. Enjeksiyon sayılarına göre süperotemporal konjonktiva ($p=0.087$), süperotemporal sklera ($p=0.708$), süperonazal konjonktiva ($p=0.376$), süperonazal sklera ($p=0.798$), inferotemporal konjonktiva ($p=0.214$), inferotemporal episklera-tenon ($p=0.222$), inferotemporal sklera ($p=0.977$), inferonazal konjonktiva ($p=0.539$), inferonazal episklera-tenon ($p=0.101$) ve inferonazal sklera ($p=0.3$) kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>.05$).



Şekil 2: Enjeksiyon Grupları Arasında Süperotemporal Episklera-Tenon Kalınlıklarının Karşılaştırılması

Tablo 17: Enjeksiyon Sayısına Göre Speküler Mikroskopi Fark Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Fark Ölçüm	3 ¹	4-9 arası ²	10 ve üzeri ³	Test ist	P	Fark
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss			
SKK(µm)	-2.43±16.1	2.28±12.18	4.75±25.09	1.183	0.311	
HY(hücre/mm ²)	-5.21±285.68	119.98±518.44	78.75±257.9	0.857	0.428	
OHA(µm ²)	2.36±58.62	-9.05±54.32	-15.97±50.31	0.86	0.426	
VK (%)	0.07±6.81	0.5±6.68	-3.31±6.21	3.366	0.039	3>1,2
Hekz (%)	1.43±11.84	0.2±10.12	5.06±10.6	1.887	0.157	

SKK: Santral Kornea Kalınlığı, HY: Hücre Yoğunluğu, OHA: Ortalama Hücre Alanı, VK: Varyasyon Katsayısı, Hekz:Hekzagonalite

F:ANOVA yöntemi istatistik değeri. Fark: Anlamlı çıkan ANOVA yöntemi için farkın hangi gruplar arasında olduğunu gösteren LSD çoklu karşılaştırma testi karşılaştırma sonucu.

Enjeksiyon yapılmayan gözdeki ölçümlerden enjeksiyon yapılan gözdeki ölçümler çıkarılmış ve fark ölçümleri elde edilmiştir. Fark ölçümlerinin enjeksiyon sayısına göre karşılaştırması tablo 17’de gösterilmiştir.

SKK fark ölçümü 3 enjeksiyon yapılan gözlerde -2.43 ± 16.1 µm, 4–9 enjeksiyon grubunda 2.28 ± 12.18 µm ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 4.75 ± 25.09 µm olarak hesaplanmıştır. HY fark ölçümü 3 enjeksiyon grubunda -5.21 ± 285.68 hücre/mm², 4–9 enjeksiyon grubunda 119.98 ± 518.44 hücre/mm² ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda 78.75 ± 257.9 hücre/mm²’dir. OHA fark ölçümü 3 enjeksiyon yapılan gözlerde 2.36 ± 58.62 µm², 4–9 enjeksiyon grubunda -9.05 ± 54.32 µm² ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda -15.97 ± 50.31 µm² olarak ölçülmüştür. VK fark ölçümü 3 enjeksiyon grubunda %0.07±6.81, 4–9 enjeksiyon grubunda %0.5±6.68 ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda %–3.31±6.21’dir. Hekz fark ölçümü ise 3 enjeksiyon yapılan gözlerde %1.43±11.84, 4–9 enjeksiyon grubunda %0.2±10.12 ve 10 ve üzeri enjeksiyon grubunda %5.06±10.6 olarak belirlenmiştir.

Enjeksiyon sayılarına göre VK fark ölçümü açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.039. p<.05). Farkın kaynağı LSD çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelenmiştir. Buna göre VK fark ölçümü 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlerde, 3 enjeksiyon ile 4–9 enjeksiyon yapılan gözlerle göre daha düşüktür. Enjeksiyon sayılarına göre SKK (p=0.311), HY (p=0.428), OHA (p=0.426) ve Hekz (p=0.157) fark ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>.05).

Tablo 18: Enjeksiyon Sayısı ile Enjeksiyon Kadranındaki Tabaka Kalınlıkları Arasında İlişki Tablosu

Ölçüm	Enjeksiyon Sayısı	
	R	p
Süperotemporal Konj (μm)	-0.096	0.341
Süperotemporal Epi-Ten (μm)	-.301**	0.002
Süperotemporal Skl (μm)	0.002	0.985

Konj: Konjonktiva, Epi-Ten: Episklera-Tenon, Skl: Sklera

Enjeksiyon sayısı artışı ile süperotemporal episklera-tenon ($r=-0.301$, $p=0.002$) kalınlıkları arasında düşük düzeyde negatif ilişki saptanmıştır ($p<.01$). Enjeksiyon sayısı arttıkça, süperotemporal episklera-tenon kalınlığı azalmaktadır. Enjeksiyon sayısı artışı ile süperotemporal konjonktiva ($r=-0.096$, $p=0.341$) ve süperotemporal sklera ($r=0.002$, $p=0.985$) kalınlıkları arasında anlamlı ilişki yoktur ($p>.05$).

Tablo 19: Enjeksiyon Sayısının Süperotemporal Episklera-Tenon Kalınlığına Olan Etkisine İlişkin Regresyon Tablosu

Bağımsız Değişken	B	S.H.	T	p
Sabit	165.663	6.263	26.449	.000
Enjeksiyon sayısı	-2.147	0.686	-3.127	0.002
Model istatistikleri	F=9.78; $p<.01$ R ² =0.091			

S.H.:Standart Hata

Katılımcıların enjeksiyon sayısının süperotemporal episklera-tenon kalınlığına olan etkisini incelemek amacıyla test edilen basit doğrusal regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır (F=9.78; $p<.01$). Model, süperotemporal episklera-tenon kalınlığındaki toplam varyansın %9.1'ini açıklamaktadır (R²=0.091).

Enjeksiyon sayısı süperotemporal episklera-tenon kalınlığını negatif yönde ve anlamlı bir şekilde yordamaktadır (B=-2.147; t=-3.127; $p=0.002$). Enjeksiyon sayısındaki her 1 birimlik artış, süperotemporal episklera-tenon kalınlığında yaklaşık 2.147 μm bir azalmaya karşılık gelmektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda IVE (bevacizumab, aflibercept, ranibizumab, deksametazon) yapılan hastaların enjeksiyon sayısı ve tanılarına göre ÖS-OKT ile sklera kalınlıklarını değerlendirdik. Bunun yanı sıra konjonktiva kalınlığı, episklera-tenon kalınlığı, SKK ve endotel değerleri açısından değişiklikler de incelenmiştir.

Biz çalışmamızda konjonktiva, episklera-tenon ve sklera kalınlık ölçümlerini süperotemporal, süperonazal, inferotemporal ve inferonazal kadranslardan hastanın fakik/psödofoak olma statüsüne göre limbusa 3.5 veya 4 mm mesafeden aldık. Normal katman kalınlıklarını belirlemek için yapılan örnek çalışmalarda farklı etnik ve yaş gruplarında; farklı kadranslardan ve limbusa farklı uzaklıklardan alınan ölçümler mevcuttur.

Read ve ark. 10-31 yaş aralığında %54'ü kadın tamamı Kafkas kökenli olan 111 katılımcı ile yaptıkları çalışmada skleral mahmuz (SM), SM'den 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm uzaklıktan konjonktiva ve sklera kalınlıklarını ölçüp bu ölçümlerin ortalamalarını da almışlardır. Ölçüm için Heidelberg Spectralis OKT'nin (Heidelberg Mühendislik, Dossenheim, Almanya) ön segment görüntüleme modülü kullanılmıştır. Ortalama olarak konjonktiva; temporal kadrana (ortalama kalınlık $249 \pm 59 \mu\text{m}$) kıyasla nazal kadranda (tüm lokasyonlardaki ortalama kalınlık $270 \pm 90 \mu\text{m}$) önemli ölçüde daha kalındı ($p < 0.001$). Konjonktiva, hem temporal (ortalama $218 \pm 55 \mu\text{m}$) hem de nazal kadranslar (ortalama $223 \pm 40 \mu\text{m}$) için minimum kalınlığını SM lokasyonunda (0 mm) gösterdi ancak SM'den uzaklaştığında kalınlıktaki değişim paterni iki kadrans arasında farklılık gösterdi. Temporal kadrans için konjonktiva maksimum kalınlığına 1 mm lokasyonda (ortalama $267 \pm 59 \mu\text{m}$) ulaşırken, nazal kadrans maksimum kalınlığına (ortalama $364 \pm 122 \mu\text{m}$) 4 mm lokasyonda ulaştı. Ön sklera kalınlığı da ölçüm lokasyonuna ve kadrana göre önemli farklılıklar gösterdi (her ikisi de $p < 0.001$) ancak nazal (tüm lokasyonlardaki ortalama kalınlık $506 \pm 72 \mu\text{m}$) ve temporal kadransların ($504 \pm 93 \mu\text{m}$) ortalama kalınlığı önemli ölçüde farklı değildi. Sklera hem temporal ($653 \pm 54 \mu\text{m}$) hem de nazal ($606 \pm 42 \mu\text{m}$) kadranslarda SM bölgesinde en kalındı ve SM'den uzak tüm bölgelerde önemli ölçüde daha inceydi (tüm karşılaştırmalar $p < 0.05$). Nazal kadrans sklera kalınlığının en az, 4 mm

bölgesinde ($446 \pm 66 \mu\text{m}$) olduğu; temporal kadran skleral kalınlığının ise en az 2 mm bölgesinde ($442 \pm 52 \mu\text{m}$) olduğu bulundu. Ayrıca daha genç katılımcılarda skleralar önemli ölçüde daha ince ve konjonktiva kalınlığı önemli ölçüde daha fazla bulunmuştur. Erkeklerde de sklera kalınlığının önemli ölçüde daha fazla olduğu görülmüştür. Refraktif kusurun sklera veya konjonktiva kalınlığıyla anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (17).

Kaya ve ark. 2020'de yaptığı bir çalışmada; yaş ortalaması 31.29 ± 13.43 olan (alt ve üst sınırlar belirtilmemiş) 61'i kadın 105 Türk katılımcı yer almıştır. Yalnızca temporal kadranda; SM'ye 1mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm ve 5 mm uzaklıktan konjonktiva ve sklera kalınlıkları Heidelberg Spectralis OKT'nin (Heidelberg Mühendislik, Dossenheim, Almanya) ön segment görüntüleme modülü ile ölçmüşlerdir. Tüm ölçümler diüurnal varyasyondan kaçınmak için 09.00-11.00 saat aralığında alınmıştır. Elde edilen sonuçlarda; cinsiyetler arası ortalama sklera kalınlığı ve konjonktiva kalınlığında anlamlı fark bulunmamıştır. Sklera kalınlığının yaşla birlikte arttığı, konjonktiva kalınlığının ise yaşla beraber azaldığı bulunmuştur. Yazarlar bu çalışmanın sklera ve konjonktiva kalınlığı ölçümleri açısından Türk popülasyondaki ilk çalışma olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca refraktif kusurlar değerlendirilmemiş ve ölçümler tek kadrandan alınmıştır (96).

Zhang ve ark; 2020'de 711 Çinli katılımcının konjonktiva epiteli, konjonktival stroma ve total kalınlığını cinsiyetler açısından 8 yaş grubu arasında karşılaştırmıştır (<20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 ve >80 yaş). Ölçümler Zeiss Cirrus OKT (Zeiss Cirrus 4000 HD-OKT, Carl Zeiss Meditec AG, Almanya) ile limbusa ortalama 3-5 mm uzaklıktan alınmıştır. Yaş ortalaması 46.5 olan katılımcıların ortalama konjonktiva kalınlığı $240.1 \pm 29.8 \mu\text{m}$ olarak elde edilmiştir. Yaşla beraber konjonktiva kalınlığı anlamlı şekilde azalırken cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmamıştır. (97)

Teeuw ve ark. (2023) 107 katılımcının 4 yaş grubu (18-39 yaş, 40-54 yaş, 55-69 yaş ve ≥ 70 yaş) ve 4 kadranda (temporal, nazal, süperior, inferior) Heidelberg Spectralis OKT'nin (Heidelberg Mühendislik, Dossenheim, Almanya) ön segment görüntüleme modülü ile konjonktiva, episklere ve sklera kalınlıklarını ölçmüşlerdir. Ölçümler süperior ve inferiora limbustan 1 mm geriden; nazal ve temporalde ise 2 mm geriden alınmıştır. Ortalama konjonktiva kalınlığı nazal ve süperior kadranslar ($87 \pm 30 \mu\text{m}$ - $77 \pm 16 \mu\text{m}$; $p < 0.001$) ile süperior ve inferior kadranslar ($77 \pm 16 \mu\text{m}$ - $86 \pm 19 \mu\text{m}$; $p = 0.001$) arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Ortalama episkleral kalınlık süperior ($174 \pm 54 \mu\text{m}$) ve inferior ($141 \pm 43 \mu\text{m}$) kadranslarda, nazal ($83 \pm 38 \mu\text{m}$) ve temporal kadranslara (90 ± 44

μm) kıyasla daha fazla ölçülmüştür. Ortalama sklera kalınlığı inferiorda en fazla iken ($596\pm 64 \mu\text{m}$) bunu nazal ($567\pm 76 \mu\text{m}$), temporal ($516\pm 67 \mu\text{m}$) ve süperior ($467\pm 52 \mu\text{m}$) kadranslar izlemiştir (hepsi $p < 0.001$). Ortalama sklera kalınlığının yaşa bağlı her yıl $0.96 \mu\text{m}$ arttığı görülmüştür. ($0.41-1.47 \mu\text{m}$, $p < 0.001$) (98).

Ebnetter ve ark. çalışmasında; 18-92 yaş aralığında 28'i kadın 53 Kafkas kökenli katılımcının SM'ye 2 mm mesafeden bizim çalışmamızla benzer şekilde süperotemporal, süperonazal, inferotemporal ve inferonazal kadranslarda sklera kalınlığı ölçülmüştür. Heidelberg Spectralis OKT (Heidelberg Mühendislik, Dossenheim, Almanya) ön segment görüntüleme modülü ile elde edilen verilerde ortalama sklera kalınlığı; inferonazal kadranda $571 \mu\text{m}$ (SS $84 \mu\text{m}$), inferotemporal kadranda $511 \mu\text{m}$ (SS $80 \mu\text{m}$), süperotemporal kadranda $475 \mu\text{m}$ (SS $81 \mu\text{m}$) ve süperonazal kadranda $463 \mu\text{m}$ (SS $64 \mu\text{m}$) olarak bulunmuştur. Ayrıca her kadranda artan yaşla beraber sklera kalınlığında da artış olduğu görülmüşken cinsiyetler arası anlamlı fark görülmemiştir (99).

Fernandez-Vigo ve ark; 53 İspanyol ve 60 Kafkas katılımcının temporal ve nazal kadranda SM'den 1 mm, 2 mm ve 3 mm uzaklıkta ön sklera kalınlıklarını ve konjonktiva-tenon kalınlıklarını ölçmüşlerdir. İspanyol ve Kafkaslarda ortalama yaş sırasıyla 38.7 ± 12.3 ve 41.8 ± 11.7 imiş. İspanyol grupta temporal kadranda konjonktiva-tenon kalınlığı, çalışılan üç bölgede ortalama sırasıyla 223.0 ± 68.4 , 215.3 ± 66.4 ve $203.8\pm 67.1 \mu\text{m}$ iken Kafkas grupta sırasıyla 190.8 ± 51.0 , 189.4 ± 53.2 ve $187.4\pm 5.3 \mu\text{m}$ 'dir ($p < 0.001$). İspanyol grupta temporal kadranda Kafkas gruba kıyasla daha büyük sklera kalınlığı değerleri gözlemlendi (sırasıyla; 2 mm'de: $559.8\pm 80.8 \mu\text{m}$, 3 mm'de: $591.6\pm 83.0 \mu\text{m}$ ve 2 mm'de: 520.7 ± 50.1 , 3 mm'de: 558.9 ± 54.7 ; $p \leq 0.022$). Konjonktiva-tenon kalınlığı, 1 mm ve 3 mm'deki sklera kalınlığı değerleri için nazal kadranda hiçbir fark gözlemlenmedi ($p \geq 0.076$) (100).

Buckhurst ve ark. yaptığı çalışmada ise 18-40 yaş arası 46'sı kadın 74 kişinin 48'si İngiliz 23 Güney Asyalıdır. Visante ÖS-OKT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, Kaliforniya) ile SM ve SM'den 6 mm uzağa kadar her mm'de 8 kadranda (süperior, inferior, nazal, temporal, süperotemporal, süperonazal, inferotemporal, inferonazal) sklera kalınlığı ölçülmüştür ve ırklar arası farklılık bulunmamıştır (16).

Read ve ark. (2016) yaptığı başka bir çalışmada ise ön sklera ve konjonktiva kalınlıkları değerlendirilmiştir. Yaş ortalaması 22 ± 2 olan 19 kadın katılımcının Heidelberg Spectralis OKT (Heidelberg Mühendislik, Dossenheim, Almanya) ön

segment görüntüleme modülü ile günün 7 farklı zaman diliminde 2 güne yayılmış şekilde [08:56 (00:15), 12:26 (00:09), 16:13 (00:26), 19:28 (00:12), 22:58 (00:08), 05:33 (00:08), 08:43 (00:14)] ölçümleri alınmıştır. Her katılımcı için sağ göz temporalde SM'den farklı uzaklıklarda 6 noktada (her biri 0.5 mm arayla SM'den 2.5 mm uzaklığa kadar) ön sklera ve konjonktivanın kalınlığı belirlenmiştir. Hem ön sklera hem de konjonktivanın kalınlığında 24 saatlik bir süre boyunca önemli değişimler olduğu bulunmuştur (her ikisi de $p < 0.01$). Sklera ve konjonktiva benzer bir günlük değişim modeli sergilemiştir; öğlene yakın incelleme olduğu ve uyandıktan hemen sonra sabahın erken saatlerinde ise kalınlaşma olduğu gözlemlenmiştir. Günlük kalınlık değişiminin genliği, skleraya ($21 \pm 8 \mu\text{m}$) kıyasla konjonktivada daha büyüktü (ortalama genlik $69 \pm 29 \mu\text{m}$). Konjonktiva en az değişimi SM'de (ortalama genlik $56 \pm 17 \mu\text{m}$) gösterirken, sklera tam tersi en fazla değişimi SM'de ($52 \pm 21 \mu\text{m}$) göstermiştir (101). Yazarlarca bu çalışma diüurnal varyasyonun dikkate alındığı ilk çalışma olarak raporlanmıştır.

Bununla birlikte sklera için kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı değişikliklerin yalnızca uyandıktan hemen sonra sabahın erken saatlerinde, konjonktiva için ise sabahın erken saatlerinde ve gece geç saatlerde yapılan ölçümlerde gözlemlendiği, günün diğer saatlerindeki kalınlık değişikliklerinin ise daha küçük boyutta ve ölçüm tekniğinin tekrarlanabilirliği dahilinde olduğu unutulmamalıdır. Bu durum ön skleral ve konjonktival ölçümler gerektiren birçok klinik ve araştırma uygulamasının; ölçümler normal mesai saatleri içinde toplanırsa bu değişikliklerden önemli ölçüde etkilenme olasılığının düşük olduğunu göstermektedir (101).

Uyandıktan hemen sonra gözlenen ön sklera ve konjonktiva kalınlığındaki artışlar, büyük olasılıkla gece boyunca gözlerin kapalı kalmasında dolayı oküler ortamdaki değişikliklerle ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir. Göz kapağı kapanmasının oküler yüzeye ulaşan oksijen miktarını azalttığı bilinmektedir (102). Duench ve ark. ayrıca uyandıktan hemen sonra bulbar konjonktival kan akışında önemli artışlar olduğunu bildirmiş ve gece boyunca göz kapağının kapanması nedeniyle oküler yüzeydeki oksijen miktarının azalmasının oküler yüzeye daha fazla oksijen sağlamak için konjonktival kan akışında bir artışı uyurabileceğini öne sürmüşlerdir (103). Bu nedenle Read ve ark. hipoksi kaynaklı ön göze giden kan akımındaki artışın, uyandıktan sonra gözlemledikleri doku kalınlığındaki artışların altında yatan neden olduğunu düşünmüşlerdir.

Gece boyunca gözlerin kapatılmasıyla gözyaşı filminde bir dizi değişikliğin meydana geldiği belgelenmiştir. Gözyaşı filmi ozmolaritesinin uyandıktan hemen sonra en düşük seviyede olduğu bildirilmiştir ayrıca gece boyunca göz kapağı kapatılmasıyla gözyaşı filminde inflamatuvar belirteçlerde ve mediatörlerde bir artış meydana geldiğine dair kanıtlar da mevcuttur. Bu da kapalı göz ortamında bir dereceye kadar subklinik inflamasyonla tutarlıdır. Bu bulgular yazarlarca; gözyaşı filmi ozmolaritesindeki değişikliklerin ve/veya inflamatuvar süreçlerin de uyandıktan hemen sonra ön sklera ve konjonktivada gözlenen kalınlaşmaya katkıda bulunmuş olabileceği olasılığını desteklemiştir (104-108).

Çalışmalarda ölçülen katman kalınlığına yönelik yönelik ırk, cinsiyet ve yaşa bağlı birçok değişken ve elde edilen farklı sonuçlar mevcuttur. Örneğin erkeklerde skleranın daha kalın olduğu (16, 17, 109) fakat konjonktiva kalınlığı açısından cinsiyet farkının olmadığı (17, 110-113) çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Yaşla beraber konjonktiva kalınlığında azalma görülürken yazarlarca bu durum; genç yaşta daha yüksek konjonktival goblet hücre yoğunluğu ve konjonktival lenfoid dokudan kaynaklanabilir şeklinde açıklanmıştır. Konjonktiva kalınlığının aksine sklera kalınlığının yaşla beraber anlamlı olarak arttığı (17, 96, 98, 99, 113) çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yaşla beraber olan bu artış; sklera biyomekanik özelliklerini inceleyen Coudrillier ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yaşlı skleralarının kolajen lif dizilimindeki azalma ve matriks sertliğinin artmasıyla açıklanmıştır. Her ne kadar bu çalışma skleranın peripapiller bölgesine odaklanmış olsa da bu durum tüm skleraya da genellenebilir yorumu yapılmıştır (114).

Ayrıca geçmişte farklı ÖS-OKT cihazlarının yanı sıra UBM ile de sklera kalınlığı değerlendirilmiştir. İlk UBM çalışmalarından birinde, Pavlin ve ark. 9 katılımcıda SM'de 940 µm'lik bir skleral kalınlık bildirmiştir (115). Daha yakın tarihli bir çalışmada, 140 sağlıklı hastanın 140 gözünde sklera kalınlığı, temporalde SM'nin 2 ve 3 mm arkasında UBM ile incelenmiştir. Limbustan 2 mm uzaklıktaki ortalama SK 511 µm bulunmuştur (116).

DRP, YBMD ve RVT'nin retina, koroid ve kornea kalınlıkları üzerine etkileri birçok çalışma ile incelenmiştir. Ama literatürde sklera kalınlığı-hastalık ilişkili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmaların birinde Coudrillier ve ark. 46-91 yaş arası 5 diyabetik, 7 diyabetik olmayan kadavra göz örneği üzerinde patolojik incelemeler

yapmışlardır [Çalışmada kadavraların geçmişte DRP nedeniyle herhangi bir oftalmolojik tedavi (İVE, LFK) alıp almadığına yönelik beyan bulunmamaktadır]. Elde ettikleri sonuçlarda; ileri yaş hem diyabetik hem de diyabetik olmayan skleralar için daha büyük bir matris sertliğinin (kalınlık değil) göstergesi olarak bulmuşlardır. Yaş etkilerini yalnızca diyabetik donörler için anlamlıyken diyabetik olmayan donörler için oldukça korelatif şekilde değerlendirmişlerdir. Matris sertliğinin diyabetik donörlerin skleralarında önemli ölçüde daha büyük olduğu görülmüştür. Ayrıca yaşlılık, yalnızca diyabetik örnekler için daha büyük bir lif sertliğini öngörmüştür. Bu çalışma; diyabetik olmayan donörlerde lif sertliğinde yaşa bağlı herhangi bir değişiklik bulmamıştır. Mevcut bulgular, skleranın yaşa bağlı sertleşmesinin diyabetli popülasyonda daha hızlı bir oranda meydana geldiğini ve bunun diyabetle ilişkili intrafibriler çapraz bağların hızlandırılmış birikimine dair mikro yapısal kanıtlarla tutarlı olduğunu ileri sürmektedir (114, 117, 118).

Adıyeye ve ark. 2019'da yaptıkları bir çalışmada yaş ortalaması 62.2 ± 11.6 olan 18'i kadın 32 SRVT hastası ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 35 kontrol grubunun Heidelberg Spectralis OKT (Heidelberg Mühendislik, Dossenheim, Almanya) ön segment modülü ile 4 kadranda (süperior, inferior, nazal, temporal) sklera ve lamina kribroza kalınlıklarını ölçmüşlerdir. Çalışma grubunun etkilenen gözünde her kadranda (inferiora SM'den 2 mm uzaklıktaki ölçüm hariç) karşı göz ve kontrol grubunun sağ gözüne kıyasla sklera kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gözlemlemişlerdir. Yazarlar elde ettikleri verileri; sklera ve lamina kribrozadaki kalınlık artışı RVT'nin patogenezinde rol oynayabilir şeklinde yorumlamışlardır (119).

Yu ve ark. 2024'te yürüttükleri bir çalışmada 34 RVDT hastasının hasta gözü, karşı gözü ve 39 kontrol hastasının sağ gözü üzerinde 4 kadranda (süperior, inferior, nazal, temporal) SM'den 6 mm uzaklıkta Cirrus OS-OKT ile (Zeiss Cirrus HD 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, Kaliforniya) subfoveal koroidal kalınlık ve skleral kalınlık ölçülmüştür. Sonuçlarda 4 kadranda da hasta gözün sklera ve subfoveal koroidal kalınlığı karşı göz ve kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum yazarlarca; skleranın artan kalınlığı ve sertliği; vortex venlerini sıkıştırarak koroidal kan reflüsünde bozulmaya, venöz staza, iskemiye, hipoksiye, VEGF'te artışa, vasküler geçirgenlikte değişikliklere, interstisyel ödeme ve artmış subfoveal koroidal kalınlığa yol açabilir şeklinde açıklanmıştır. Artan skleral kalınlık RVT'nin sonucu değil, etiyolojik faktörlerden biri olarak öngörülmüştür (120).

Biz çalışmamızda enjeksiyon yapılan göz, enjeksiyon yapılmayan karşı göz ve kontrol grubu arasında elde ettiğimiz verilerde enjeksiyon hattımız olan süperotemporal kadranda sklera kalınlığını; karşı gözlerde enjeksiyon yapılan gözlere, enjeksiyon yapılan gözlerde ise kontrol gözlere göre daha yüksek bulduk. Süperonazal sklera, inferotemporal sklera, inferonazal konjonktiva ve inferonazal sklera kalınlıkları enjeksiyon yapılan ve karşı gözlerde kontrol gözlere göre daha yüksek çıktı. Enjeksiyon yapılan göz grubunda ise tanı türlerine göre süperotemporal episklera-tenon kalınlığı açısından anlamlı fark saptadık ($p=0.019$, $p<.05$). Hastaların enjeksiyon yapılan gözleri ve karşı gözleri arasında hastalıklara göre ÖS-OKT verilerini kıyasladığımızda anlamlı bir değişiklik elde etmedik. Süperotemporal episklera-tenon kalınlığı sadece enjeksiyon yapılan gözleri kıyasladığımızda DRP grubunda, YBMD grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıktı. Enjeksiyon gruplarına göre kıyasladığımızda; süperotemporal episklera-tenon kalınlığı 3 enjeksiyon yapılan gözlerde, 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlere göre daha yüksekti. Enjeksiyon sayısı ile süperotemporal episklera-tenon ($r=-0.301$, $p=0.002$) kalınlığı arasında düşük düzeyde negatif ilişki saptadık ($p<.01$). Her 10 enjeksiyonda, süperotemporal episklera-tenon kalınlığında yaklaşık 21.47 μm bir azalma olabileceği görüldü.

Literatürde İVE'nin sklera kalınlığı değişimine etkilerini değerlendiren birkaç çalışma mevcuttur.

Eliaçık ve ark. (2018) tarafından yaş aralığı 56-80 olan (yaş ortalaması 68.6 ± 10.1) 29'u kadın 54 hastanın enjeksiyon yapılan gözü ve karşı gözü üzerinde sklera kalınlığı Visante ÖS-OKT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, Kaliforniya) ile ölçülmüştür. Hastaların hepsi fakik seçilmiş ve enjeksiyonlar bizim çalışmamızda olduğu gibi rutin olarak süperotemporal kadrandan yapılmıştır. Hastalar 12 ay boyunca aylık periyotlarla takip edilmiştir. Hastaların ilk bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve 12 aylık takip sonunda her iki gözde 4 kadranda (süperotemporal, inferotemporal, inferonazal, süperonazal) sklera kalınlıkları limbusa 3.5-4 mm uzaklıktan ayrı zamanlarda 2 farklı araştırmacı tarafından ölçülüp ortalamaları alınmıştır (121). Bizim çalışmamızda ise hastaların enjeksiyon öncesi ölçümleri alınmamıştır.

Mevcut çalışmada tedavi öncesinde enjeksiyon bölgesinde skleral kalınlık 610.5 ± 22.9 μm , diğer gözün aynı kadranda ise 608.17 ± 22.2 μm olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrasında ise enjeksiyon bölgesinde skleral kalınlık 604.8 ± 22.3 μm , diğer gözün

aynı kadranında ise 607.2 ± 19.2 μm olarak ölçülmüştür. Hem enjeksiyon bölgesinde hem de diğer kadranslarda enjeksiyon yapılan göz ve kontrol gözlerinde takip süresi sonunda skleral kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamış. Çalışmada ortalama enjeksiyon sayısı 9.44 ± 0.76 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ortalama enjeksiyon sayısı 7.73 ± 4.87 iken süperotemporal kadran sklera kalınlığı enjeksiyon yapılan gözde hem karşı göze hem de kontrol göze kıyasla anlamlı olarak incedi (sırasıyla; 471.01 ± 56.15 μm , 486.72 ± 49.89 μm , 440.69 ± 58.55 μm $p < 0.05$). Ayrıca enjeksiyon sayısı ile skleral kalınlıktaki değişim arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Biz de enjeksiyon sayısı ile skleral kalınlıktaki değişim arasında anlamlı bir sonuç elde etmedik.

Zinkernagel ve ark. yaş aralığı 61-87 (ortalama 76) olan 35 hasta ile yürüttükleri çalışmada, bir gözünden en az 30 enjeksiyon olan diğer gözünden ise 10 ve altı enjeksiyon olan hastaların SM'den 3 mm uzaklıktan Heidelberg SD ÖS-OKT ile 4 kadran (süperotemporal, inferotemporal, inferonazal, süperonazal) sklera kalınlıklarını ölçmüşlerdir. Tüm enjeksiyonlar inferotemporal kadrandan yapılmıştır. Ölçümler 2 farklı araştırmacı tarafından 3 ölçümün ortalaması hesaplanarak alınmıştır.

Hastalara aflibercept veya ranibizumab uygulanmıştır. Çalışma gözlerine uygulanan enjeksiyon sayısı 30-73 aralığında değişirken ortalaması 42'dir. Diğer gözlerin enjeksiyon sayısı ise 0-9 aralığında değişirken ortalama 1.6'dır. Hastaların 27'si YBMD, 7'si RVT, 1'i ise DMÖ nedeniyle enjeksiyon tedavisi almaktadır. Yazarlar özellikle 19 ve üstü sayıda enjeksiyon olan gözlerde enjeksiyon hattını ve bu hatla uyumlu skleral tünelleri görüntülemişlerdir. Ayrıca bazı hastalarda episkleral kistoid boşluklar gözlemlenmiştir.

30'dan fazla enjeksiyon yapılan çalışma gözlerinde, inferotemporal kadrandaki ortalama sklera kalınlığı 568.4 μm ($SD \pm 66$ μm) ve 10 veya daha az enjeksiyon yapılan diğer gözlerde 590.6 μm ($SD \pm 75$ μm) ölçülmüş ($P = 0.003$). Diğer üç kadrandaki (inferonazal, süperotemporal ve süperonazal) ortalama sklera kalınlığı çalışma gözlerinde 536.6 μm ($SD \pm 100$ μm) ve diğer gözlerde 545.2 μm ($SD \pm 109$ μm) olarak bulunmuş ($P=0.22$). Toplam enjeksiyon sayısı ile inferotemporal kadrandaki sklera kalınlığı değişimi arasında sınırdan bir ilişki bulunmuşlardır ($r = 0.3$. $P = 0.052$).

30 gauge iğne kullanıldığında penetrasyon büyüklüğü 0.05 mm^2 'dir bu da ortalama 42 enjeksiyon sayısı ile, bir enjeksiyon diğerinin hemen yanına yapıldığında

dahi etkilenecek toplam sklera alanının 2.1 mm² olacağı anlamına gelmektedir. Yazarlar bu nedenle, çalışmalarında gözlemlenen skleral değişikliklere yalnızca mekanik faktörlerin yol açmasının olası olmadığını düşünmüşlerdir. Skleradaki bu inceleme için olası hipotezler geliştirmişlerdir. Yazarlarca;

- Enjeksiyon hattında skar oluşumu fibrozise ve kollajen yapının sıkışmasına yol açabilir.

- Anti-VEGF antikorlarının skleral hidrasyon üzerinde doğrudan bir etkisi olabilir. Literatürde, enjeksiyon bölgesinden reflü hakkında çeşitli veriler vardır. Bu reflü, enjeksiyon bölgesindeki sklerada yüksek konsantrasyonda anti-VEGF antikoru bulunmasına neden olabilir. Önceki çalışmalar, skleranın 150 kDa'ya kadar molekül ağırlığına sahip moleküllere geçirgen olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, 48 kDa molekül ağırlığına sahip ranibizumab veya 97 kDa molekül ağırlığına sahip aflibercept, enjeksiyon tüneli yoluyla skleraya difüze olabilir ve skleral damarların geçirgenliğini değiştirerek skleranın dehidratasyonuna neden olabilir ve bu ajanların tekrarlanan enjeksiyonlarından sonra lokalize bir skleral inceleme yol açabilir. Reflü aynı zamanda vitreusun yarada hapsolmesine da neden olabilir; bu bulgu küçük çaplı vitreoretinal cerrahilerde de bildirilmiş olup, sklera yapısında değişikliklere yol açmaktadır.

Ayrıca enjeksiyon sonrası GİB yükselmelerinin de skleral kalınlık üzerine etkisi olabileceğini savunmuşlarsa da 4 kadranda da inceleme bulmadıkları için bunu ek bir faktör olabilir şeklinde değerlendirmişlerdir (9).

Çalışmalarının sınırlılıklarını retrospektif olması ve küçük bir hasta grubunda çalışmış olmaları olarak belirtirlerken elde ettikleri veriler ışığında 30 ve üzeri sayıda enjeksiyon yapılması olası hastalarda kadranda değişikliğinin uygun olacağını düşünmektedirler.

2022'de Wang ve ark. yürüttükleri bir çalışmaya ise yaş ortalaması 73 olan (yaş aralığı 34-94) 49'u kadın 79 hasta dahil etmişlerdir. Bu çalışmada da enjeksiyonlar inferotemporal kadrandan hastanın fakik statüsüne göre limbusa 3.5 veya 4 mm'den yapılmıştır. Hastalara bevacizumab, aflibercept ve ranibizumab uygulanmıştır. Sklera kalınlığı ölçümü SD ÖS-OKT (marka belirtilmemiş) ile yalnızca enjeksiyon yapılan inferotemporal kadranda yapılmıştır. Hastaların 39'u YBMD, 20'si DMÖ, 17'si RVT ve

3'ü diğerk daha az görülen retina hastalıkları nedeniyle takip altındadır. Ortalama enjeksiyon sayısı 16.37 ± 13.1 olarak bulunmuştur.

Elde edilen verilerde; enjeksiyon uygulanan gözlerde ortalama inferotemporal kadran sklera kalınlığı 588 ± 95 μm iken enjeksiyon uygulanmayan gözlerde 618 ± 85 μm bulunmuştur ($P < 0.001$). Bu çalışma bizim çalışmamızda olduğu gibi tanıları ve enjeksiyon sayılarını gruplandırarak bu gruplardaki sklera kalınlığını değerlendiren bilgimiz dahilindeki tek çalışmadır. Hastaları; 3-10 arası (32 kişi), 11-20 arası (24 kişi) ve 20 üzeri (23 kişi) enjeksiyon yapılan şekilde 3 gruba ayırmışlardır.

-11-20 enjeksiyon yapılan gözlerde ortalama sklera kalınlığı 606 ± 90 μm iken enjeksiyon yapılmayan diğerk gözlerinde 636 ± 79 μm ($P = 0.017$);

-3-10 enjeksiyon yapılan gözlerde 585 ± 93 μm iken enjeksiyon yapılmayan diğerk gözlerinde 615 ± 83 μm ($P = 0.042$);

->20 enjeksiyon yapılan gözlerde 573 ± 104 μm iken enjeksiyon yapılmayan diğerk gözlerinde 604 ± 93 μm ($P = 0.041$) olarak bulmuşlardır.

Ayrıca RVT grubunda enjeksiyon yapılan gözlerde enjeksiyon yapılmayan gözlere kıyasla endikasyona göre sınıflandırıldığında sklera kalınlığında anlamlı bir incelmeye bulmuşlardır (sırasıyla 535 ± 94 μm ve 598 ± 101 μm ; $P = 0.001$). RVT hastalarında görülen bu incelmeyin, sklerin deformasyona yatkınlığını artıran doğal patolojik değişikliklerinden kaynaklanıyor olabileceğini (bu fark YBMD ve DMÖ alt gruplarında görülmemiştir) düşünmüşlerdir (122).

Bu çalışmada da yazarlar skleradaki incelmeyi Zinkernagel ve ark. ile benzer hipotezleri öne sürerek açıklamışlardır (skar formasyonu, anti-VEGF reflüsü ve GİB yükselmesi).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da enjeksiyon grupları ve sklera kalınlığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yazarlar bu durumun, süregelen anti-VEGF uygulaması ile oluşan mekanik stres ve GİB yükselmelerinin neden olabileceği skleral sertleşmeyle açıklanabileceğini düşünmektedirler. Çalışmanın kısıtlılıklarını; enjeksiyon öncesi ölçümlerin mevcut olmaması, küçük bir hasta grubu seçilmesi, ölçümlerin aynı araştırmacı tarafından alınması, SE gibi değişkenlerin göz ardı edilmesi

olarak belirtmişlerdir. Yazarlar ayrıca enjeksiyonun hemen ardından yapılacak bir görüntüleme de enjeksiyon hattının daha güvenilir ölçülebileceğini ifade etmişlerdir.

Literatürde bize en yakın planlamaya sahip olan bu çalışmayla çalışmamızı kıyasladığımızda hasta sayısını görece arttırıp, hastaların enjeksiyon yapılmayan diğer gözleri ve kontrol grubunu da dahil ederek daha geniş bir veri grubu elde ettik. Yaş, cinsiyet, SE, AU, GİB ve fakik statü gibi değişkenleri gruplar arasında benzer tutarak sklera kalınlığı üzerinde özellikle enjeksiyon sayısı ve hastalık değişkenlerine odaklanmak istedik.

Enjeksiyonun glob yapısına etkilerini daha detaylı ele almak için sadece sklera değil, konjonktiva ve episklera-tenon kalınlıklarını da ölçtük. Bu ölçümleri tüm gözlerde 4 kadranda alarak olabilecek kadransları arası ve hasta-kontrol farklarını da değerlendirmek istedik.

Elde ettiğimiz veriler ışığında; ortalama enjeksiyon sayısını 7.73 ± 4.87 (3-20) olarak bulduk. Enjeksiyon yapılan gözlerde süperotemporal sklera kalınlığını karşı gözden daha düşük bulduk. Ayrıca $10 \geq$ enjeksiyon yapılan grupta süperotemporal episklera-tenon kalınlığını 3 enjeksiyon yapılan gruba göre daha düşük bulduk. Bu incelemeleri literatürdeki çalışmalarla benzer hipotezlerle açıklamaktayız. Enjeksiyon hattında oluşan skar formasyonu kollajen fibrillerin yapısını değiştirip katmanlar arası mevcut vasküler pleksusların etrafındaki boşluklarda daralmaya neden olarak incelmeye sebep olabilir. Enjeksiyon hattından reflü ile sklera, episklera-tenon ve konjonktivaya anti-VEGF molekülleri ve deksametazon difüze olup skleral, episkleral ve konjonktival damarların geçirgenliğini değiştirerek bu katmanlarda dehidratasyona sekonder lokalize bir incelmeye yol açabilir. Reflü aynı zamanda vitreusun enjeksiyon hattında hapsolmesine de neden olarak yapısal değişikliklere yol açmış olabilir. Her ne kadar hastalarımızın rutin takiplerinde yüksek GİB'e rastlamamış olsak da tekrarlayan enjeksiyonlar sonucu ihtimal dahilindeki geçici GİB yükselmeleri de ilgili katmanlardaki incelemeler için ek bir faktör olabilir. DRP grubunda YBMD grubuna göre süperotemporal episklera-tenon kalınlığının anlamlı derece yüksek çıkması ve enjeksiyon hattı dışındaki kadranslarda (Süperonazal sklera, inferotemporal sklera, inferonazal konjonktiva ve inferonazal sklera) farklı katmanlardaki kalınlıkların enjeksiyon yapılan göz ve karşı gözde, kontrol göze göre yüksek çıkmasının nedeninin hastalıkların inflamatuvar süreçleriyle alakalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Enjeksiyonun lokal fiziksel etkilerinin yanı sıra enjekte edilen moleküllerin ek kimyasal etkilerini değerlendirmek amacıyla speküler mikroskopi ile aldığımız ölçümlerde polimegatizmin göstergesi olan VK değeri (hücre boyutundaki değişim miktarı) açısından karşı göz ve enjeksiyon yapılan gözler arasındaki fark ölçümü; 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlerde ($\% -3.31 \pm 6.21$), 3 enjeksiyon yapılan ($\% 0.07 \pm 6.81$) ve 4-9 ($\% 0.5 \pm 6.68$) enjeksiyon yapılan gözlere göre daha düşüktür. Yani 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan hastalarda; enjeksiyon yapılan gözde karşı göze göre VK daha yüksektir, bu da tekrarlayan enjeksiyonlar sonucu endotel sayısında değişim olmasa da hücre boyutlarında patolojik değişimler olabileceğini akla getirmelidir. Literatürde birçok çalışma VK değerinde anlamlı değişim bulmamış olsa da bu veriyi destekleyen çalışmalar mevcuttur (123, 124).

Çalışmamız bilgimiz dahilinde literatürde enjeksiyon sayısı ile konjonktiva, episklara-tenon ve sklera kalınlıklarını birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızın güçlü yanları birçok çalışmada elimine edilmeyen SE, AU, GİB verilerini gruplar arasında benzer olacak şekilde tasarlamamız, hasta sayısını literatürdeki benzer çalışmalardan görece fazla alarak ayrıca çalışmaya kontrol grubunu dahil etmemiz, sklera kalınlığının yanı sıra konjonktiva, episklara-tenon kalınlığı ve speküler mikroskopi verilerini de almış olmamızdır. Kısıtlı yanlarımız; kesitsel bir çalışma olması nedeniyle hastaların enjeksiyon öncesi bazal değerlerinin alınmamış olması, verilerin tek araştırmacı tarafından ölçülmüş olması ve hastalardan yalnızca tek ölçüm alınmasıdır. Ayrıca alınan bu ölçüm ÖS-OKT'nin radial anterior modu ile enjeksiyon hattından geçtiği düşünülen tek bir lineer çizginin limbusa 3.5-4 mm mesafesinden alınmıştır. Artan enjeksiyon sayısı ile süperotemporal episklara-tenon kalınlığında incelleme bulmuşken sklera kalınlığında incelleme bulmamamızın nedeninin ölçümdeki bu kısıtlılık olabileceğini düşünmekteyiz. ÖS-OKT modülünde bir güncelleme ile enjeksiyon yapılan kadranda olası enjeksiyon hatlarını kapsayan ark benzeri şekilde belirli bir bölgenin ölçümü; lineer bir ölçümden çok daha tutarlı sonuçlar verebilir. Bunun yanı sıra bazı hastalara sadece anti-VEGF bazı hastalara ise anti-VEGF ve deksametazon implant kombine yapılmıştır. Anti-VEGF'ler 30 gauge iğne ucu ile yapılırken deksametazonun enjektörü 22 gauge'tır. Hem farklı etki mekanizmalı moleküller olmaları hem de farklı boyutlarda enjektör ucu kullanılmış olması nedeniyle standardizasyonun sağlandığı ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Enjeksiyon hattımız olan süperotemporal kadranda sklera kalınlığı; karşı gözlerde enjeksiyon yapılan gözlere, enjeksiyon yapılan gözlerde ise kontrol gözlere göre daha yüksek bulunmuştur.
2. Süperonazal sklera, inferotemporal sklera, inferonazal konjonktiva ve inferonazal sklera kalınlıkları enjeksiyon yapılan ve karşı gözlerde kontrol gözlere göre daha yüksek çıkmıştır.
3. Süperotemporal episklara-tenon kalınlığı sadece enjeksiyon yapılan gözleri kıyasladığımızda DRP grubunda, YBMD grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır.
4. Hastaların enjeksiyon yapılan gözleri ve karşı gözleri arasında hastalıklara göre ÖS-OKT verilerini kıyasladığımızda anlamlı bir değişiklik elde edilmemiştir.
5. Enjeksiyon gruplarına göre kıyasladığımızda; süperotemporal episklara-tenon kalınlığı 3 enjeksiyon yapılan gözlerde, 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlere göre daha yüksek çıkmıştır.
6. Enjeksiyon sayısı ile süperotemporal episklara-tenon ($r=-0.301$, $p=0.002$) kalınlığı arasında düşük düzeyde negatif ilişki saptanmıştır ($p<.01$). Her 10 enjeksiyonda, süperotemporal episklara-tenon kalınlığında yaklaşık $21.47 \mu\text{m}$ bir azalma olabileceği görülmüştür.
7. Polimegatizmin göstergesi olan VK değeri açısından karşı göz ve enjeksiyon yapılan gözler arasındaki fark ölçümü; 10 ve üzeri enjeksiyon yapılan gözlerde ($\% -3.31 \pm 6.21$), 3 enjeksiyon yapılan ($\% 0.07 \pm 6.81$) ve 4-9 ($\% 0.5 \pm 6.68$) enjeksiyon yapılan gözlere göre daha düşük bulunmuştur.
8. ÖS-OKT modülünde olası ölçüm hatlarını kapsayacak bir güncelleme ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.
9. Göz içine enjeksiyon yapılan ajanın (anti-VEGF, steroid implant) ve kullanılan enjektörlerin standardize edildiği, farklı araştırmacıların aldığı farklı ölçümlerin ortalamalarının alındığı, daha fazla hastanın çalışmaya dahil edildiği; prospektif,

randomize, kontrollü, çok merkezli çalışmaları yapılması gelecekte yol gösterici olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Burguera-Giménez N, Díez-Ajenjo MA, Burguera N, Luque-Cobija MJ, Peris-Martínez C. The Link between Anterior Scleral Thickness, Corneal Biomechanical Response, and Ocular Parameters. *Ophthalmic research*. 2022;65(6):685-97.
2. Boote C, Sigal IA, Grytz R, Hua Y, Nguyen TD, Girard MJA. Scleral structure and biomechanics. *Progress in retinal and eye research*. 2020;74:100773.
3. Rada JA, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Experimental eye research*. 2006;82(2):185-200.
4. Bhardwaj V, Rajeshbhai GP. Axial length, anterior chamber depth-a study in different age groups and refractive errors. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(10):2211-2.
5. Krieglstein GK, Jonescu-Cuypers CP, Severin M, Vobig MA. Sclera. In: Krieglstein GK, Jonescu-Cuypers CP, Severin M, Vobig MA, editors. *Atlas of Ophthalmology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000. p. 113-21.
6. Lam LA, Mehta S, Lad EM, Emerson GG, Jumper JM, Awh CC. Intravitreal Injection Therapy: Current Techniques and Supplemental Services. *Journal of vitreoretinal diseases*. 2021;5(5):438-47.
7. Veritti D, Sarao V, Chhablani J, Loewenstein A, Lanzetta P. The ideal intravitreal injection setting: office, ambulatory surgery room or operating theatre? A narrative review and international survey. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2023;261(11):3299-306.
8. Petri AS, Boysen K, Cehofski LJ, van Dijk EHC, Dysli C, Fuchs J, et al. Intravitreal Injections with Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors: A Practical Approach. *Ophthalmology and therapy*. 2020;9(1):191-203.
9. Zinkernagel MS, Schorno P, Ebnetter A, Wolf S. Scleral thinning after repeated intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents in the same quadrant. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(3):1894-900.
10. Watson PG, Young RD. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Experimental eye research*. 2004;78(3):609-23.
11. Malkoç İ. Göz küresinin tabakaları: anatomik ve histolojik bir derleme. *Eurasian J Med*. 2006;38:124-9.

12. Atta G, Tempfer H, Kaser-Eichberger A, Traweger A, Heindl LM, Schroedl F. Is the human sclera a tendon-like tissue? A structural and functional comparison. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. 2022;240:151858.
13. Bulloch G, Seth I, Sukumar S, Chen Y, Zhu Z. Scleral thinning causes, diagnosis, and management: A narrative review. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2023;46(3):101825.
14. Ansari MW, Nadeem A. The Blood Supply to the Eyeball. In: Ansari MW, Nadeem A, editors. *Atlas of Ocular Anatomy*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 29-38.
15. Skalicky SE. The Cornea and Sclera. In: Skalicky SE, editor. *Ocular and Visual Physiology: Clinical Application*. Singapore: Springer Singapore; 2016. p. 29-46.
16. Buckhurst HD, Gilmartin B, Cubbridge RP, Logan NS. Measurement of Scleral Thickness in Humans Using Anterior Segment Optical Coherent Tomography. *PloS one*. 2015;10(7):e0132902.
17. Read SA, Alonso-Caneiro D, Vincent SJ, Bremner A, Fothergill A, Ismail B, et al. Anterior eye tissue morphology: Scleral and conjunctival thickness in children and young adults. *Scientific Reports*. 2016;6(1):33796.
18. Lee YJ, Lee YJ, Lee JY, Lee S. A pilot study of scleral thickness in central serous chorioretinopathy using anterior segment optical coherence tomography. *Scientific Reports*. 2021;11(1):5872.
19. Keidel LF, Schworm B, Langer J, Luft N, Herold T, Hagenau F, et al. Scleral Thickness as a Risk Factor for Central Serous Chorioretinopathy and Pachychoroid Neovascularopathy. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(9).
20. Yan H, Li J, Wang C, Mei CQ. Effect of axial elongation on anterior scleral thickness in myopia. *Indian journal of ophthalmology*. 2025;73(1):35-40.
21. Burguera-Giménez N, Díez-Ajenjo MA, Burguera N, Peris-Martínez C. Anterior Scleral Thickness Profile in Keratoconus. *Life (Basel, Switzerland)*. 2023;13(11).
22. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Optics express*. 2003;11(18):2183-9.
23. Wang SB, Cornish EE, Grigg JR, McCluskey PJ. Anterior segment optical coherence tomography and its clinical applications. *Clinical & experimental optometry*. 2019;102(3):195-207.
24. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608-22.
25. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9735):124-36.

26. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-77.e35.
 27. Venkatesh R, Reddy N, Jayadev C, Pulipaka RS, Yadav NK, Basavaraj TM. Proliferative diabetic retinopathy detection: Comparison of clinical examination, optomap photographs and fluorescein angiography. *Nepalese journal of ophthalmology : a biannual peer-reviewed academic journal of the Nepal Ophthalmic Society : NEPJOPH*. 2022;14(28):86-96.
 28. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Bauman CR, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1228-38.
 29. Guo Y, Hormel TT, Gao L, You Q, Wang B, Flaxel CJ, et al. Quantification of Nonperfusion Area in Montaged Widefield OCT Angiography Using Deep Learning in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology science*. 2021;1(2):100027.
 30. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *Jama*. 2016;316(22):2402-10.
 31. Varadarajan AV, Bavishi P, Ruamviboonsuk P, Chotcomwongse P, Venugopalan S, Narayanaswamy A, et al. Predicting optical coherence tomography-derived diabetic macular edema grades from fundus photographs using deep learning. *Nature communications*. 2020;11(1):130.
 32. Tombolini B, Crincoli E, Sacconi R, Battista M, Fantaguzzi F, Servillo A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography: A 2023 Focused Update on Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology and therapy*. 2024;13(2):449-67.
 33. Faatz H, Lommatzsch A. Overview of the Use of Optical Coherence Tomography Angiography in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of clinical medicine*. 2024;13(17).
 34. Ruia S, Kaufman EJ. Macular Degeneration. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Evan Kaufman declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
35. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(2):e106-e16.
 36. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-51.

37. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2606-17.
38. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(9):1144-67.
39. Garrity ST, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. Multimodal Imaging of Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(4):Amd48-amd64.
40. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Progress in retinal and eye research*. 2018;64:1-55.
41. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(19):2005-15.
42. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, Gerber MR, Brown DM, Heier JS, et al. Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology*. 2020;127(2):186-95.
43. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9.e1.
44. Voigt AM, Elbaz H, Böhm EW, Wild PS, Lackner KJ, Beutel ME, et al. Incidence of Retinal Vein Occlusion and Its Association with Mortality: Results from the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology*.
45. Lenzioszek M, Mrugacz M, Bryl A, Poppe E, Zorena K. Prevention and Treatment of Retinal Vein Occlusion: The Role of Diet-A Review. *Nutrients*. 2023;15(14).
46. Berguig J, Abdelmassih Y, Azar G, Lafolie J, Alonso AS, Bonnin S, et al. Central retinal vein occlusion in young population: risk factors and outcomes. *Frontiers in medicine*. 2023;10:1180234.
47. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(1):29-42.
48. Yin S, Cui Y, Jiao W, Zhao B. Potential Prognostic Indicators for Patients With Retinal Vein Occlusion. *Frontiers in medicine*. 2022;9:839082.
49. Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, Talks K, Sivaprasad S. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. *Eye*. 2022;36(5):909-12.
50. Relhan N, Forster RK, Flynn HW, Jr. Endophthalmitis: Then and Now. *American journal of ophthalmology*. 2018;187:xx-xxvii.

51. Fung AT, Yang Y, Kam AW. Central serous chorioretinopathy: A review. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2023;51(3):243-70.
52. Yap YC, Papathomas T, Kamal A. Results of intravitreal dexamethasone implant 0.7 mg (Ozurdex®) in non-infectious posterior uveitis. *International journal of ophthalmology*. 2015;8(4):835-8.
53. Oishi A. [The Evidence for the Treatment of Polypoidal Choroidal Vasculopathy]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi*. 2015;119(11):781-6.
54. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *The British journal of ophthalmology*. 2015;99(3):289-96.
55. Schoenberger SD, Kim SJ, Thorne JE, Mruthyunjaya P, Yeh S, Bakri SJ, et al. Diagnosis and Treatment of Acute Retinal Necrosis: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017;124(3):382-92.
56. Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *The quarterly journal of nuclear medicine : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)*. 2003;47(3):149-61.
57. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(5):1217-28.
58. Fogli S, Del Re M, Rofi E, Posarelli C, Figus M, Danesi R. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (London, England)*. 2018;32(6):1010-20.
59. Fearnley GW, Odell AF, Latham AM, Mughal NA, Bruns AF, Burgoyne NJ, et al. VEGF-A isoforms differentially regulate ATF-2-dependent VCAM-1 gene expression and endothelial-leukocyte interactions. *Molecular biology of the cell*. 2014;25(16):2509-21.
60. Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD. Angiogenesis--a new target for future therapy. *Vascular pharmacology*. 2006;44(5):265-74.
61. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*. 2003;9(6):669-76.
62. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, Rizzo S, Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. *European journal of ophthalmology*. 2011;21 Suppl 6:S10-9.
63. Campochiaro PA. Ocular neovascularization. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2013;91(3):311-21.
64. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Progress in retinal and eye research*. 2015;49:67-81.
65. Miller JW. Age-related macular degeneration revisited--piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(1):1-35.e13.

66. Yancopoulos GD. Clinical application of therapies targeting VEGF. *Cell*. 2010;143(1):13-6.
67. Miller JW. VEGF: From Discovery to Therapy: The Champalimaud Award Lecture. *Translational vision science & technology*. 2016;5(2):9.
68. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(5):391-400.
69. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-7.
70. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1488-97, 97.e1.
71. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.
72. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2011;364(20):1897-908.
73. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, et al. Age-related macular degeneration. *Nature reviews Disease primers*. 2021;7(1):31.
74. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2006;355(14):1419-31.
75. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2175-81.e1.
76. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
77. Fialho SL, Rêgo MB, Siqueira RC, Jorge R, Haddad A, Rodrigues AL, et al. Safety and pharmacokinetics of an intravitreal biodegradable implant of dexamethasone acetate in rabbit eyes. *Current eye research*. 2006;31(6):525-34.

78. Neves P, Ornelas M, Matias I, Rodrigues J, Santos M, Dutra-Medeiros M, et al. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in diabetic macular edema: real-world data versus clinical trials outcomes. *International journal of ophthalmology*. 2021;14(10):1571-80.
79. Lai CC, Kuo SC. Real-world experience on intravitreal dexamethasone implant in patients with macular edema scheduled to undergo cataract surgery. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):352.
80. Augsburger M, Sarra GM, Imesch P. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2019;257(9):1889-95.
81. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Brill JV, Greene LS, Heggen CL. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2018;24(2-a Suppl):S3-s15.
82. Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF. Visual Acuity Outcomes and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Intensity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: A Real-World Analysis of 49 485 Eyes. *Ophthalmology Retina*. 2020;4(1):19-30.
83. Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A, et al. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica Journal international d'ophthalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2018;239(4):181-93.
84. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L, et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2432-42.
85. Önder Tokuç E, Karabaş VL, Şermet F. Survey of Intravitreal Injection Techniques and Treatment Protocols Among Members of the Turkish Ophthalmological Association. *Turkish journal of ophthalmology*. 2021;51(6):373-80.
86. Melo GB, Cruz N, Emerson GG, Rezende FA, Meyer CH, Uchiyama S, et al. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. *Progress in retinal and eye research*. 2021;80:100862.
87. Miller A, Wilneff MA, Yazji A, Petrinc E, Carbone M, Miller C, et al. Analysis of urgent follow up visits and complications after intravitreal injections: a retrospective cohort study. *International journal of retina and vitreous*. 2022;8(1):8.
88. Ramos MS, Xu LT, Singuri S, Castillo Tafur JC, Arepalli S, Ehlers JP, et al. Patient-Reported Complications after Intravitreal Injection and Their Predictive Factors. *Ophthalmology Retina*. 2021;5(7):625-32.

89. Cox JT, Elliott D, Sobrin L. Inflammatory Complications of Intravitreal Anti-VEGF Injections. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(5).
90. Egger D, Heger KA, Bolz M, Brinkmann MP, Krepler K, Vecsei-Marlovits PV, et al. Intravitreal therapy-success stories and challenges. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 2025;175(7-8):162-74.
91. Banerjee M, Moharana S, Padhy SK. Systemic Effects of Intravitreal Anti-VEGF Therapy: A Review of Safety across Organ Systems. *Ophthalmology and therapy*. 2025.
92. Benetz BA, Lass JH. Specular Microscopy. *Cornea*. 2018;37:S7-S8.
93. George D, Mallery P. *SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference*, 16.0 update. (No Title). 2010.
94. Pallant J. *SPSS survival manual: A step by step guide to data analysis using IBM SPSS*: Routledge; 2020.
95. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesthesia & analgesia*. 2018;126(5):1763-8.
96. Kaya H, Akkaya H, Yilmaz U. The evaluation of the relationship between scleral and conjunctival thickness with age in a healthy Turkish population. *Annals of Medical Research*. 2020;27:2404.
97. Zhang X, Li Q, Xiang M, Zou H, Liu B, Zhou H, et al. Bulbar conjunctival thickness measurements with optical coherence tomography in healthy chinese subjects. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(7):4705-9.
98. Teeuw GJ, Vergouwen DPC, Ramdas WD, Sanchez-Brea L, Andrade De Jesus D, Rothova A, et al. Assessment of conjunctival, episcleral and scleral thickness in healthy individuals using anterior segment optical coherence tomography. *Acta ophthalmologica*. 2024;102(5):573-80.
99. Ebnetter A, Häner NU, Zinkernagel MS. Metrics of the normal anterior sclera: imaging with optical coherence tomography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;253(9):1575-80.
100. Fernández-Vigo JI, Fernández-Aragón S, Burgos-Blasco B, Ly-Yang F, De-Pablo-Gómez-de-Liaño L, Almorín-Fernández-Vigo I, et al. Comparison in conjunctival-Tenon's capsule thickness, anterior scleral thickness and ciliary muscle dimensions between Caucasians and Hispanic by optical coherence tomography. *International ophthalmology*. 2023;43(11):3969-77.
101. Read SA, Alonso-Caneiro D, Free KA, Labuc-Spoors E, Leigh JK, Quirk CJ, et al. Diurnal variation of anterior scleral and conjunctival thickness. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*. 2016;36(3):279-89.

102. Efron N, Carney LG. Oxygen levels beneath the closed eyelid. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1979;18(1):93-5.
103. Duench S, Simpson T, Jones LW, Flanagan JG, Fonn D. Assessment of variation in bulbar conjunctival redness, temperature, and blood flow. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2007;84(6):511-6.
104. Terry JE, Hill RM. Human tear osmotic pressure: diurnal variations and the closed eye. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1978;96(1):120-2.
105. Gilbard JP, Cohen GR, Baum J. Decreased tear osmolarity and absence of the inferior marginal tear strip after sleep. *Cornea*. 1992;11(3):231-3.
106. Sack RA, Tan KO, Tan A. Diurnal tear cycle: evidence for a nocturnal inflammatory constitutive tear fluid. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992;33(3):626-40.
107. Tan KO, Sack RA, Holden BA, Swarbrick HA. Temporal sequence of changes in tear film composition during sleep. *Current eye research*. 1993;12(11):1001-7.
108. Sack RA, Beaton A, Sathe S, Morris C, Willcox M, Bogart B. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Progress in retinal and eye research*. 2000;19(6):649-68.
109. Schlatter B, Beck M, Frueh BE, Tappeiner C, Zinkernagel M. Evaluation of scleral and corneal thickness in keratoconus patients. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2015;41(5):1073-80.
110. Zhang X, Li Q, Liu B, Zhou H, Wang H, Zhang Z, et al. In Vivo Cross-Sectional Observation and Thickness Measurement of Bulbar Conjunctiva Using Optical Coherence Tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(10):7787-91.
111. Zhang X, Li Q, Xiang M, Zou H, Liu B, Zhou H, et al. Bulbar Conjunctival Thickness Measurements With Optical Coherence Tomography in Healthy Chinese Subjects. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(7):4705-9.
112. Howlett J, Vahdani K, Rossiter J. Bulbar conjunctival and Tenon's layer thickness measurement using optical coherence tomography. *Journal of current glaucoma practice*. 2014;8(2):63.
113. Fernández-Vigo JI, Shi H, Burgos-Blasco B, De-Pablo-Gómez-de-Liaño L, Almorín-Fernández-Vigo I, Kudsieh B, et al. Impact of age, sex and refractive error on conjunctival and Tenon's capsule thickness dimensions by swept-source optical coherence tomography in a large population. *International ophthalmology*. 2021;41(11):3687-98.
114. Coudrillier B, Pijanka J, Jefferys J, Sorensen T, Quigley HA, Boote C, et al. Collagen Structure and Mechanical Properties of the Human Sclera: Analysis for the Effects of Age. *Journal of biomechanical engineering*. 2015;137(4).
115. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *American journal of ophthalmology*. 1992;113(4):381-9.

116. Oliveira C, Tello C, Liebmann J, Ritch R. Central corneal thickness is not related to anterior scleral thickness or axial length. *Journal of glaucoma*. 2006;15(3):190-4.
117. Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1996;28(12):1297-310.
118. Coudrillier B, Pijanka J, Jefferys J, Sorensen T, Quigley HA, Boote C, et al. Effects of age and diabetes on scleral stiffness. *Journal of biomechanical engineering*. 2015;137(7):0710071-07100710.
119. Adiyek SK, Kutlu N, Aytogan H, Aras B, Yoyler G, Ture G, et al. THICKNESSES OF SCLERA AND LAMINA CRIBROSA IN PATIENTS WITH CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2020;40(10):2050-4.
120. Yu X, Zou Y, Mao Z, Fan H, Yu X, Liu T, et al. The measurement and correlation analysis of scleral and choroid thickness in branch retinal vein occlusion. *Scientific Reports*. 2024;14(1):14440.
121. Eliaçık M, Karaman Erdur S. EVALUATION OF THE EFFECT OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB INJECTION ON SCLERAL THICKNESS WITH ANTERIOR SEGMENT OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Medical Research Reports*. 2018;1(2):31-5.
122. Wang Y, Wei Sim F, Patrick Wang MA, R YO, Ratzlaff T, Rullo J, et al. Changes in Scleral Thickness Following Repeated Anti-vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2022;17(2):196-201.
123. Malvasi M, Mangiantini P, Testa F, Battagliola ET, D'Andrea M, Minozzi G, et al. Corneal Endothelial Cell Changes Associated with Multiple Intravitreal Injections. *Journal of current ophthalmology*. 2024;36(3):279-83.
124. Qi Y, Li C, Ye S, Zhang Z, Li S, Zhang L. Long-term dynamic changes and influencing factors of corneal morphology after multiple intravitreal injections of anti-VEGF drugs. *Medicine*. 2024;103(17):e37937.

EK 1

EK-2

N= 100

Ç	Çarpıklık	Basıklık
SE	-0.343	0.144
AU(mm)	-0.47	-0.745
GİB(mmHg)	0.2	-0.488
Fakik Statü	0.93	-1.142
SKK(µm)	0.009	0.571
HY(hücre/mm ²)	0.183	-0.097
OHA(µm ²)	-0.065	1.338
VK (%)	0.424	1.837
İnferotemporal Konj (µm)	0.135	-0.418
İnferotemporal Epi-Ten (µm)	1.034	1.801
İnferotemporal Skl (µm)	0.997	3.798
Süperonazal Konj (µm)	-0.161	-0.196
Süperonazal Epi-Ten (µm)	0.37	0.347
Süperonazal Skl (µm)	0.667	1.362
İnferotemporal Konj (µm)	-0.199	0.332
İnferotemporal Epi-Ten (µm)	0.334	0.369
İnferotemporal Skl (µm)	1.013	1.573
İnferonazal Konj (µm)	-0.263	-0.543
İnferonazal Epi-Ten (µm)	0.366	0.323
İnferonazal Skl (µm)	1.198	1.602
İnferonazal Konj (µm)	-0.202	-0.273

