

İntravitreal ranibizumab enjeksiyonunun optik sinir üzerine etkisinin patern VEP testi ile değerlendirilmesi

The effect of intravitreal ranibizumab on optic nerve by pattern VEP test evaluation

Serkan Demiryürek¹, Zafer Onaran², Tevfik Oğurel², Nesrin Büyüktortop², Nurgül Örnek²

¹Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Merkez, Aksaray, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 19.11.2017

Kabul Tarihi: 25.01.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.356239

Öz

Amaç: Koroid neovaskülarizasyonu tedavisi için sık olarak kullanılan anti-VEGF ajan olan ranibizumabın intravitreal enjeksiyonunun optik sinir üzerine etkisinin patern VEP testi ile değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle koroid neovaskülarizasyonu gelişmiş ve 0,5mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan 20 hastanın 20 gözüne ve diğer gözlerine enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ve 6. haftalarda patern VEP testi yapıldı. Aynı yaş grubunda 10 kontrol grubu hastasına patern VEP testi yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaşları 64 ve 82 arasında olan 20 yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastanın yaş ortalaması 73,45 idi. Enjeksiyon yapılan gözlerin başlangıç en iyi görme keskinliği ortalaması 9/100 idi ve son olarak 6. haftadaki en iyi görme keskinliği 14/100' dü. Enjeksiyon yapılan gözlerde başlangıç göziçi basıncı ortalaması 13,85mmHg idi. 1. haftadaki göziçi basınca ortalaması 16,75mmHg ve son olarak 6. haftadaki göziçi basıncı ortalaması ise 14mmHg idi. Hasta grubu ve kontrol grubu VEP dalga boyları ve latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Enjeksiyon yapılan ve diğer gözlerde enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalardaki VEP dalga boylarında ve latanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda VEP incelemesi ile 0.5 mg ranibizumabın intravitreal enjeksiyonunun optik sinire dolaylı hasarı olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ranibizumab, optik sinir, göziçi basınç

Abstract

Aim: To evaluate the effect of intravitreal injection of ranibizumab, an anti-VEGF agent commonly used for the treatment of choroidal neovascularization, on optic nerve by pattern VEP test.

Material and Method: Pattern VEP test was applied to 20 eyes of 20 patients who received 0.5 mg of ranibizumab injection because of age related choroidal neovascularization maculopathy and also to other non-injected eyes of the same patients in 1st and 6th weeks. Results are compared with 10 control patients of same age distribution.

Results: Mean age was 73.45 in 20 age related maculopathy patients ranging between 64 and 82. Mean best corrected visual acuity of eyes receiving injection was 9/100 before injection and 14/100 finally on 6th week. Mean intraocular pressure was 13.85mmHg in eyes receiving before the injection, 16.75mmHg at 1st week and finally 14mmHg at 6th week. There was no statistically significant difference between the VEP wavelengths and latencies of the patient group and the control group ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between VEP wavelengths and latencies in 1st and 6th weeks between injection receiving eyes and the other eyes ($p > 0.05$).

Conclusion: As a result of VEP evaluation it is concluded that 0.5 mg intravitreal ranibizumab injection does not have an indirect toxic effect to the optic nerve.

Keywords: Ranibizumab, optic nerve, intraocular pressure

Giriş

Gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun giderek artması ile birlikte özellikle 65 yaş üzeri erişkinlerde kalıcı görme kaybının en sık nedeni olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) oftalmologların sık olarak karşılaştıkları bir hastalıktır. Fotodinamik tedavinin aktif koroid neovaskülerizasyonu (KNV) olan YBMD'li hastalarda inflamatuvar bir süreci başlatarak kontrollü skatrizasyon sağlaması ve görmeyi koruması bu hastalığın tedavisinde bir umut ışığı olmuştur. YBMD tedavisi için çalışmalar günümüze kadar artarak devam etmiş ve artık hedef büyümüştür. KNV etyopatogenezinde inflamasyon mediatörlerinin ve vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (VEGF) rolünün anlaşılmasıyla artık amaç görmeyi korumanın da ötesinde görmeyi arttırmak olmuştur [1].

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda VEGF' lerin intravitreal olarak enjeksiyonunun KNV gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur [2,3]. Hayvan modellerinde oluşturulan deneysel KNV lezyonlarında VEGF düzeylerinin artmış olduğu immunohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir [4,5]. Ayrıca hayvan çalışmalarında KNV lezyonlarının intravitreal olarak vasküler endotelial büyüme faktör inhibitörlerinin (anti-VEGF) enjekte edilmesiyle gerilediği gösterilmiştir (6). Bu çalışmaların sonucunda YBMD' ye sekonder KNV gelişiminin retina ve vitreustaki VEGF düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğu anlaşılmış ve bu nedenle anti-VEGF ilaçlarla tedavi önem kazanmıştır.

Anti-VEGF ilaçların göziçi uygulamalarıyla ilgili daha önce yapılan toksisite çalışmalarından invitro, klinik ve hayvan çalışmalarında yüksek doz uygulamalar yapılan birkaç çalışma dışında herhangi bir toksisite tanımlanmamıştır. Bu konuda farklı anti-VEGF ajanların toksik etkilerini farklı yöntemlerle araştıran birçok çalışma mevcuttur [7,8,9,10,11,12]. VEGF' lerin koroid neovaskülerizasyonu ve retinal neovaskülerizasyonu gibi fizyopatolojik etkilerinin yanında unutulmaması gereken diğer bir konuda nöronal ve mikrovasküler yapıların fonksiyonlarının devamı açısından önemli fizyolojik ajanlardır.

Çalışmamız ile son zamanlarda KNV tedavisi için sık olarak kullanılan anti-VEGF ajan olan ranibizumabın göziçi enjeksiyonunun optik sinir üzerine etkisinin patern VEP testi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2012 ile Eylül 2012 tarihleri arasında Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonuna (YBMD) sekonder Koroid Neovaskülerizasyonu (KNV) bulunan ve göziçi ranibizumab enjeksiyonu yapılan 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma randomize, kontrol grubu olan ve prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.

Hastalar; hastalıkları, prognoz, uygulanacak tetkik ve tedaviler konusunda bilgilendirildi ve uygulama öncesi her hastadan imzalı bir bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastaların ilk başvurularında Snellen eşeli ile düzeltilmiş

en iyi görme keskinliği, göziçi basınçları, ön segment ve arka segment muayeneleri kaydedildi. Fundus florosein anjiyografi (FFA) ile KNV lokalizasyonu ve şiddeti saptanarak hastalara göziçi ranibizumab tedavisi önerildi. Göziçi ranibizumab enjeksiyonu öncesinde hastanemizin Nöroloji Kliniğinde pattern VEP testi kayıtları alındı.

Göziçi ranibizumab enjeksiyonu öncesi hastalara topikal tropikamid bir damla damlatılarak pupil genişliği sağlandı. Ameliyathanede steril koşullarda topikal anestezi ile limbusun 3-3,5 mm uzağında skleradan vitreus içine 27g' lik insülin enjektörü ile 0,1ml (0.5mg) ranibizumab (Lucentis®) enjekte edildi. Göz antibiyotikli pomad ile kapatılarak antibiyotikli damla reçete edilip hastalar taburcu edildi. Enjeksiyonun ertesi günü hastalar komplikasyonlar açısından kontrol edildi.

Hastaların her iki gözlerinin ilk başvuru esnasında ve enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalarda hastalar kontrole çağrılarak enjeksiyon yapılan ve diğer gözlerinin snellen eşeli ile en iyi görme keskinlikleri, göziçi basınçları, ön ve arka segment muayeneleri ve pattern VEP testleri tekrarlanarak kaydedildi. Hastalara 6. hafta kontrollerine kadar ikinci bir enjeksiyon yapılmadı. Kontrol grubu için çalışma grubuyla aynı yaş grubunda, oftalmolojik olarak tamamen sağlıklı 10 hastaya patern VEP testi yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı. Sonuçlar karşılaştırılırken enjeksiyon yapılan grup KNV grubu olarak adlandırıldı.

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, "Statistical Packages for the Social Science" (SPSS) 11.5 kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılım değerlendirmesi ShapiroWilk Testi ile yapıldı Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (ortalama [±standart sapma] ve medyan [minimum-maksimum]), iki grubu sürekli değişkenler açısından karşılaştırırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışma grubunun üç zaman noktasındaki ölçümlerini karşılaştırmak amacı ile Friedman Testi; bu testin anlamlı sonuçlarına dayanarak yapılan ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon Signed Rank Testi uygulandı. Kategorik değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda Fisher's Exact Test kullanıldı, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın 12'si erkek 8'i kadın hastaydı, ortalama yaş ise 73,45 idi. Kontrol grubu, çalışma grubuyla aynı yaş grubundan 6'sı erkek 4'ü kadın toplam 10 hastadan oluşturuldu.

KNV grubundaki olguların yaş ortalaması 73.45 ± 5.12 yıl,

kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması 75.70 ± 7.07 yıl olarak saptandı. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.475$). KNV grubunda 12 (% 60) erkek, 8 (% 40) kadın olgu vardı. Kontrol grubunda 6 (% 60) erkek, 4 (% 40) kadın olgu vardı. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=1,00$).

KNV grubundaki olguların enjeksiyon öncesi (EÖ) sağ ve sol göz görme keskinliği (GK) değerleri, kontrol grubundaki olguların GK değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0.001$).

İki grubun EÖ sağ göze yapılan VEP testi parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ($p=0.895$), P100 ($p=0.537$), N145 ($p=0.279$) latansları ve P100 ($p=0.741$) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Tablo 1).

Grupların EÖ sol göze yapılan VEP testi parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ($p=0.448$), P100 ($p=0.298$), N145 ($p=0.081$) latansları ve P100 ($p=0.843$) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. İki grubun enjeksiyon öncesi VEP testi parametrelerine ait karşılaştırmalar

EÖVEP testi	GRUPLAR		p
	KNV (n=20)	Kontrol (n=10)	
	Ort±Sd	Ort±Sd	
Sağ göz N75 latansı (ms)	75.35±7.60	73.80±2.94	0.895
Sağ göz P100 latansı (ms)	104.80±9.29	103.60±2.27	0.537
Sağ göz N145 latansı (ms)	146.05±11.89	144.90±3.45	0.279
Sağ göz P100 genliği (mv)	5.02±3.06	5.28±0.85	0.741
Sol göz N75 latansı (ms)	75.25±6.44	75.80±2.74	0.448
Sol göz P100 latansı (ms)	102.75±9.28	103.80±1.62	0.298
Sol göz N145 latansı (ms)	145.60±9.41	143.50±2.68	0.081
Sol göz P100 genliği (mv)	5.38±3.17	5.20±1.11	0.843

İki grubun ES 1. hafta sağ göze yapılan VEP parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ($p=0.823$), P100 (0.518), N145 ($p=0.261$) latansları ve P100 ($p=0.732$) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. İki grubun ES 6. hafta sağ göz VEP parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ($p=0.848$), P100 ($p=0.498$), N145 ($p=0.256$) latansları ve P100 ($p=0.743$) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

İki grubun ES 1. hafta sol göze yapılan VEP parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ($p=0.452$), P100 (0.302), N145 ($p=0.103$) latansları ve P100 ($p=0.768$) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. İki grubun ES 6. hafta sol göz VEP parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ($p=0.461$), P100 ($p=0.336$), N145

($p=0.125$) latansları ve P100 ($p=0.740$) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen N75 ($p=0.491$), P100 ($p=0.911$ ve N145 ($p=0.363$) latansları; ve P100 genlikleri ($p=0.057$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen patern VEP testi parametrelerine ait karşılaştırmalar

Patern VEP testi	EÖ	ES 1. hafta	ES 6. hafta	p
N75 latansı (ms)	75.35±6.36	75.15±6.37	75.25±6.32	0.491
P100 latansı (ms)	104.10±10.00	103.30±9.46	104.10±8.22	0.911
N145 latansı (ms)	144.80±12,51	146.30±11.23	144.80±12.51	0.363
P100 genliği (mv)	4.91±3.05	4.79±2.93	4.64±2.99	0.057

KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen GK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı ($p<0.001$). Bu anlamlı fark, ES (enjeksiyon sonrası) 6. hafta GK değerlerinin EÖ GK ($p<0.001$) ve ES 1. hafta GK ($p<0.001$) değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. EÖ GK değerleri ile ES 1. hafta GK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0.317$).

KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen göz içi basıncı (GİB) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı ($p<0.001$). Bu anlamlı farkın, ES 1. hafta GİB değerlerinin EÖ GİB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı. ES 1. haftadaki bu anlamlı GİB yüksekliği, vitreus içine uygulanan enjeksiyona bağlı vitreustaki volüm artışına bağlandı. EÖ GİB değerleri ile ES 6. hafta GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0.683$).

Tartışma

Göziçine uygulanan anti-VEGF ajanların retinal toksisiteleri çok sayıda insan ve hayvan çalışmalarında test edilmelerine ve güvenli bulunmalarına rağmen optik sinir fonksiyonlarına etkilerini gösteren çalışmalar sınırlıdır.

Anti-VEGF ilaçların göz içine uygulamaları sonucunda ortamdaki VEGF miktarında azalma meydana gelmektedir. Retinal mikrosirkülasyon ve optik sinirin kökenini oluşturan retinal nöronların apoptozisten korunmasında önemli rolü olduğu bilinen VEGF' in azalması sonucu retinal iskemi ve optik sinir fonksiyonlarında gerileme oluşabilir [13]. Çalışmamızda göziçine uygulanan bir anti-

VEGF ajan olan ranibizumabın optik sinir üzerine etkisini patern-VEP testi ile fonksiyonel açıdan değerlendirdik.

YBMD'si olan ve diğer sağlıklı grup arasında VEP parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Burada aynı yaş grubunda sağlıklı insanları seçmemizin nedeni yaşın VEP parametreleri üzerinde etkisini ortadan kaldırmaktı.

Enjeksiyon yapılan gözler ve diğer gözlerin enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ve 6. haftalardaki patern-VEP kayıtları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmedi. Enjeksiyon yapılan gözlerde görme keskinliği değerlendirildiğinde enjeksiyon öncesiyle enjeksiyon sonrası 6. haftadaki görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelleme vardı. Bu durum KNV lezyonunun gerilemesine bağlandı. Bu üç zaman noktasındaki enjeksiyon yapılan gözlerin göziçi basıncı ölçümleri karşılaştırıldığında enjeksiyon sonrası 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği izlendi ve 6. haftada enjeksiyon öncesindeki ölçüm derecelerine gerilediği izlendi. Göziçi basıncın 1. haftada yükselmesi ve sonrasında gerilemesi vitreus içine verilen ranibizumabın volüm artışı yapmasına bağlandı.

Daha önce yapılan benzer bir çalışmada Tamer A. Macky ve ark. [12] bir başka anti-VEGF ajan olan bevacizumab enjekte ettikleri KNV hastalarının, enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalarda ERG ve flash-VEP testleriyle optik sinir ve retina fonksiyonlarını incelemişlerdir. Çalışmaya katılan 55 hastanın 55 gözüne 1.25 mg/ml bevacizumab enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalardaki görme keskinliği değerlendirildiğinde başlangıçta 4/60 olan görme keskinliği ortalamasının 6. haftada ortalama 6/60' a çıktığı görülmüş. Bu durum KNV lezyonunun gerilemesine bağlanmış ve bizim yaptığımız çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Bakri J. ve ark. [9] yaptığı hayvan çalışmasında, 8 tavşan gözüne intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulamış ve gözler çıkarılarak retina ve optik disklerinden kesit alınarak ışık mikroskopisi altında histolojik inceleme yapılmış ve sonuç olarak kontrol grubuyla enjeksiyon yapılan grup arasında histolojik olarak fark izlenmemiş ve histolojik olarak incelenen retina tabakalarının intakt olduğu görülmüştür.

Luthra ve ark. [7] yaptıkları bir çalışmada, insan retinal pigment epitelyum hücreleri, sıçan nörosensöriyel ve insan mikrovasküler endotel hücre kültürleri üzerine doğrudan 1 mg bevacizumab maruziyetinden sonra 2. 6. ve 24.

saatlerde hücrelerin hala canlılığını devam ettirdiklerini ortaya koymuşlardır.

Manzano ve ark. [8] yaptıkları hayvan çalışmasında, 20 tane albino tavşanın tek gözlerine 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 14. günde histolojik kesitler alınarak ışık mikroskopunda incelenmiş. Histolojik kesitler incelendiğinde enjekte edilen ile diğer gözler arasında fark saptanmamıştır. Myers ve ark. [11] yaptıkları çalışmada, yaygın olarak kullanılan 3 anti-VEGF ajan olan pegaptanib sodyum, bevacizumab ve ranibizumab enjeksiyonu yaptıkları tavşan gözlerinin enjeksiyon öncesi ve sonrası 8. haftada ERG ve immünohistokimyasal yöntemlerle retina tabakalarının fonksiyonlarını ve histolojik kesitlerini incelemişlerdir. Bu çalışmada uygulanan anti-VEGF dozları klinik kullanım dozlarının 3 katı fazla miktarda uygulanmıştır. Elde edilen bulguların immünohistokimyasal yöntemlerle yapılan incelemelerinde retina tabakalarında herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır.

İntravitreal uygulanan Anti-VEGF ilaçlarla yapılan bu toksisite çalışmaları incelendiğinde, yüksek dozlarda uygulanan çalışmaların birkaçında fonksiyonel ve histolojik olarak kısmi toksisite bulguları saptanmış olup klinik uygulama dozlarında ise hiçbir toksisite saptanmamıştır. Bu durum bizim yaptığımız çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak; yaptığımız bu çalışmada, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan gözlerde optik sinir fonksiyonlarında anlamlı herhangi bir azalma olmaksızın tolere edilebilir görünmektedir. Ancak yaptığımız çalışma kısa süreli olup daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olabilir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve anti-VEGF tedavi. Göz hastalıkları ve anti-VEGF tedavi (2009).
2. Wang F, Rendahl KG, Manning WC, Quiroz D, Coyne M, Miller SS. AAV-Mediated expression of vascular endothelial growth factor induces choroidal neovascularization in rat. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 781-90.

3. Yu MJ, Shen WY, Lai MC, Constable IJ, Papadimitriou JM, Rakoczy PE. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in abnormal vascular changes in the adult rat eye. GrowthFactors 2000; 17: 301-12.
4. Shen WY, Yu MJ, Barry CJ, Constable IJ, Rakoczy PE. Expression of cell adhesion molecules and vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization in therat. Br J Ophthalmol 1998; 82: 1063-71.
5. Yi X, Ogata N, Komada M, Yamamoto C, Takahashi K, Omori K, Uyama M. Vascular endothelial growth factor expression in choroidal neovascularization in rats. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997; 235: 313-9.
6. Lassota N. Clinical and histological aspects of CNV formation: studies in an animal model. Acta Ophthalmol 2008; 86: 1-24.
7. Luthra S, Narayanan R, Eduardo L, et al. Evaluation of invitro effects of bevacizumab on retinal pigment epithelial, nörosensory retinal and microvascular endothelial cells. RETINA 2006; 26: 512-8.
8. Manzano A, Roberta P, Gholam A, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab. RETINA 2006; 26: 257-61.
9. Bakri J, Cameron D, Pulido J, et al. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. Am J Ophthalmol 2006; 142: 162-4.
10. Christoforidis JB, Carlton MM, Knopp MV, Hinkle GH. PET/CT imaging of I-124 radio labeled bevacizumab and ranibizumab after intravitreal injection in a rabbit model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 5899-9037
11. Myers A, Adrian M, Bruun A, et. al. Retinal Function and Morphology in Rabbit After Intravitreal Injection of VEGF Inhibitors Current Eye Research 2012; 37: 399-407.
12. Tamer A. Macky and Mohamed M. Mahgoub. Electrophysiological Assessment of Optic Nerve and Retinal Functions Following Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin). J Ocular Pharmacol Therapeutics: DOI. 2011; 141: 10-1089.
13. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004; 25: 581-611.
14. Luke M, Januschowski K, Luke J, et. al. The effects of ranibizumab (Lucentis) on retinal function in isolated perfused vertebrate retina. Br J Ophthalmol 2009; 93: 1396-400.

Sorumlu Yazar: Serkan Demiryürek, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Merkez, 68200, Aksaray, Türkiye

E-mail: serkandemiryurek@yahoo.com.tr