

# Vitreoretinal Cerrahide Yenilikler; Yardımcı Ajanlar (Anti-Vegf, Silikon, Boyalar)

Improvement on Vitreoretinal Surgery;  
Assistant Devices (Anti-Vegf, Silicon Oil, Dyes)

Dilaver ERŞANLI<sup>1</sup>

Derleme

Editorial Review

## ÖZ

Bu yazıda vitreoretinal cerrahide kullanılan anti-anjiyogenik ajanlar, silikon yağları ve vital boyalardaki güncel gelişmelere değinilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Vitreoretinal cerrahi, Anti-VEGF, silikon, boyalar.

## ABSTRACT

In this report dealt with recent developments of anti-angiogenic agents, silicon oils and use of the vital dyes in vitreoretinal surgery.

**Key Words:** Vitreoretinal surgery, Anti-VEGF, silicon oil, vital dyes.

Ret-Vit 2010;18:Özel Sayı:31-36

## GİRİŞ

Geçtiğimiz son on yıl içerisinde vitreoretinal cerrahi alanında kullanılan cihazlardaki ciddi gelişme ve yeniliklere paralel olarak, yardımcı ajan ve kullanılan tekniklerde de birçok yenilikler kullanıma girmiştir. Bu yenilikler cerrahi başarı ve görsel sonuçlar üzerine olumlu etkisinin yanında cerrahi sürelerinin kısalmasına, uygulamaların kolaylaşmasına neden olmuştur. Vitreoretinal cerrahi anlayışında yeni bir konsept oluşturan bu yeniliklerin bir başka olumlu sonucu da vitreoretinal cerrahinin yaygınlaşmasına ve uygulayıcı sayısında artıştır. Bu yazıda anti-VEGF uygulamaları, silikon yağları ve vitreoretinal cerrahide kullanılan vital boyalarla ilgili gelişmeler ve tekniklerden bahsedilecektir.

Anjiyogenez önceden mevcut olan kan damarlarından yeni kan damarlarının geliştiği bir süreçtir. Vaskulogenez ise embriyolojik gelişim sırasında damar oluşumu sürecini tanımlar.

- **Arteryogenez** ; Yeni arterlerin gelişmesidir.
- **Lenfanjiyogenez** ; Lenfatik damar gelişimidir.

Anjiyogenez fetal dönemde, menstrüel siklus dönemlerinde ve yara iyileşmesinde olduğu gibi hayat boyu devam eden normal damarların oluşumunu sağlayan fizyolojik bir süreçtir. İskemi, enflamasyon ve tümör gelişimi gibi durumlarda patolojik olarak gelişir. Anjiyogenez karmaşık bir süreç olup; önce damarlarda genişleme ve geçirgenlik artışı, daha sonra endotel hücrelerinin göçü ve çoğalması ile kapiller ağ oluşumu şeklinde basitçe tanımlanabilir. Anjiyogenez ve neovaskülarizasyon zaman zaman birbirinin yerine kullanılabilirle birlikte; neovaskülarizasyon patolojik süreç sonucunda gelişen yeni damar oluşumlarını tanımlamaktadır.

Anjiyogenezi uyaran faktörler içinde en çok etkili olduğu düşünülen Vasküler Endotelial Büyüme Faktörüdür (VEGF). Retina damarlarında dolaşım bozukluğuna bağlı gelişen iskemi, VEGF düzeylerinde anlamlı artışa neden olan en önemli etkidir. Retinada VEGF'in kaynağı; retina pigment epitel, müler hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir.

Geliş Tarihi : 05/07/2010

Kabul Tarihi : 23/07/2010

Received : July 05, 2010

Accepted : July 23, 2010

1- GATA Haydarpaşa Askeri Hastanesi Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Prof. Dr.

1- M.D. Professor, GATA Haydarpaşa Military Hospital, Department of Ophthalmology

İstanbul/TURKEY

ERŞANLI D., dersanli@e-kolay.net

Correspondence: M.D. Professor, Dilaver ERŞANLI

GATA Haydarpaşa Military Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY

Çalışmalarda proliferatif diabetik retinopatide (PDR) VEGF seviyelerinin yükseldiği ve iyi bir panretinal fotokoagülasyon tedavisinden sonra VEGF düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. VEGF düzeyinin artışı ile vasküler permabilitede artışa neden olur. Nitekim ilk keşfinde de bu etkisinden dolayı vasküler permeabilite faktörü olarak adlandırılmıştır. Daha sonra molekül yapısının aydınlatılması ile bu iki faktörün aynı olduğu keşfedilerek seksenli yılların sonlarına doğru VEGF olarak adlandırılmıştır.

VEGF vasküler permeabilite artışının yanı sıra vasküler endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu, hayatiyetinin devamlılığı ve tomurcuklanması yani yeni damar oluşumu üzerinde etkilidir.

Primatlarda vitre içi VEGF enjeksiyonu DR benzeri şekilde yaygın (iris dahil) retinal neovaskülarizasyon oluşumuna neden olmuştur.<sup>4,5</sup> 1980'li yıllarda başlayan VEGF etkilerinin araştırılması ve son yıllarda ona karşı antikorların geliştirilmesi retina damar hastalıklarının tedavisinde yeni ufuklar açmıştır. Retinal ve koroidal neovaskülarizasyonlarda vitre içi anti-VEGF uygulanması ile geriletebileceği klinik çalışmalar ile gösterilmiştir ve halen retina birimlerinin en yaygın klinik uygulamalarından birini oluşturmaktadır.

Anti-VEGF stratejileri yeni kan damarlarının büyümesini, çoğalmasını yavaşlatmada ve inhibe etmede etkili görünmektedir. VEGF çekilmesi (kesilmesi ya da blokajı) yeni büyümüş olan damarların regresyonuna yol açabilir ancak daha önceden gelişip yerleşmiş damarların regresyonunu sağlayamamaktadır. Yeni angiogenik tomurcuklar ortaya çıktıkça bu tomurcuklar lökositler tarafından remodüle edilirler ve nöral hücreler tarafından hızla çevrelenirler (perisitler). Yeni oluşan kan damarları 10-14 gün içinde, kendilerini VEGF çekilmesine/ kesilmesine karşı refrakter bir duruma getirecek matür duruma ulaşmaktadır (yani bu süreden sonra VEGF bloke edilse bile damarlar regrese olmamaktadır).<sup>6</sup>

## ANTI-VEGF İLAÇLAR

Oftalmik hastalıklar için en az 3 VEGF inhibitörü ileri klinik geliştirme aşamasında bulunmaktadır: Ranibizumab (Lucentis, rhuFab V2; Genentech Inc) ve Pegaptanib sodium (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals) ve bevacizumab (Avastin, Genentech Inc ).

### 1- Ranibizumab (Lucentis),

Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş olan humanize edilmiş bir fare antikorudur. Klasik bir antikorun tim parçalarını içermez; antikorun hafif ve ağır zincir ve Fc bölümleri ayrılarak sadece etken olan ve VEGF'e bağlanan Fab bölümünden oluşur. Yüksek affiniteli bir antikor parçasıdır. Ranibizumab bütün VEGF izoformlarını inhibe etmektedir.

### 2- Pegaptanib sodyum (Macugen)

VEGF165 isoformunu spesifik bir şekilde bloke eden bir aptamerdir.<sup>7</sup> Aptamerler, spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek bir

affinite ile bağlanan birer antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonukleotidlerdir. Eye-tech firmasının ürettiği bu aptamer 28 baz uzunluğundadır ve vitreus içindeki yarı ömrünü arttıracak 2 tane polietilen glikol grubuna sahiptir. Bu aptamer VEGF165 isoformuna çok yüksek bir affinite ve spesifite ile bağlanır ve böylece söz konusu isoformun reseptörlerine bağlanmasını önler.

### 3- Bevacizumab (Avastin, Altuzan)

DNA teknolojisi ile üretilen insan monoklonal antikor olup, molekül ağırlığı 149 kDa'dır. Ranibizumabtan farklı olarak klasik bir antikorun tüm elementlerini içerir. VEGF'in bütün isoformlarına bağlanır ve inhibe eder.

Preklinik çalışmalarında, VEGF'ye karşı geliştirilmiş antikorların uygulanmasıyla, deneysel olarak indüklenmiş olan rubeosisin kaybolduğu bildirilmektedir. Pegaptanib'in (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York) de ufak retinal neovaskularizasyon alanlarının regresyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bevacizumab ile görülen çok hızlı, dramatik yanıt, bu antikorun VEGF'nin tüm izoformlarına karşı olan aktivitesiyle ilişkili olabilirken pegaptanib sadece VEGF165'i inaktive etmektedir. Bevacizumab'ın modifiye edilmiş bağlanma yerinden ibaret olan ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc, South San Francisco, CA) daha küçük boyutta olması nedeniyle daha iyi bir retinal penetrasyon amacıyla geliştirilmiştir. Ancak, proliferatif diabetik retinopatide neovaskularizasyonun preretinal lokalizasyonda olduğu düşünüldüğünde daha iyi bir retinal penetrasyon çok da faydalı olmayabilir. Aslında, daha büyük boyuttaki bevacizumab daha avantajlı olabilir çünkü bevacizumab gözde, ranibizumab'dan daha uzun yarı-ömre sahip olduğu düşünülmektedir. Yarılanma ömrünün daha uzun olması daha düşük dozlarda etkili olmasını sağlamakla beraber daha fazla sistemik yan etkiye de yol açabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

### Proliferatif diabetik retinopatide vitre içi anti VEGF uygulamaları

Intravitreal bevacizumab'un proliferatif diabetik retinopatiye sekonder neovaskularizasyonun regresyonuna neden olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu regresyonun ne kadar süre persistan kalacağı (devam edeceği) bilinmemektedir ancak geçici bir etki bile çeşitli klinik durumlarda faydalıdır. Örneğin vitreus hemorajisi gibi panretinal fotokoagülasyona engel olan media opasitelerinin varlığında uygulanan bevacizumab yeni hemorajji gelişimini ve neovasküler yapıların gerilemesini sağlayarak faydalı olabilmektedir.

Intravitreal bevacizumab için yayınlanmış uzun-dönemli güvenlik raporlarının mevcut olmamasına rağmen bugüne dek yayınlanan kısa süreli çalışmalarda iyi tolere ediliyor görünmektedir.<sup>8</sup>

Bevacizumab'ın yarılanma ömrü ranibizumab'a göre daha uzun olmakla beraber, bazen 3 aya kadar etkisi devam ederken, bazen birkaç hafta sonra damar sızıntıları tekrarlayabilmektedir.

PDR'de cerrahi öncesi intravitreal anti-VEGF uygulamaları son yıllarda giderek daha sık başvuru alan yardımcı bir yöntem olarak klinik uygulamalarda yerini almıştır. İntravitreal bevacizumab vitre içi kanamalı PDR'li olgularda vitrektomi gereksinimini azaltmaktadır. Vitrektomi operasyonunu kolaylaştırmaktadır. Operasyon sırasında kanamayı azaltmakta, retinadaki ödemi azaltmakta ve fibrovasküler membranın daha kolay retinadan ayrılması sağlanmaktadır. Ameliyat süresini, kullanılan alet sayısını, göz içersine giriş çıkış sayısını ve manüplasyonları azalttığı bildirilmiştir.<sup>9-11</sup>

Preoperatif bevacizumab yapılan olgularda intraoperatif retina yırtığına daha az rastlandığı bildirilmiştir. Neovaskularizasyonda azalma, retinal konjesyonda azalma, retinanın traksiyonlara daha dayanıklı hale gelmesi, intraoperatif kanamanın daha az olması ve buna bağlı daha az kanama temizliği gerekliliği retinal yırtık riskindeki düşüşün nedenleri arasındadır.

### Proliferatif diabetik retinopatide vitre içi anti VEGF Tedavisinde Riskler

Cerrahi öncesi vitre içi VEGF enjeksiyonuna ait riskler endoftalmi, retina dekolmanı, katarakt ve üveit olarak sayılabilir. Ciddi sistemik yan etki bildirilmemiştir. Miyokard enfarktüsü geçirmiş olanlarda ,felç geçirmiş olanlarda dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Bevacizumab ile ilişkili yan etkiler literatürde şöyle sıralanmıştır; GIS kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, daire, halsizlik ve lökosit sayısında azalmadır. Bevacizumab gebelikte kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. IgG nin plasentadan geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle bevacizumab geçme ihtimali yüksek olup hayvan çalışmalarında vaskulogenezis bozduğundan bevacizumab kullanımı süresince etkili bir gebelikten korunma yöntemi reproduktif çağıdaki tedavi alacak kadınlara önerilmelidir.

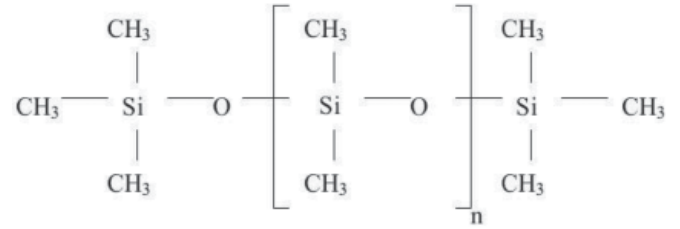
**Traksiyonel dekolmanda artma:** İntraoperatif yırtık gelişimindeki azalmaya karşın, enjeksiyon sonrası traksiyonel retina dekolmanı riskindeki artış dikkat çekicidir. Bu süre uzarsa fibrovasküler dokuda artan traksiyona bağlı olarak retina dekolmanı gelişme riski daha da artmaktadır. İdeal süre 5 gündür. Cerrahide gecikilmesi; enjeksiyonla cerrahi arasında geçen süre ortalama 13 gün (3-31 gün) olarak bildirilmiştir.

Traksiyonel dekolman gelişiminde enjeksiyon ile cerrahi arasında geçen süre çok önemlidir. Farklı yazarların proliferatif diabetik retinopatili olgularda cerrahi öncesi vitre içi anti-VEGF uygulaması sonrası traksiyonel dekolman gelişen olgu sayıları aşağıda verilmiştir.

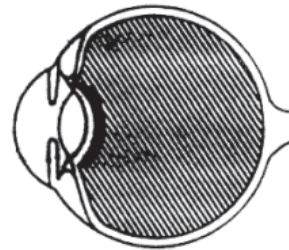
Yazar	Toplam Olgu	TRD Gelişen Olgu
Avery	-85 olgu	2 TRD
Rizzo	-22 olgu	-
Ishikowa	-8 olgu	2
Arevalo	-211 olgu	11 TRD

### SİLİKON YAĞLARI

Silikon yağlarının 1950'li yıllarda tıpta kullanıma girmesinden sonra 1960'lı yıllarda, henüz vitrektominin bilinmediği dönemlerde, vitreus içine enjeksiyon şeklinde retina dekolmanı olgularında kullanıldığı görülmektedir.<sup>12</sup> Oftalmoloji kliniğinde kullanılan silikon *polydimethylsiloxane* olup, silisyum ve oksijen zinciri üzerinde silisyum atomlarına bağlı metil köklerinden oluşan bir sentetik polimerdir. Hidrofobik, saydam, inert bir yapıya sahiptir. Polimerlerinin uzunluğu viskoziteyi belirler ve polimer uzunluğu arttıkça viskozite artar. Moleküler ağırlığı silikon yağının önemli parametrelerinden biridir. Düşük molekül ağırlığı doku içersine buharlaşarak difüzyonu artırırken ayrıca inflamatuvar toksik reaksiyona ve makrofağ migrasyonuna neden olurlar. Yüksek viskoziteli silikon yağı bileşimlerinde düşük moleküler ağırlıklı içerikler daha azdır ve daha geç emülsifiye olurlar. Polimerdeki metil grubunun fenil metil veya trifloro propil ile değiştirilmesi ile sudan daha ağır özellikte ağır silikon elde edilir ve alt retinal yırtıklı dekolmanlarda normal silikona tercih edilir.



Şekil 1: Silikon yağının polimer yapısı.



Fakik gözde silikon ön yüzeyi + 5.50 D



Afakik gözde silikon ön yüzeyi - 6.50 D

Şekil 1: Silikon yağının polimer yapısı.

**Yüzey gerilimi;** silikon -sıvı için 40 dyne/cm<sup>2</sup> iken gaz- sıvı yüzey basıncı 70 dyne/cm<sup>2</sup>'dir. Bu nedenle tamponad etkisi gazlardan daha zayıftır. Yüzey gerilimi hafif siikonda daha düşük ağır silikonlarda ise daha yüksektir. Düşük yüzey gerilimi emülsifikasyonu kolaylaştırırken, emülsifikasyon gelişiminde de yüzey gerilimi dolayısı ile tamponad etkinliği düşer.

PPV esnasında sıvı-hava değişimi ile retina yatıştırıldıktan sonra hava-silikon değişimi ile uzun süreli tamponad sağlanır.

**Refraktif indeks;** silikonun refraktif indeksi 1.4035 dir (Vitreus: 1.33) Vitreustan daha yüksek olan bu refraktif indeks nedeniyle gözün refraktif indeksinde değişiklik meydana getirir. Gelişen refraktif değişiklik silikon kitlesinin ön yüzünün şekline göre tanımlanır.

Fakik gözde konkav (-) lens etkisi gösterir ve yaklaşık + 5.50 D'lik hipermetropi oluşturur. Afakik gözde konveks (+) lens etkisi gösterir yaklaşık - 6.50 D'lik miyopi oluşturur. Vitreusa yakın bu refraktif indeks postoperatif iyi bir fundus muayenesi imkanı tanır.

## SİLİKON TAMPONADININ YAYGIN ENDİKASYONLARI

1. Non travmatik retina dekolmanı ve proliferatif vitreoretinopati (PVR).
2. Şiddetli Diabetik traksiyonel retine dekolmanı.
3. Dev yırtıklar.
4. Travmatik retina dekolmanı ve proliferatif vitreoretinopati (PVR).
5. Multiple veya posterior yerleşimli yırtıklar.
6. Makula deliği.

Uzun süreli tamponad sağlaması, pozisyon gerektirmemesi (çocuk, yaşlı, engelli), tek gözlü olgularda hemen görmeyi sağlaması, uçak yolculuğu yapacak hastalarda ve yüksek irtifada yaşayanlarda basınç değişikliklerinden etkilenmemesi silikon yağı kullanımı avantajları arasındadır.

Cerrahi teknik olarak silikon enjeksiyonu iki basamaklı; sıvı-hava ve ardından hava-silikon değişimi ya da perflorokarbon - silikon değişimi şeklinde uygulanabilir. Afak gözlerde inferiyor periferik iridektomi pupil blok glokomu ve silikon yağının ön kamaraya geçişini engeller.

## SİLİKON KOMPLİKASYONLARI

### 1. İntraoperatif

Silikonun subretinal bölgeye kaçması

Ön kamaraya gelmesi

### 2. Retinal Toksisite

Kanıtlanmış gerçek toksisite yoktur.

### 3. Emülsifikasyon

En sık karşılaşılan komplikasyondur. Silikon verilen gözde zamanla veya vitre içi kanama neticesinde ya da silikonun saf olmaması ile emülsifikasyon gelişir ve tamponad etkisinin azalması,

- Korneal endotel teması bant keratopati oluşturur.
- Trabekülumu tıkayarak glokom oluşumuna neden olur,
- Retina altına (yırtıktan) silikon geçişi ile retina dekolmanı oluşumu,

-Vitreus içinde, fundus görünümünü bozar.

-Optik aksı kapatarak görmeyi azaltır.

### 4. Presilikon Membran

Alt yarıda birikmiş olan inflamatuvar hücreler membran oluşumuna neden olur.

### 5. Katarakt

Silikon blok tarafından lensin mekanik etki ile beslenmesi ve metaboizmasının bozulması.

12. hafta da silikon yağının alınması kataraktı geciktirir, ancak önlemez. Katarakt gelişim oranı;

- 1 yılda %50
- 5 yılda %100'dür.

### 6- Keratopati

• Kornea endoteline mekanik barrier etki sonucu aköz humorun stromaya geçişini önler.

• Yaşlılarda bullöz keratopati, gençlerde bant keratopati gelişir.

• Ön kamaraya silikon yağının geçişinin önlenmesi.

Afakik hastalarda silikon yağı enjeksiyonu öncesi ön kamaraya hava ile doldurulur.

Saat 6 ya en az 2 mm iridektomi yapılır.

Üst kadranda geniş iridektomi varsa silikonun buradan ön kamaraya geçişini önlemek için kapatılır.

### 7. Glokom

- Silikon yağı glokomu: %8 olarak bildirilmiştir.
- Silikon partiküllerinin trabekülumu tıkanması.
- İrisin silikon blok ile öne itilmesi göz içi basıncı artışına neden olur.

- En önemli neden iridektominin tıkanmasıdır.

- İris neovaskularizasyonları.

- Fibrin membran.

- Kapsül kalıntısı.

• Aşırı silikon enjeksiyonu.

- pupiller blok yapabilir.

- Fakik hastalarda zonüller dialize neden olabilir.

### 8. Silikon Alınması

- |                      |                    |
|----------------------|--------------------|
| - Redekolman         | %25                |
| - Hipotoni           | %16 (Anterior PVR) |
| - Expulsive hemoraji | %1                 |

Subkonjunktival silikon yağı ve inflamasyon silikon yağı kullanımına ait diğer komplikasyonlar arasında yer alır.

Hem alt hem üst kadranda retinayı tamamı ile destekleyecek mükemmel bir tamponad yoktur. Üst yarı dekolmanlarda hafif silikonlar tercih edilirken özellikle alt kadranda ve nüks dekolmanlarda, proliferasyon ve PVR gelişiminin önlenmesinde ağır silikonlar tercih edilir. Literatürde gaz tamponad ile silikon yağı ya da ağır ve hafif silikon yağlarının kombine kullanımı ile ilgili bildiriler mevcutsa da bu uygulamalar yaygın kullanılmamaktadır.

## BOYALAR (KROMOVİKREKTOMİ)

Oftalmolojide 1930'lu yıllardan beri hint mürekkebi, fast green, metilen mavisi, evans blue ve flöresein gibi farklı boyalar; subretinal sıvı drenajını göstermede, retinal yırtık tespitinde ve fundus görüntüleme gibi değişik amaçla kullanılagelmıştır. Günümüzde vitreoretinal cerrahide en yaygın kullanılan boyalar, kullanım amaçları ve toksisite değerlendirmeleri tablo1 de gösterilmiştir. Tablo 2 de ise bazı kimyasal ve fiziksel özellikleri sıralanmıştır.<sup>13</sup> Bunlardan triamsinolon boyama özelliği olmayıp ince partikülleri ile yüzeye tutunarak görünürlüğü artırır.

**Tablo 1:** VRC yaygın kullanılan boyalar, kullanım amaçları ve toksisite değerlendirmeleri.

	İLM	ERM	Toksosite
Flöresein	-	-	?
İndosiyenin yeşili	+	-	+/-
Tripan mavisi	-	+	-
Triamsinolon	-	-	+/-
Patent Blue	-	+/-	-
Brillant Blue	+	?	?

Vitreus, iç limitan membran ve epiretinal membranların şeffaf veya yarı şeffaf yapıları cerrahi sırasında görünürlüklerini azaltan ve manüplasyonlarını zorlaştıran, dolayısı ile cerrahiye zora sokan en önemli etkenlerden biridir. Organik bir yapının boyanması sırasında boya ile doku arasında kovalent bağ oluşur ve boya doku içerisine işleyerek hacminde artışa ve boyayıcı özelliğinden dolayı renginde değişikliğe neden olur. Böylece şeffaf yapıların görünürlüğü arttığı gibi manüplasyonları da kolaylaşır. Dokular içerdikleri organik moleküllere göre değişik boyalara afinite gösterip, özgün olarak boyanabilirler. Örneğin indosiyenin yeşili spesifik olarak iç limitan membranı boyarken epiretinal membranları boyamaz. Tam tersi bir davranışla tripan mavisi de epiretinal membranları boyarken iç limitan membranda belirgin bir boyanma oluşturmaz. Boyaların farklı yapıları boyama özellikleri değerlendirilerek, komplike gözlerde dokuların seçilebilirliğini artırmak için, iki farklı boyanın vitre içine verilmesi son yıllarda kullanılagelen bir diğer yeni tekniktir.

**Tablo 2:** VRC'de kullanılan boyaların bazı kimyasal ve fiziksel özellikleri.<sup>13</sup>

Adı	Kimyasal formül	Molekül A	Kimyasal grup	Renk	Kullanıma girişi
Flöresein	C <sub>20</sub> H <sub>10</sub> Na <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	376	Ksanten	Kırmızı-kahverengi	1978
İndosiyenin Yeşili	C <sub>43</sub> H <sub>47</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	774	Trikarbosiyenin	Koyu yeşil	2000
İnfrasiyenin Yeşili	C <sub>43</sub> H <sub>47</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	774	Trikarbosiyenin	Koyu yeşil	2002
Tripan mavisi	C <sub>34</sub> H <sub>24</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>14</sub> S <sub>4</sub>	961	Diazo	Koyu mavi	2003
Triamsinolon	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> FO <sub>6</sub>	434	Steroid	Beyaz	2003
Patent blue	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> NaO <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	582	Triarilmetan	Mavi	2006
Bromofenol blue	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> Br <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	670	Triarilmetan	Koyu mavi	2006
Brillant blue	C <sub>47</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Na	854	Triarilmetan	Mavi	2006

Toksik etkilerden kaçınmak amacıyla daha az miktarda boya kullanarak yeterli boyanmayı sağlamak amacıyla enjeksiyon sıvısının soğutulması ve soğuk boya soluyunun sıvı dolu gözde retina üzerine çökmesinin sağlanması pratik bir yöntemdir. Aynı amaçla çözücü olarak yüksek konsantrasyonda dekstroza kullanımı osmolariteye bağlı toksisiteye neden olabileceğinden soğuk uygulamaya göre emniyeti tartışmalı bir yöntemdir.

Günümüzde vitreoretinal cerrahide boyaların kullanım amaçları; vitreusu görünür hale getirmek, epiretinal membranları belirginleştirmek ve İLM soyulmasını kolaylaştırmak şeklinde üç ana başlık altında özetlenebilir. Boyaların vitreoretinal cerrahide kullanım amaçlarından bir diğeri de; yırtığı bulunamayan dekolmanlarda vitre içine tripan mavisi ya da indosiyenin yeşili enjeksiyonu ile yırtık kenarlarının boyanmasıdır.

Vitre içi hemoraji ve sinkizis sintilans gibi vitre içinde asılı partiküllerin bulunduğu gözlerde vitreusun seçilebilirliği artmıştır. Benzer şekilde vitrektomi sırasında otolog kan enjeksiyonu vitreusu görünürlüğünü artırır. Yine vitrektomi öncesi intravenöz flöresein enjeksiyonu vitreusu boyayarak vitreusun görünürlüğünü artıran tekniklerden birisidir. İki binli yılların başlarında ise bu amaçla uzun etkili bir steroid olan triamsinolon asetonid dilüe edilerek ince partiküllerinin vitre içine enjeksiyonu hem vitreusu görünürlüğünü artırmada hem İLM soyulması sırasında yüzey kontrastını artırmada kullanılan bir teknik olmuştur. Toksikitesinin bulunmaması ve maküla deliği cerrahisinde delik zemininde kalan partiküllerin bile kapanma izlenmesi tekniğin en önemli avantajlarındanıdır.

### İndosiyenin Yeşili

Fundus görüntüleme için kullanılmakta olan indosiyenin yeşili yeterli prelinik çalışmaları yapılmadan ve standart protokoller olmaksızın maküla cerrahisinde İLM boyamak için 2000'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Başlangıçta %0.5 lik 0.1 ml dozunda hava altında kullanılırken, sonraları daha az miktar ve konsantrasyonlarda sıvı altında kullanılmaya başlanmıştır. Vitreoretinal cerrahi için üretilmiş özel preparatı yoktur. Bu nedenle boya hazırlanırken 25 mg'lık İSY 0.5 ml lik distile su ile çözülür ve üzerine 4.5 ml %5'lik dekstroza eklenerek 5 mg/ml (%0.5) solusyon elde edilir. Standardize protokol olmadığı için literatürde çok farklı konsantrasyon ve mik-

tarlarda kullanım örnekleri bildirilmiştir.<sup>14</sup> Karışımın iyice çalkalanması gerekir ve çözücü olarak serum fizyolojik kullanılmamalıdır.

İSY iç limitan membranı spesifik olarak boyar. Boyanma sonrası İLM manuplasyonu belirgin şekilde kolaylaşır, İLM'da kalınlaşma ve biyomeknik özelliklerinde değişiklikler oluşur. Denilebilir ki İLM en iyi boyama özelliğine sahip boya İSY'dir. İSY ışığa duyarlıdır ve fotodinamik özellik gösterir. Maksimum absorpsiyonu infrared dalga boyunda 790 nm düzeyindedir. Toksik etkilerin oluşmasında endoiluminasyonun retinaya 1-2 mm gibi çok yakın tutulması, ışık dalga boyu, iluminasyon süresi ve solusyonun pH ve ozmolaritesini suçlayan hipotezler öne sürülmüştür. Sonraları İSY toksisitesi üzerine yoğunlaşan endişeler ve fundusta özellikle optik diskte cerrahi sonrası 1 yıldan daha uzun süre gözlenebilen İSY flörensansı, bu boyanın kullanımında çekincelere ve yeni boya arayışlarına neden olmuştur.

### Tripan Mavisi

Katarakt cerrahisinde kapsül görünürlüğünü artırmada uzun yıllardır kullanılan tripan mavisi son yıllarda vitreoretinal cerrahide epiretinal membranları boyamada kullanılmaktadır. Glial epiretinal membranlara afinitesi yüksekken, bazal membran yapısındaki İLM'ı boyaması yetersizdir ve muhtemelen bu zayıf boyanma İLM üzerindeki ince ERM'a ait boyanmadır. Yüzde 0.06 ve %0.15 lik ticari preparatları mevcuttur. Toksikite yönündeki endişeler İSY'ne oranla çok daha azdır ve daha güvenli olduğuna inanılır. Fakat invitro ve invivo çalışmalarda RPE kültürleri ve nöroretinal hücreleri üzerinde özellikle ışık uyarımı ile toksiste yönünde bulgular vardır.<sup>15,16</sup>

### Brillant Blue

Brillant blue E133 adıyla bilinen gıda boyası olup, kozmetik ve gıda sanayisinde kullanılan bir üründür. İSY gibi özgün olarak İLM'ı boyar ve ERM'lerde belirgin boyanma oluşturmaz. Sıvı dolu gözde 0.25 mg/ml (%0.025) konsantrasyonda kan retina bariyerinde bozulmaya neden olmaz ve elektron mikroskopisinde morfolojik bozulma oluşturmaz ve ticari formları da bu konsantrasyondadır. İSY ile karşılaştırmalı çalışmalarda toksik olmadığı tespit edilmiştir. Deneysel çalışmalarda ise 1.0 ve 10.0 mg/ml gibi yüksek konsantrasyonlarının iç retina katlarında vakuolizasyona neden olduğu fakat apoptozisi indüklemediği tespit edilmiştir.<sup>17,18</sup> Boyama karakteristiği İSY'e yaklaşık olarak eşdeğerken, güvenilirliği İSY'den daha yüksek olması, vitreoretinal cerrahide daha fazla tercih edilmesine neden olmuştur.

Hiçbir boya maddesinin her göz içi tamamen toksik olmadığını ifade etmek mümkün değildir. Her zaman için daha az toksik, daha iyi boyanma sağlayan, daha ucuz ve pratik boya arayışlarının devam edeceği aşikardır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ferrara N. Vascular endothelium growth factor: Basic science in clinical progress. *Endocr. Rev.* 2004;25:581-611.
2. Adamis AP, Shima DT.: The role of vascular endothelium growth factor in ocular health and disease. *Retina.* 2005;25:111-118.
3. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG et al.: Vasküler endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl. Journal.* 1994;331:1480-1487
4. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al.: Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology.* 1996;103:1820-1828.
5. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al.: Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:964-970.
6. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, et al.: Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest.* 2003;111:1287-1295.
7. Bell C, Lynam E, Landfair DJ, et al.: Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 1999;35:533-542.
8. Avery RL, Pearlman J, Pieramici MD, Melvin DR, et al: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative retinopathy. *Ophthalmology.* 2006;113:1695-1705.
9. Chen E, Park CH.: Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2006;26:699-700.
10. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, et al.: Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:837-842.
11. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, et al.: Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:213-216.
12. Cibis PA.: Treatment of retinal detachment by injection of silicon oil into the vitreous body. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges.* 1965;66:433-434.
13. EB.: Rodrigues Historical Aspects and Evolution of the Application of Vital Dyes in Vitreoretinal Surgery and Chromovitrectomy Vital Dyes in Vitreoretinal Surgery. *Dev Ophthalmol.* Basel, Karger. 2008;42:29-34.
14. Grisanti S et al.: Safety Parameters for Indocyanine Green in Vitreoretinal Surgery Vital Dyes in Vitreoretinal Surgery. *Dev Ophthalmol.* Basel, Karger. 2008;42:43-68.
15. Narayanan R, Kenney MC, Kamjoo S, et al.: Trypan blue: effect on retinal pigment epithelial and neurosensory retinal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:304-309.
16. Luke C, Luke M, Sickel W, et al.: Effects of patent blue on human retinal function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:1188-1190.
17. Stefan Mennel Trityl Dyes Patent Blue V and Brilliant Blue G-Clinical Relevance and in vitro Analysis of the Function of the Outer Blood-Retinal Barrier Vital Dyes in Vitreoretinal Surgery. *Dev Ophthalmol.* Basel, Karger. 2008;42:101-114.
18. Enaida H, Hisatomi T, Goto Y, et al.: Preclinical investigation of internal limiting membrane peeling and staining using intravitreal brilliant blue G. *Retina.* 2006;26:623-630.