

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

**VEN TIKANIKLIĞINA İKİNCİL MAKULA ÖDEMİNDE
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB ENJEKSİYONU VE
DEKSAMETAZON İMPLANT TEDAVİLERİ UYGULANAN
OLGULARIN GÖRSEL VE ANATOMİK SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Esra VURAL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VEN TIKANIKLIĞINA İKİNCİL MAKULA ÖDEMİNDE
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB ENJEKSİYONU VE
DEKSAMETAZON İMPLANT TEDAVİLERİ UYGULANAN
OLGULARIN GÖRSEL VE ANATOMİK SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Esra VURAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANLARI
Prof.Dr. Sibel KADAYIFÇILAR
Prof.Dr. Bora ELDEM

ANKARA
2014

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleőtirilmesinde ve her aőamasında değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Bora Eldem ve Prof. Dr. Sibel Kadayıfçılar'a ve çalıőmanın istatistiksel analizini gerçekleőtiren Sayın Eda Karaismailoęlu' na teşekkür ederim.

Dr. Esra VURAL

ÖZET

Vural E. Ven Oklüzyonuna Sekonder Makula Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu ve Deksametazon İmplant Tedavileri Uygulanan Olguların Görsel ve Anatomik Sonuçlarının Retrospektif Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2014. Bu çalışmada amaç, retina ven tıkanıklığına ikincil makula ödeminde deksametazon implant ve ranibizumab tedavilerinin görsel ve anatomik sonuçlar üzerine etkinliğini karşılaştırmaktır. Bu amaçla 25 deksametazon implant (grup 1), 25 ranibizumab grubunda (grup 2) olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların görme keskinliği ve makula kalınlığı ölçümleri retrospektif incelendi. hastaların ortalama yaşı 60.7 ± 12.08 (34-87) olup hipertansiyon %64, koroner arter hastalığı %18, hiperlipidemi %14, diabetes mellitus %10 oranında eşlik etmekte idi. Ortalama takip süresi deksametazon implant grubunda 11.3 ± 4.3 (3-20) ay, ranibizumab grubunda 14.7 ± 7.6 (4-28) ay olup bu sürede grup 1'de ortalama 2.2 ± 1.2 (1-5) implant, grup 2'de 5.8 ± 3.5 (1-13) enjeksiyon uygulanmıştı. Enjeksiyon sayısı ranibizumab grubunda belirgin olarak fazla bulundu ($p=0.00$). En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) enjeksiyon öncesi EİDGK'ne göre artış grup 1'de 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulundu; grup 2 de ise 2. ay ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken 1. ayda anlamlı bulunmadı ($p=0.15$). 2 grup karşılaştırıldığında 1. ve 2. ay görme keskinliği artışı grup 1 de grup 2 ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu (1.ay $p=0.022$, 2.ay $p=0.005$). Her iki grupta da makula kalınlığındaki azalmanın anlamlı olduğu görüldü ($p=0.00$). Komplikasyonlara bakıldığında katarakt gelişimi grup 1'de grup 2'ye göre fazla bulunurken, retinal neovaskülarizasyon açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Deksametazon grubunda GİB artışı anlamlı bulundu ama sadece 1 hastada medikal tedavi gerekti. Sonuç olarak hem deksametazon implant hem de ranibizumabın RVT'ye bağlı makula ödeminde görsel ve anatomik sonuçlar üzerine olumlu etkileri olmakla birlikte bu etki deksametazon implant ile daha az sayıda enjeksiyonla sağlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: deksametazon implant, makula ödemi, ranibizumab, ven tıkanıklığı

ABSTRACT

Vural E. Comparing anatomic and visual results of intravitreal ranibizumab injection and dexametasone implant treatments retrospectively in macular edema secondary to vein occlusion, Hacettepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2014. The purpose of this study is to compare anatomical and visual results of intravitreal ranibizumab injection and dexametasone implant treatments in macular edema secondary to vein occlusion. For this purpose, 50 patients, 25 undergoing dexametasone implant (Group 1) and 25 undergoing ranibizumab injection (Group 2), were included in the study. Best corrected visual acuity (BCVA) with ETDRS charts and macular thickness were evaluated retrospectively. The average age of the patients was 60.7 ± 12.08 (34-87) years. In 64% hypertension, 18% coroner artery disease, 14% hyperlipidemia, 10% diabetes mellitus was accompanying vein occlusion. Average follow-up time in dexametasone implant group was 11.3 ± 4.3 (3-20) months and in ranibizumab group 14.7 ± 7.6 (4-28) months. During this periods in group 1 average 2.2 ± 1.2 (1-5) implants and in group 2 5.8 ± 3.5 (1-13) injections were applied. The number of treatments in ranibizumab group were significantly more ($p=0.00$). In group 1, improvement in BCVA compared to baseline BCVA was statistically significant in first, second, third and sixth month; in group 2 that was only statistically significant in second and sixth month and was not significant in first month ($p=0.15$). When the 2 groups were compared, improvement in BCVA in first and second months was significantly more in group 1 ($p=0.022$ in first month, $p=0.005$ in second month). Decrease in macular edema was statistically significant in both groups ($p=0.00$). When complications were evaluated, cataract progression was more in group 1 than group 2. There was no statistically significant difference between 2 groups according to development of retinal neovascularization. Rise in intraocular pressure was significant in dexametasone group but only one patient needed medical treatment. In conclusion, both intravitreal ranibizumab injection and dexametasone implant had positive effect on anatomic and visual results in retinal vein occlusion associated macular edema, but with dexametasone implant this effect could be provided with less number of injections.

Keywords: Dexametasone implant, ranibizumab, macular edema, vein occlusion

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MAKULA	4
2.2. MAKULA ÖDEMİ FİZYOPATOLOJİSİ	5
2.3. MAKULA ÖDEMİNİN ETYOPATOGENEZİ	6
2.4. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI.....	7
2.4.1. Retina Ven Dal Tıkanıklığı (RVDT).....	9
2.4.1.1. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Patogenez	9
2.4.1.2. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Klinik Bulgular.....	10
2.4.2. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı	16
2.4.2.1. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Patogenez	16
2.4.2.2. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Klinik Tanı Ve Bulgular	16
2.4.3. Hemisantral Ven Tıkanıklığı	18
2.5. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI KRONİK KOMPLİKASYONLARI.....	19
2.6. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI TEDAVİSİ	21
2.6.1. Antikoagülasyon	21
2.6.2. Hemodilüsyon.....	22
2.6.3. Lazer Fotokoagülasyon	22
2.6.4. Göz İçi Steroid Uygulaması	23
2.6.5. Anti-VEGF Tedavi.....	25
2.6.6. Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması	27
2.6.7. Cerrahi Tedavi.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR

EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
İVTA	: İntravitreal triamsinolon asetonid
LFK	: Lazer fotokoagülasyon
MMK	: Merkezi makula kalınlığı
NO	: Nitrik oksit
OKT	: Optik koherens tomografi
PDR	: Proliferatif diabetik retinopati
PPV	: Pars plana vitrektomi
PRF	: Panretinal fotokoagülasyon
RAPD	: Relatif afferent pupil defekti
RPE	: Retina pigment epiteli
RVDT	: Retina ven dal tıkanıklığı
RVT	: Retina ven tıkanıklığı
SOV	: Süperior oftalmik ven
SRV	: Santral retinal ven
SRVT	: Santral retinal ven tıkanıklığı
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGF-R	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
YBMD	: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	OKT'de kistoid makula ödemi ve eşlik eden seröz makula dekolmanı (sol), makula ödemi (sağ).....	5
Şekil 2.2.	Üst temporal ven dal tıkanıklığı (sol), santral retinal ven tıkanıklığı (sağ).....	7
Şekil 2.3.	Üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı. Üst temporal ven trasesine uyan retinal hemorajiler ve yumuşak eksudalar	11
Şekil 2.4.	Üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı olgusunda erken ve geç faz fundus floresein anjiyografi (FFA), geç fazda floresein kaçakları.....	12
Şekil 2.5.	İskemik sağ üst temporal retinal ven tıkanıklığı olan olgunun erken ve geç faz fundus floresein anjiyografisi (FFA)	13
Şekil 2.6.	Sağ üst temporal ven dal tıkanıklığı mevcut olan bir olguda sd-OKT de makula ödemi (sol), SRVT olan bir olguda td-OKT de makula ödemi (sağ).....	14
Şekil 2.7.	a) Ven dal tıkanıklığı olan 2 olguda devamlılığı bozulmamış IS-OS bandı (siyah ok).....	15
Şekil 2.8.	İskemik üst temporal ven tıkanıklığı olan bir olguda devamlılığı bozulmuş IS-OS bandı (oklar).....	15
Şekil 2.9.	Noniskemik tip santral retinal ven tıkanıklığı olan olguda yaygın hemorajileri, yumuşak eksudalar ve disk ödemi (üstte), başka bir olguda erken-geç faz FFA'da santral retinal venin tüm dallarında kıvrımlanma artışı ve dilatasyon (altta)	17
Şekil 2.10.	SRVT olan bir olguda disk üzerinde kollateral damarlar (siyah ok).....	17
Şekil 2.11.	Sağ hemisantral ven tıkanıklığı olan olgunun fundus fotoğrafları (üstte) ve FFA'sı (altta).....	19
Şekil 2.12.	Ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi olgularında ikincil epiretinal membran gelişimi (sol), makulada atrofi (sağ)	20
Şekil 2.13.	a.Retinal neovaskülarizasyon (siyah oklar) ve kollateral damarlar (beyaz ok) (üstte) b.Retinal neovaskülarizasyon (siyah oklar), aynı olgunun FFAsında floresein kaçakları (altta)	20

Şekil 2.14.	İntravitreal deksametazon implant ('Ozurdex', Allergan)	24
Şekil 2.15.	a-1 gün önce intravitreal deksametazon uygulanmış bir olgunun fundus fotoğrafı (sol) b. Başka bir olguda uygulama sonrası 3.ayda 2 ye bölünmüş ve eriyen deksametazon implant.....	24
Şekil 3.1.	İntravitreal deksametazon implant uygulaması.....	30
Şekil 4.1.	Grup 1 de EİDGK' nin zamanla değişimi	37
Şekil 4.2.	Grup 1 ve grup 2'de EİDGK' nin zamanla değişimi.....	37
Şekil 4.3.	Grup 1'de SRVT ve RVDT gruplarında zamana göre GK ortalamaları.....	39
Şekil 4.4.	Grup 2'de SRVT ve RVDT gruplarında zamana göre GK ortalamaları.....	39
Şekil 4.5.	Grup 1 ve 2'de ≥ 15 harf artan hasta oranları	40
Şekil 4.6.	Grup 1 (üst) ve grup 2 (alt) de ≥ 15 harf artan hasta oranları	41
Şekil 4.7.	Grup 1'de merkezi makula kalınlığının (MMK) zamanla değişimi	44
Şekil 4.8.	Grup 1 ve grup 2'de merkezi makula kalınlığının (MMK) zamanla değişimi.....	44
Şekil 4.9.	Grup 1' de SRVT ve RVDT gruplarında MMK'nın zamanla değişimi	45
Şekil 4.10.	Grup 2 de SRVT ve RVDT gruplarında MMK' nın zamanla değişimi	45
Şekil 4.11.	Üst temporal ven tıkanıklığına ikincil makula ödemi için intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış bir olguda takip OKT ve GK.....	47
Şekil 4.12.	Üst temporal ven tıkanıklığına ikincil makula ödemi nedeniyle deksametazon implant uygulanmış bir olguda takip OKT ve GK.....	48
Şekil 4.13.	Grup 1'de ortalama göz içi basıncı değişimi	50

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 4.1.	Değerlendirmeye alınan hastaların genel özellikleri.....	33
Tablo 4.2.	Grup 1 de SRVT ve RVDT'de ayrı ayrı ortalama implant aralıklarının süresi	34
Tablo 4.3.	Grupların zamanlara göre EİDGK ortalamaları	36
Tablo 4.4.	1.ay, 2.ay, 3.ay, 6.ay ve son EİDGK artışları ve her iki grubun karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.5.	Grup 1 de SRVT ve RVDT gruplarının EİDGK ortalama artışları.....	38
Tablo 4.6.	Grup 2'de SRVT ve RVDT gruplarının EİDGK ortalama artışları.....	40
Tablo 4.7.	Grup 1 ve grup 2'deki kontrast duyarlılık değişimi	42
Tablo 4.8.	Grup 1 ve grup 2'de merkezi makula kalınlığı ortalamaları.....	43
Tablo 4.9.	1.ay, 2 ay, 3.ay, 6.ay ve son MMK ortalama azalması ve her iki grubun karşılaştırılması	46
Tablo 4.10.	Her iki grupta komplikasyon oranlarının karşılaştırılması....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) endüstrileşmiş ülkelerde görme kaybının önde gelen nedenlerindendir (1). Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) santral retinal ven tıkanıklığından (SRVT) daha sık görülmektedir (1). Retinal ven tıkanıklıklarında görme kaybının en önemli nedeni makula ödemidir. RVT'ye sekonder makula ödeminde tedavisinde laser fotokoagülasyon, anti-VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) olan bevacizumab, ranibizumab, aflibercept; kortikosteroid olan triamsinolon asetonid ve deksametazon implant kullanılmaktadır (2-6). Kortikosteroidler hücre membranında, prostaglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araziidonik asit yolunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektedirler. Ayrıca lökosit migrasyonunu inhibe ederek TNF-alfa ve vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEGF üretimini de azaltmaktadırlar (7). Bir kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonidin retinal damarları ve kan-retina bariyerini stabilize ettiği, kapiller geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (8). RVDT'na bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonidin (İVTA) etkin olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (8,9). Çalışmalarda intravitreal kortikosteroidler aynı zamanda retinal neovaskülarizasyonların, koroid neovaskülarizasyonlarının ve proliferatif vitreoretinopatilerin tedavileri ve önlenmeleri için kullanılmıştır (10-13). Grid lazer tedavisine yanıt vermeyen olgularda İVTA'nın erken dönemde makula ödeminin azalttığı ve görme keskinliğinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (14).

Kortikosteroidler potent anti-inflamatuar etkileri, vasküler geçirgenliği azaltmaları, fibrin depozitleri ve lökosit hareketini inhibe etmeleri, inflamatuvar hücrelerin migrasyonunu baskılamaları, endotelyal sıkı bağlantıları (tight junction) stabilize etmeleri, VEGF, prostoglandinler ve diğer sitokinlerin sentezini inhibe etmeleri nedeniyle tedavide önemli bir yer edinmişlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tedavide etkinliği gösterilmiş bir kortikosteroid olan deksametazon implant günümüzde ven okluzyonuna sekonder makula ödemi tedavisinde ilk sırayı almıştır.

Bir çalışmada deksametazon intravitreal implantın RVT'ye sekonder makula ödeminde görme kaybı riskini azalttığı, görsel düzelmeyi hızlandırdığı ancak yan etkilerin (gözde ağrı, oküler hipertansiyon, ön kamarada hücre pozitifliği) sham (tedavi uygulanmayanlar) grubuna göre deksametazon implant uygulanan grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6).

VEGF'in retina hastalıklarında göz içi neovaskülarizasyonun gelişmesi ve vasküler geçirgenliğin artmasında rol oynayan en önemli anjiyojenik faktör olduğu gösterilmiştir (15). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), proliferatif diabetik retinopati (PDR), psödofakik kistoid makula ödemi, diabetik makula ödemi, SRVT, RVDT gibi vasküler geçirgenliğin arttığı ve oküler neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıkların tedavisi için VEGF'nin farmakolojik inhibisyonu üzerinde sıklıkla durulmuştur. YBMD'ye bağlı subretinal koroidal neovasküler membran, PDR, diabetik makula ödemi ve psödofakik kistoid makula ödemi olgularında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. FDA tarafından metastatik kolorektal kanser olgularında kullanım onayı verilen ilk antianjiyojenik ajan olan bevacizumab VEGF'e karşı geliştirilmiş rekombinant insanlaştırılmış monoklonal fare antikorudur (16). Ayrıca bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden diğer bir anti-VEGF ajan ranibizumab (*Lucentis*) da RVT tedavisinde kullanılmaktadır. Ranibizumab, 48 kDa molekül ağırlığında olan rekombinan insan monoklonal antikorudur. Önce neovasküler YBMD tedavisinde kullanılmak için ruhsat almıştır (17). Yapılan çok merkezli BRAVO VE CRUISE çalışmalarında SRVT ve RVDT'ye ikincil makula ödemi tedavisinde etkin olduğu gösterilmiş olup bu alanda kullanılmak üzere ruhsat almıştır (18). BRAVO çalışmasında intravitreal 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonlarının RVDT'ye ikincil makula ödemi tedavisinde oldukça etkin olduğu ve oküler ve nonoküler komplikasyonlar açısından güvenli olduğu bildirilmiştir (18).

Son yıllarda yeni bir tedavi ajanı üzerinde de durulmaktadır. Aflibercept (VEGF Trap) VEGF-R1 ve VEGF-R2 nin ekstraselüler parçası ve insan IgG'nin Fc parçasından oluşan sentetik bir füzyon proteindir. Bu

yapısal farklılığı nedeniyle yüksek potensi, sıkı bağlanma afinitesi, ekstraselüler matrikse düşük bağlanması ve uzun etki süresi bulunmaktadır. Proanjiojenik etkili VEGF'e bağlanıp inhibe ederek vasküler permeabiliteyi, ödemi ve SRVT ile ilgili patolojik anjiogenezi azaltır. Ek olarak ranibizumab ve bevacizumab sadece VEGF-A'ya bağlanırken, aflibercept VEGF-A'nın yanı sıra plasental büyüme faktörü ve VEGF-B'ye de bağlanmaktadır ancak bunun klinik önemi bilinmemektedir (19,20).

Bu çalışmada RVT'ye sekonder makula ödeminde intravitreal ranibizumab ve deksametazon implant tedavilerinin görme keskinliği, kontrast duyarlılık ve fovea kalınlığı üzerine etkileri karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAKULA

Arka kutupta temporal vasküler arkuatlar arasında kalan horizontal çapı 5.5 mm olan santral retina alanıdır. Histolojik olarak periferik retinadan farklı olarak bu bölgede ganglion hücrelerinin birden fazla nükleus katmanı bulunmaktadır. Makula umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea olarak 5 kısımda incelenir

Umbo: Fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveola reflexidir.

Foveola: 350 mikron çapında ve 150 mikron kalınlığında olan fovea çukurluğudur. Kırmızı- yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250- 600 mikron genişliğindeki foveal avasküler zonu (FAZ) oluşturur.

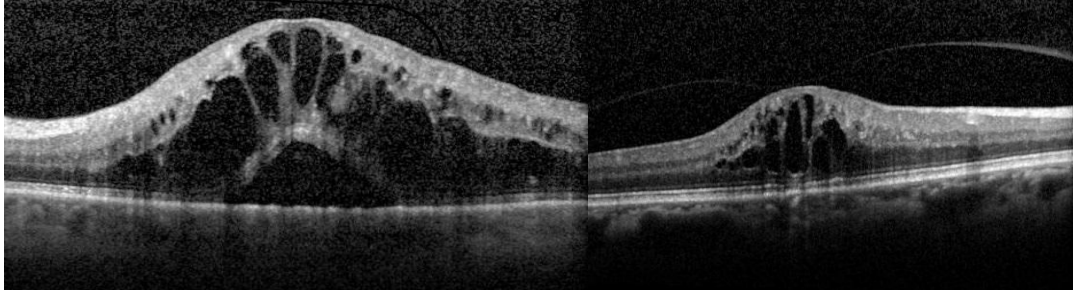
Fovea: Santral retinanın vitreusa bakan yüzeyinde yani iç yüzeyinde olan, optik sinir başı merkezinden 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yer alan 1.5 mm çapındaki bölgedir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada ganglion hücreleri, sinir lifleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır ve bu koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir ve yüksek rezolüsyon amacıyla çok sıkı dizilmişlerdir. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 mikron çapındadır.

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer, ganglion hücre ve sinir lifi tabakası kalınlaşmıştır. Her 100 mikronda yaklaşık 100 koni bulunur ve komşu koniler boşlukta ise bir tek basil bulunur.

Perifovea: Parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1.5 mm genişliğindeki alandır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Her 100 mikronda ortalama 12 koni ve komşu koniler arasındaki iki rod hücresi bulunur.

2.2. MAKULA ÖDEMİ FİZYOPATOLOJİSİ

Retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü ekstraselüler boşluk oluşturur. Bu durum elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak RPE'den kana verilmesi ile sürdürülür. Dış ya da iç kan retina bariyerinin bozulması ile özellikle proteinler olmak üzere plazma bileşiminin daha büyük bir bölümünün geçişi artarak ekstraselüler hacim genişler. Makulanın özel anatomik yapısı gerek gevşek lif yapısı gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak iç nükleer ve dış pleksiform katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır (21). Makulanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta makulaya yerleşik olarak oluşan ödeme *makula ödemi* denir (şekil 2.1).



Şekil 2.1. OKT'de kistoid makula ödemi ve eşlik eden seröz makula dekolmanı (sol), makula ödemi (sağ)

Yapılan çalışmalarda iç nükleer ve dış pleksiform katlarda eozinofilik yapıda bir sıvının toplandığı gösterilmiştir ve bu sıvının foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklinde olduğu bulunmuştur. Bu durum kronik dönemde daha da ilerleyerek iç katlara doğru uzar ve lameller ya da tam kat makula deliğiyle sonuçlanabilir. Ayrıca kan-retina bariyerinin bozulması

sonucu artan ekstraselüler sıvı hacminin kistoid makula ödemeine neden olduğu da sonraki çalışmalarla gösterilmiştir (şekil 2.1).

2.3. MAKULA ÖDEMİNİN ETYOPATOGENEZİ

Makula ödemi gelişmesinde kan retina bariyerinin bozulmasına yol açan metabolik, iskemik, mekanik, hidrostatik, enflamatuar, herediter ve toksik faktörler rol oynamaktadır (21).

Glikoz homeostazının değişmesine neden olan diabetik retinopatide, iç kan-retina bariyerinin bozulması ile anormal retina kapilllerlerinden ve fokal mikroanevrizmalardan sıvı sızarak makulada fokal veya diffüz kalınlaşmaya neden olur. Ayrıca epiretinal membran mekanik etki ile retina kapillerinde çekinti yaparak makula ödemeine neden olur.

Hipotonide olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncın düşmesi ya da malign hipertansiyonda olduğu gibi intravasküler basıncın artması dış ve iç kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve makula ödemeine yol açar.

Retinitis pigmentosa gibi herediter hastalıklarda ise perifoveal retina kapilllerlerinden ve RPE'den nedeni tam bilinmeyen bir sızma olmaktadır.

Serbest radikaller, enflamatuar mediyatörler ve prostaglandinlerin artması ile meydana gelen perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ile iç kan-retina bariyeri bozularak etyolojide rol oynar.

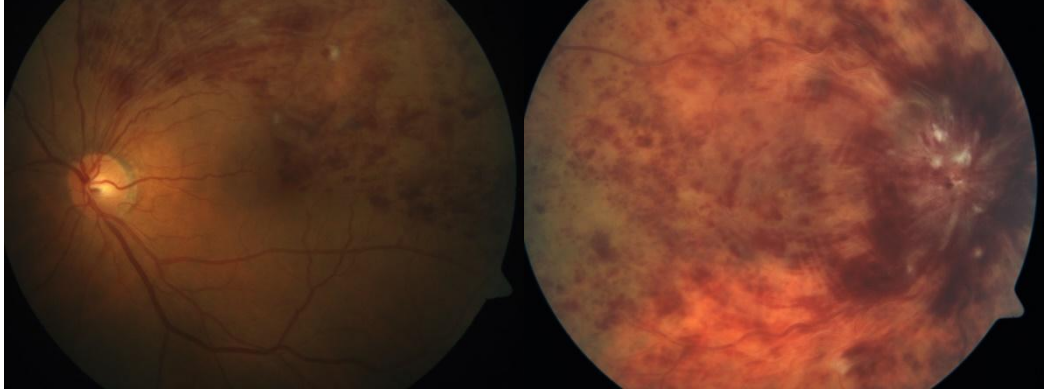
Epinefrin ve diğer bazı ilaçlar afak hastalarda muhtemelen prostaglandin sentez ve salınımını arttırarak iç kan-retina bariyerini bozarak makula ödemeine yol açmaktadır.

Retina ven ya da ven dal tıkanıklığına bağlı iskemi sonucu iç kan-retina bariyerinin bozulması ile distal kapiller yataktan sızma olur ve makula ödemi oluşur.

2.4. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI

RVT diabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkla görülen retina damar hastalığıdır. İlk olarak 1877 de Leber tarafından 'hemorajik retinitis' olarak tanımlanmıştır (22). Ancak ven tıkanıklığına bağlı tanımlama ilk defa 1878'de Michel tarafından ortaya konmuştur (18). Erkekler ve kadınlar eşit sıklıkta etkilenmekte ve 60-70 yaşları arasında sık görülmektedir. İnsidansı ve prevalansı dünyanın farklı yerlerinde yapılan çalışmalarda değişiklik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada tüm dünyada RVT'den etkilenen kişi sayısının yaklaşık 16.4 milyon olduğu ve bunların 13.9 milyonun RVDT, 2.5 milyonun ise SRVT olduğu bulunmuştur (23). RVDT, SRVT'den yaklaşık 3-4 kat daha sık görülür (21) (Şekil 2.2).

RVDT hemen her zaman arter ve venin arteriovenöz çaprazlaşma bölgesindeki ortak adventisya kılıfını paylaştığı yerde oluşur (24,25).



Şekil 2.2. Üst temporal ven dal tıkanıklığı (sol), santral retinal ven tıkanıklığı (sağ)

Retina Ven Tıkanıklığı Patogenez: Retinal arter ve venin aynı adventisyel kılıfa sahip olması nedeniyle arteriyoskleroz sonucu kalınlaşmış arteriolun vene basısı ile venöz endotelial hücre kaybı, trombüs oluşumu ve buna bağlı tıkanıklık oluşur.

Retina Ven Tıkanıklığı Risk Faktörleri (22)

- Kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri: Hipertansiyon, diabetes mellitus, renal hastalıklar, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, LDL yüksekliği, lipoprotein a yüksekliği, hiperhomosisteinemi, hiperürisemi, angina, önceki miyokard infarktüsü öyküsü
- Koagülasyon bozuklukları: Hematokrit yüksekliği, faktör V Leiden mutasyonu, protein C-S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği, protrombin gen mutasyonu, antifosfolipid antikorları, trombofili, HPA-2 trombosit membran glikoprotein polimorfizmi, orak hücreli hemoglobinopati, akut intermittan porfiri, polisitemi rubra vera, multipl myelom, lösemi ve lenfoma
- Sistemik hastalıklar: HIV/CMV retiniti, tüberküloz, Churge-Strauss sendromu, sistemik lupus eritematozis, sarkoidoz, sifiliz, Behçet hastalığı, Takayaşu arteritis
- Oküler hastalıklar: Glokom, optik sinir drusenleri, daha önce geçirilmiş RVT, orbital tümör veya Graves hastalığına bağlı retrobulber eksternal kompresyon, arteriyovenöz çentiklenme, foveal arterioller daralma, artmış intraoküler basınç, hipermetropi, kısa aksiyal uzunluk
- İlaçlar ve diğer nedenler: Oral kontraseptifler, steroid kötüye kullanımı, rofecoxib/cox-2 inhibitörü, hepatit hastalarında interferon kullanımı, dehidratasyon, düşük sosyoekonomik düzey, sigara içimi, artmış vücut kitle indeksi

RVT için olan klasik risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus) özellikle 50 yaşın altındaki hastalarda SRVT'ye göre RVDT ile daha kuvvetli ilişkilidir (25). Ancak diabetes mellitus ile RVDT belirgin ilişkili değilken SRVT ile ilişkili bulunmuştur (26). Genel olarak

kardiyovasküler risk faktörleri RVDT ile önemli ilişkili bulunmuştur. Glokom hem RVDT'de hem SRVT'de eşit risk oranına sahiptir.

Retina ven tıkanıklıkları genel olarak 3 başlıkta toplanır.

- Retina ven dal tıkanıklığı
- Santral retinal ven tıkanıklığı
- Hemisantral ven tıkanıklığı

2.4.1. Retina Ven Dal Tıkanıklığı (RVDT)

SRVT' ye göre yaklaşık 4 kat daha sık görülür (19,26). Prevalansı %1 (% 0.6-1.6) olup olguların %90'ı tek taraflıdır. Ven dal tıkanıklarının %98'i temporal kadranda görülmekte olup %63'ü arteriovenöz çaprazlaşmalarının sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşur. Diğer olgularda alt temporal ven dalları etkilenir. Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklıklarının klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda (%1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir.

Bütün RVDT'nin yaklaşık %17'si makulayı drene eden küçük damarların tıkanıklıkları ile oluşur (28). Olguların %5-10'unda diğer gözde RVDT gelişir.

2.4.1.1. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Patogenez

Lamina kribrozanın arkasında ve retinada arterler ve venler ortak adventisya kılıfını paylaşırlar. %53-99 RVDT olgusunda venler yön değiştirerek arterlerin altından geçerler ve bunun sonucunda ven lümeninde fokal daralmalar oluşur (29). Aksiyel uzunluğu kısa olan gözlerde vitreusun arteriovenöz çaprazlaşma bölgelerine bası yapması sonucu RVDT riskinin arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (30).

Arteriovenöz çaprazlaşma ve tıkanıklık bölgesinde tromboz ve arter duvarındaki sklerotik değişiklikler histopatolojik çalışmalarda gözlenmişlerdir.

Yani kalın olan arter duvarının ince olan ven duvarına kompresyonu ile ilişkili olarak arteriyel patoloji rol almaktadır. Bu çaprazlaşma bölgelerinin dışında kalan bölgelerde görülen tıkanıklıklarda enflamatuar etyolojinin patogeneizde yer aldığı düşünülmektedir. Jeffries ve arkadaşları arteriovenöz çaprazlaşma bölgelerinde muhtemelen artan hemodinamik stres ile bu çaprazlaşma bölgesindeki adventisyada ve ekstraselüler matrikste hiperplazi, venöz bazal membranda fokal kalınlaşmalar ile venöz endotelial hasar oluşması sonucu venöz tıkanıklık olduğunu göstermişlerdir (31). Venin lokal daraldığı bölgelerdeki kan akımının türbülansı sonucu endotel hasarının anjiyografide floresein sızıntısına ve trombozun boyanmasına neden olduğu düşünülmektedir.

VDT sonrası nitrik oksit (NO) düzeyinin azaldığı ve nitroprussit gibi NO agonistleri ile de azalan NO'nun neden olduğu vazokonstriksiyonun geri çevrilebildiği düşünülmektedir. Hipertansif ve diyabetik retinopatili olgularda VDT geliştiğinde görsel prognozun kötü olması, mikroanjiopati zemininde kollateral kapasitenin az olmasına bağlıdır. Akut evre sonrası 6-24 ay içinde kollateral damarlar genişleyip venöz kan akımına uyum sağlarlar ve geç evrede bu kollateral damarların çoğu geriler ve kapanır. VDT sonrası oluşan bu kollateral akım kapasitesi retina ödemi miktarının ve klinik sonucunu etkiler.

2.4.1.2. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Klinik Bulgular

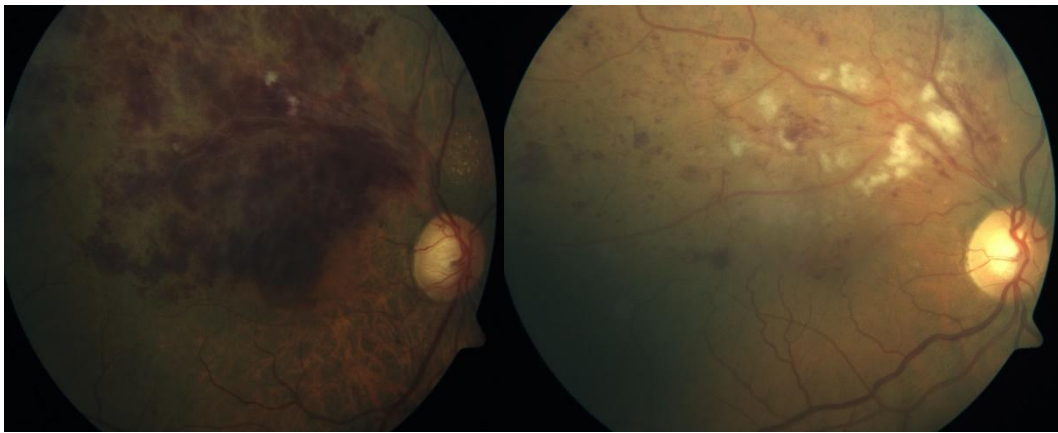
RVDT'de semptomlar tıkanıklığın yerine ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Bazı vakalar asemptomatik seyretmektedir. Genelde klinik şikayet ani başlangıçlı görme bulanıklığı ve görme alanı defektidir. İskemik RVDT'de görme keskinliğindeki ortalama azalma 20/50 iken, iskemik olmayan RVDT'de 20/60'tır (22). Makuler RVDT santral görme alanı defekti ile bulgu verirken major RVDT venin drene ettiği retinal kadranla ilgili periferik görme alanı defekti ile bulgu verir.

Genelde akut RVDT teşhisi klinik muayenede oftalmoskopik olarak konulabilir. Ancak optik koherens tomografi (OKT) ve fundus floresein anjiyografi (FFA) ile anatomik, iskemik değişikliklerin ve makula ödeminin daha iyi görüntülenmesi sağlanır.

Oftalmoskopi: Karakteristik oftalmoskopik bulgular arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerinde venöz dilatasyon ve kıvrımlanma artışı, venin dağılımına sınırlı alev şekilli ve nokta-benek hemorajiler, retinal eksuda ve etkilenen retina bölümünde makula ödemi. Hemorajiler genellikle üst köşesi venin tıkanma noktasında olmak üzere üçgen şekillidir. Alev şekilli hemorajiler sıklıkla görülmekle birlikte kısmi tıkanıklıklarda nispeten daha az hemoraji görülür.

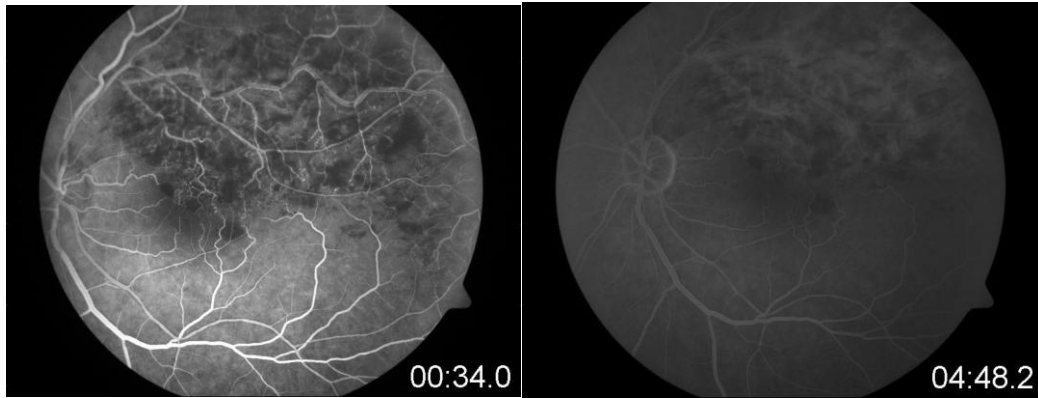
Makulanın etkilenmediği RVDT asemptomatik olabilir ve rutin fundus muayenesinde tesadüfen bulunur. Tam tıkanıklıklarda yumuşak eksudalar, yaygın intraretinal hemorajiler ve yaygın kapiller perfüzyon bozukluğu görülür (Şekil 2.3).

Intraretinal hemorajinin dağılımı ven tıkanıklığının yerini belirler. Ven tıkanıklığı optik sinir başında ise iki kadran, optik disk periferinde ise bir kadranda intraretinal hemorajiler görülür. Aynı zamanda etkilenen alanın drenajına yardım etmek için kolateral damarlar gelişir.

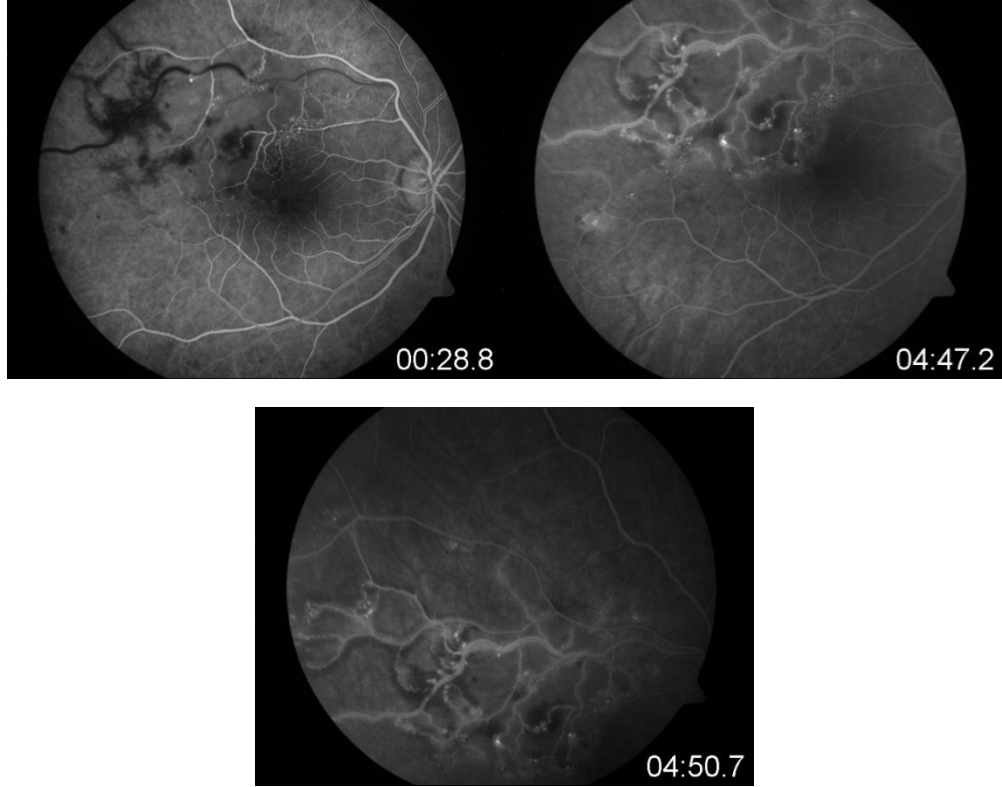


Şekil 2.3. Üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı. Üst temporal ven trasesine uyan retinal hemorajiler ve yumuşak eksudalar

Fundus Floresein Anjiografi (FFA): Makula ödemi tanısı biyomikroskopik fundus muayenesi ile büyük ölçüde konulmakla birlikte tedavinin planlanması ve takibinde kullanılan yardımcı tanı yöntemidir. Akut fazda çekilen floresein anjiografide hemoraji alanında dolum defekti, etkilenen damarda venöz dolumda gecikme görülmektedir. Kapiller perfüzyon bozukluğu ve hemoraji nedeniyle hipofloresans yaygın olarak görülürken kıvrımları artmış ve genişlemiş kapiller damarlar görülür (21). Normalde retinal damarlar floresein moleküllerini ekstravasküler alana geçirmezken, floresein kaçağlarının görülmesi patolojiye işaret etmektedir (Şekil 2.4). Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerinin proksimalinde ven duvarının boyanması ve floresein sızıntısı görülebilir. Özellikle ven duvarları olmak üzere retina damarlar floresein ile boyanabilir. Anjiografik olarak görülemeyen ancak klinik olarak fark edilen makula ödemi iskemiye işaret edebilir (Şekil 2.5). Tıkanıklık makulayı etkilemişse kapiller perfüzyon yokluğu ve makula ödemi görülür. Kollateral damarlar hemorajiler çekilmeye başladıktan sonra görülebilir ve neovasküler damarların aksine floresein sızdırmazlar.



Şekil 2.4. Üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı olgusunda erken ve geç faz fundus floresein anjiografi (FFA), geç fazda floresein kaçağları



Şekil 2.5. İskemik sağ üst temporal retinal ven tıkanıklığı olan olgunun erken ve geç faz fundus floresein anjiografisi (FFA)

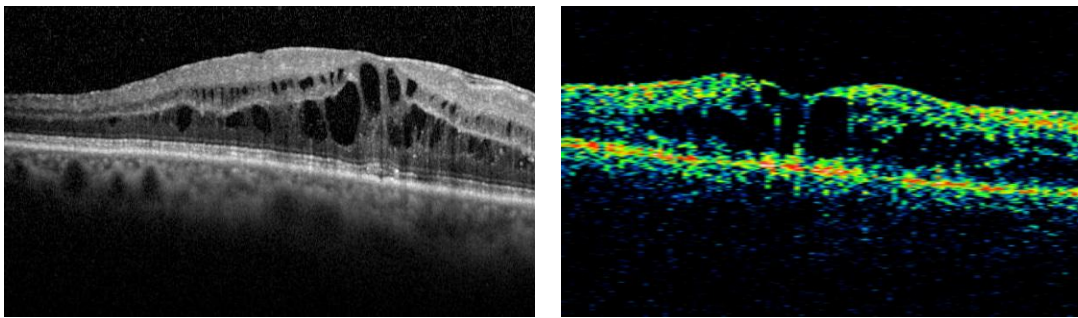
Optik Koherens Tomografi: Dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü, non invaziv, non kontakt bir methodur ve nicel ölçümler yapılabilmektedir. Lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan infrared yakın dalga boyunda ışık (yaklaşık 830nm) kullanılır. Aslında b mod ultrasonografinin bir analogudur ancak farklı olarak ses yerine diod laser ışığı kullanılır, nonkontakttır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür (32).

Görüntüler sahte bir renk skalası kullanılarak gösterilir; parlak renkler (kırmızı- beyaz) yüksek optik yansıtıcılığı, sarı-yeşil orta yansıtıcılığı, koyu renkler (mavi-siyah) göreceli olarak yansıtıcılığı çok az olan ya da hiç olmayan yapıları gösterir.

Günümüzde sıklıkla time-domain ve spectral-domain OKT kullanılmaktadır. Spectral-domain OKT retinal tabakaları daha yüksek

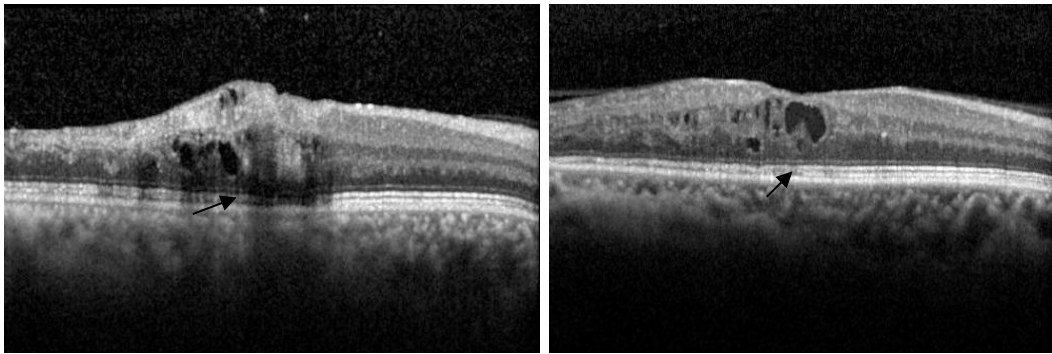
çözünürlükte göstermekte ve farklı reflektiviteye sahip tabakaların arasındaki sınırlar daha net olarak ayrılabilir. Time domain OKT ile retina katmanları görülmekle birlikte farklı reflektiviteye sahip tabakalar arasındaki sınır net olarak ayrılamamaktadır (Şekil 2.6).

Sağlıklı bir gözde alınan OKT kesitlerinde vitreus-retina aralığı, yansıtıcılığı olmayan vitreus ile retinanın yansıtıcı yüzeyi arasındaki zıtlık ile belirlenir. Sinir lifi tabakası tüm nöral retina tabakaları arasında en yüksek yansıtıcılığa sahip tabakadır. Fovea bölgesi, tomogramda retinal inceltme olarak görülür ve fotoreseptörlerin arasındaki retina katlarının yana doğru kaydığı saptanır. Yüksek yansıtıcı kırmızı tabaka tomogramda retinanın arka sınırını belirtmektedir. Burası RPE ve koryokapillaris uymaktadır ve yaklaşık 70 mikrondur. Bu arka tabaka lamina kribrozada sirkülasyonun sonlanması ile uygun olarak optik disk kenarında sonlanır. RPE ve koryokapillaristen geçtikten sonra sinyalin zayıf olmasından dolayı derin koroid ve skleradan geri döner. Düşük yansıtıcılığı belirten siyah tabaka koryokapillaris tabakasının hemen önünde görülmektedir ve burası retinal fotoreseptörlerin dış segmentlerine uyar. Bu tabakanın önündeki retinanın orta tabakaları orta derecede yansıma gösterir. Retinanın kan damarları tomogramda RPE ve koryokapillaristen kaynaklanan yansımaların gölgelenmesi ve damarların artmış geri saçılımları ile belirlenir.

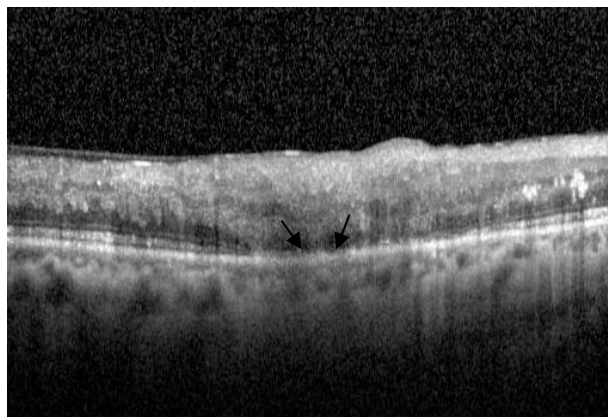


Şekil 2.6. Sağ üst temporal ven dal tıkanıklığı mevcut olan bir olguda sd-OKT de makula ödemi (sol), SRVT olan bir olguda td-OKT de makula ödemi (sağ)

Makula ödeminde düşük yansıtıcılığa sahip intraretinal sıvı, foveal bölgede kubbe şeklinde elevasyon yapan yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid boşluklar görülebilir. OKT'de RVDT'nin akut fazında kistik değişiklikleri içeren makula ödemi görülür. Fovea santralinden geçen vertikal OKT kesitinde ödemli ve normal retina arasındaki horizontal demarkasyon hattının izlenmesi ven dal tıkanıklığı için patognomoniktir (33, 34). Aynı zamanda Spectral-OKT ile ayrıntılı şekilde değerlendirilebilen IS-OS bandının ven okluzyonlarında görsel prognoz belirleyicisi olabileceği son zamanlarda düşünülmektedir (Şekil 2.7, Şekil 2.8) (35, 36).



Şekil 2.7. a) Ven dal tıkanıklığı olan 2 olguda devamlılığı bozulmamış IS-OS bandı (siyah ok)



Şekil 2.8. İskemik üst temporal ven tıkanıklığı olan bir olguda devamlılığı bozulmuş IS-OS bandı (oklar)

2.4.2. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

RVDT'ye göre daha az sıklıkta görülen SRVT'nin prevalansı %0.1-0.4 tür (37). Farklı klinik özellikler gösteren iskemik olmayan ve iskemik olmak üzere 2 farklı gruba ayrılır. Yaklaşık %75 i iskemik olmayan tiptir.

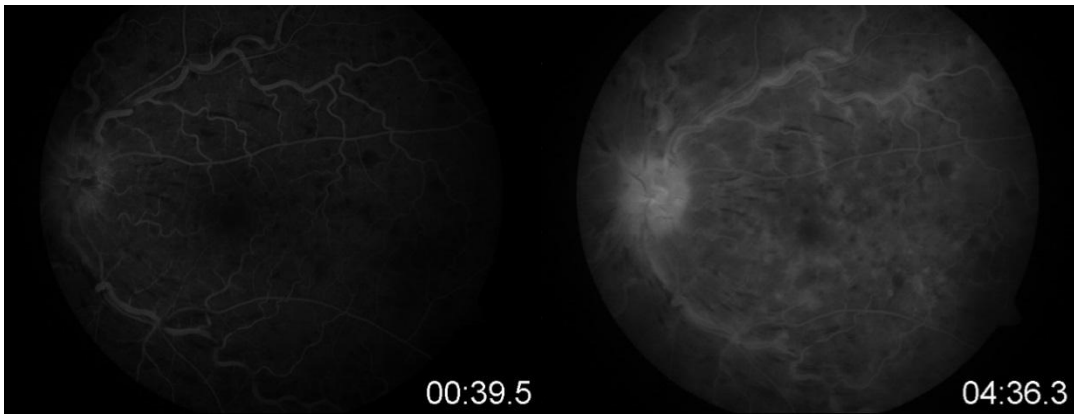
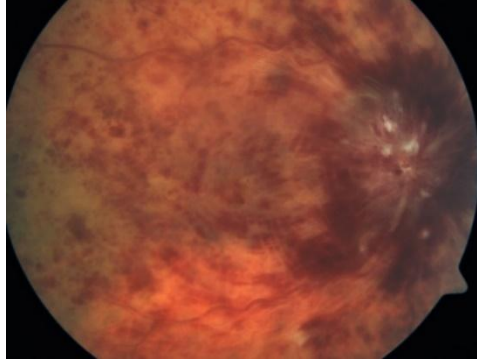
2.4.2.1. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Patogenez

SRVT lamina kribroza seviyesinde veya hemen arkasında trombus oluşumu ile gerçekleşir. Burada santral retinal arterle ortak adventisyal kılıfı paylaşan santral retinal ven, arteriosklerotik arter tarafından basıya maruz kalır. Zaten sistemik damar hastalıkları nedeniyle damar duvarı dejenerasyonları olan bu hastalarda venin endotel ve intima tabakaları hasara uğrar. Ayrıca inflamatuvar ve veya tıkaçıcı optik disk veya orbita patolojileri, lamina kribrozada yapısal anomaliler, kan akımı bozuklukları, hiperviskozite ve damar anomalileri ile oluşan endotel hasarı ve intima hiperplazisi kan akımında türbülansa yol açar ve sonuçta trombüs gelişimi ile SRVT ortaya çıkar.

2.4.2.2. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Klinik Tanı Ve Bulgular

Non-iskemik tip SRVT: Görme tam ile parmak sayma seviyesi arasında değişkenlik gösterir, ancak çoğunlukla 1/10'un üzerindedir. Pupilla refleksi genelde normaldir ve relatif afferent pupil defekti gözlenmez. Fundus muayenesinde dört retinal kadranda yaygın ve periferde daha çok olmak üzere SRV'nin tüm dallarında kıvrımlanma ve dilatasyon, nokta-leke-alev şeklinde hemorajiler, optik diskte hafif ve orta derecede ödem ve makula ödemi görülür (Şekil 2.9). Görme azalması makulada kanama ve ödeme bağlıdır. Takipte neovaskülarizasyon nadir görülür ancak olguların %20-34'ü iskemik tipe döner. 65 yaş üzerinde ve ilk 4 ay içerisinde iskemik tipe dönüş oranı yüksektir. Hastalık 6-12 ay içerisinde kendiliğinden geriler, optik disk

normale döner, retina kanamaları geriler ve optosilier kollateral damarlar gelişir (Şekil 2.10).



Şekil 2.9. Noniskemik tip santral retinal ven tıkanıklığı olan olguda yaygın hemorajileri, yumuşak eksudalar ve disk ödemi (üstte), başka bir olguda erken-geç faz FFA'da santral retinal venin tüm dallarında kıvrımlanma artışı ve dilatasyon (altta)



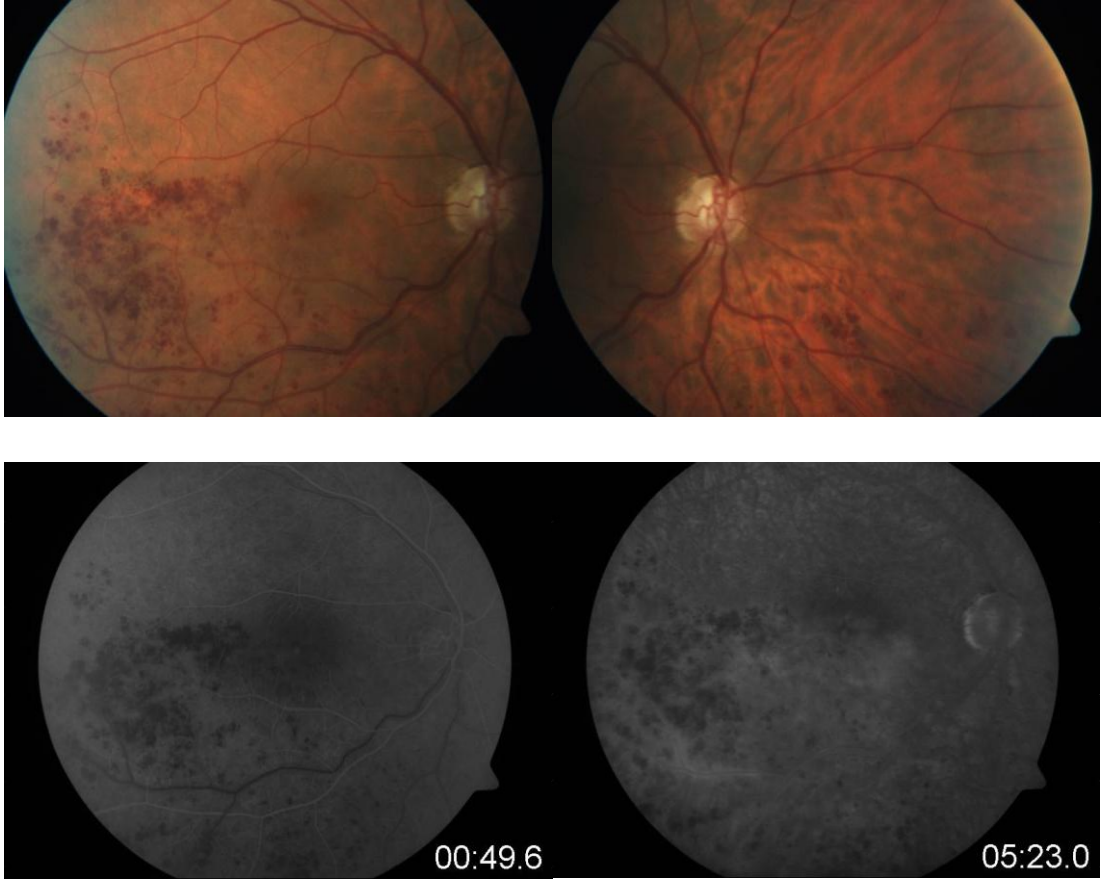
Şekil 2.10. SRVT olan bir olguda disk üzerinde kollateral damarlar (siyah ok)

İskemik tip SRVT: %20-25 olgu iskemik tiptir. Ağrısız, ani ağır görme kaybı ile başlar. Görme genellikle 1/10 ile el hareketi arasındadır. Erken dönemde sıklıkla relatif afferent pupil defekti (RAPD) mevcuttur. Arka kutupta daha yoğun olmak üzere tüm fundusta yaygın ve yoğun retinal kanamalar, optik diskte ağır ödem ve hiperemi, dilate ve tortuoz venler, çok sayıda yumuşak eksuda ve yoğun retina ve makula ödemi tipik olarak görülmektedir (38). Çok ağır olgularda vitreus hemorajisi ve eksudatif retina dekolmanı görülebilir. Görme azalması makuladaki kanamalara, parafoveal kapiller nonperfüzyon sonucu gelişen makula iskemisine ve makula ödemine bağlıdır. Takipte 6 hafta ile 6 ay arasında %40-60 olguda ön segmentte neovaskülarizasyon ve neovasküler glokom gelişebilir ve buna '*90. gün glokomu*' adı verilir. Optik disk ve retina bulguları 6-12 ayda geriler ancak genellikle retina ve diskte neovaskülarizasyon gelişir, makulada pigment değişiklikleri, epiretinal membran ve subretinal fibrozis gibi makulada kalıcı değişiklikler ortaya çıkar.

Tanı oftalmoskopi, FFA ve OKT ile konulur.

2.4.3. Hemisantral Ven Tıkanıklığı

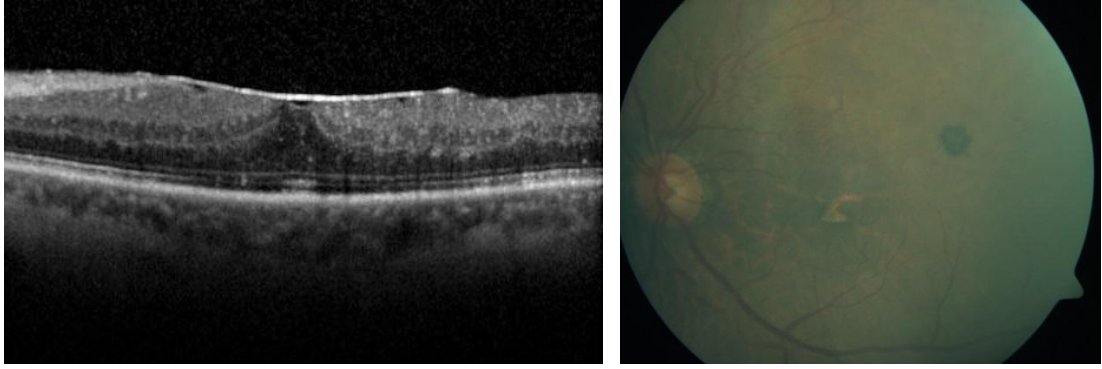
Doğumsal varyasyon olarak santral retinal ven %20 gözde lamina kribrozanın arkasından optik sinire üst ve alt dal olmak üzere 2 ayrı koldan girer. Bu dallardan biri optik sinir içinde tıkanırsa hemisantral ven tıkanıklığı adını alır. Kliniği SRVT ile aynıdır ancak fundus bulguları hangi dal tıkanmış ise ona uyan alt ya da üst yarıda saptanır (Şekil 2.11)



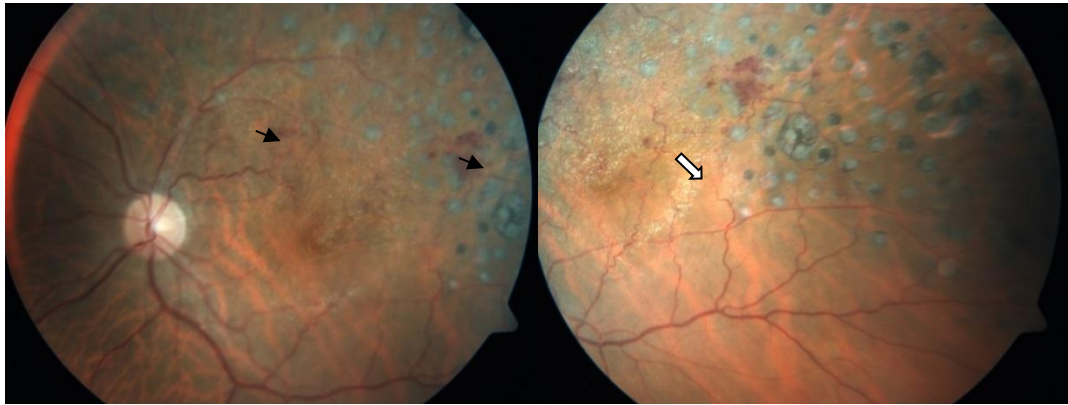
Sekil 2.11. Sağ hemisantral ven tıkanıklığı olan olgunun fundus fotoğrafları (üstte) ve FFA'sı (altta)

2.5. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI KRONİK KOMPLİKASYONLARI

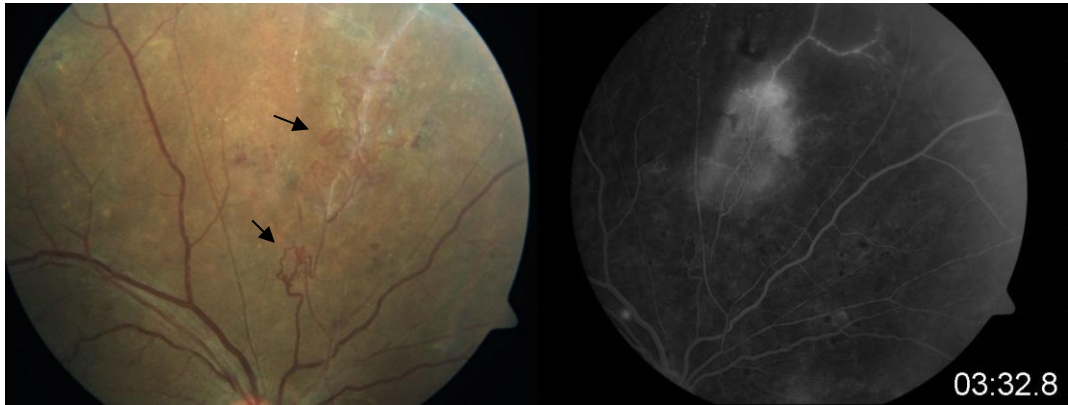
Retina ve diskte neovaskülarizasyon, makulada pigment değişiklikleri, epiretinal membran ve subretinal fibrozis gibi makulada kalıcı değişiklikler ortaya çıkabilmektedir (Şekil 2.12, Şekil 2.13).



Şekil 2.12. Ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi olgularında ikincil epiretinal membran gelişimi (sol), makulada atrofi (sağ)



a



b

Şekil 2.13. **a.**Retinal neovaskülarizasyon (siyah oklar) ve kollateral damarlar (beyaz ok) (üstte) **b.**Retinal neovaskülarizasyon (siyah oklar), aynı olgunun FFAsında floresein kaçakları (altta)

2.6. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI TEDAVİSİ

- 1- Antikoagülasyon
- 2- Hemodilüsyon
- 3- Lazer fotokoagülasyon
- 4- Göz içi kortikosteroid uygulaması
 - Triamsinolon asetonid
 - Uzun salınımlı intravitreal steroid
- 5- Anti-VEGF tedavisi
- 6- Lazer ile koryoretinal venöz anastamoz oluşturulması
- 7- Cerrahi tedavi
 - Vitreoretinal ayrıştırma ile birlikte vitrektomi
 - Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

2.6.1. Antikoagülasyon

Sistemik antikoagülanlarının RVDT tedavisinde ve önlenmesinde yararı gösterilmemiştir. Bir çalışmada ven dal tıkanıklığında artmış olan trombosit kümelerinin tiklopidin ve beraprost gibi antitrombosit etkisi olan ajanlarla azaldığı gösterilmiştir (39). Bir başka çalışmada bir flavonoid olan troxerutin kapiller geçirgenliği ve makula ödemi azalttığı, görmeyi ve retinal dolaşımı artırdığı gösterilmiştir (40). Ancak akut dönemde intraretinal kanamanın artabileceği ve sistemik yan etkilerin görülebileceği düşünüldüğü için bu tedavi önerilmemektedir. Ayrıca başka bir çalışmada da RVT olgularında denenmiş istatistiki olarak anlamlı fayda saptanmamış (41).

2.6.2. Hemodilüsyon

Görme keskinliğinde artış bazı çalışmalarda gösterilse de günümüzde kullanılan bir tedavi değildir (42).

2.6.3. Lazer Fotokoagülasyon

VDT olgularında makula ödemi azaltmak ve iskeminin yol açtığı neovaskülarizasyonu önlemek amacıyla yapılmaktadır.

Görmesi 1/10 veya daha az olan ve FFA'da makulada iskemi gözlenmeyen, perifoveal kapiller ağın sağlam olduğu makula ödemli RVDT olgularında grid lazer fotokoagülasyon (LFK) yapılabilir. Retina içi kanamaların ve ödemin çekilmesi için en az 3 ay beklendikten sonra tedavi uygulanmalıdır. Beş disk çapından daha fazla nonperfüzyon olan VDT olgularının yaklaşık %40'ında neovaskülarizasyon gelişir. Neovaskülarizasyon gelişirse non perfüze alanlara yapılan panretinal fotokoagülasyon (PRF) ile bu oran %40'dan %20'e düşer (43). Sektörel PRF tedavisi argon lazer ile tüm RVDT alanına uygulanır. LFK sırasında kollateral damarları korumaya özen gösterilir, ancak FFA'da sızıntı gösteren mikrovasküler anomaliler direkt tedavi edilir. Eğer neovaskülarizasyon ilerlemeye devam ederse ara boşluklara da lazer yapılır. Tedaviye rağmen hastaların %30unda vitreus kanaması meydana gelebilir. Bu durumda tüm retinayı kapsayan PRF uygulanmalıdır (44).

SRVTde grid LF ödemi azaltır ancak görmede artış sağlamadığından önerilmez. İskemik SRVT olguları neovaskülarizasyon gelişimi açısından sıkı takip edilmeli, açıda veya iriste pupil kenarında neovaskülarizasyon durumunda acil olarak panretinal lazer fotokoagülasyon (PRF) başlanmalıdır. Eğer çok geniş iskemik alanlar mevcut ve hasta düzenli takibe gelemeyecekse profilaktik olarak da başlanabilir. Ancak bu olgularda erken PRF başlansa bile %20 hastada yine de iriste neovaskülarizasyon

gelişmektedir. PRF sonrası ön segment neovaskülarizasyonu gerileyebilir hatta tamamen kaybolabilir (42).

2.6.4. Göz İçi Steroid Uygulaması

Triamsinolon asetonid: Triamsinolon asetonid anti-enflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir.

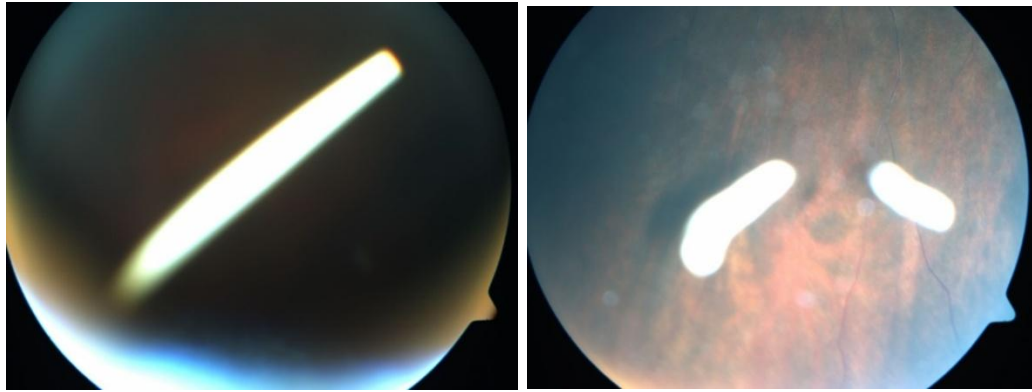
Intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ilk olarak 1979 yılında Machemer ve ark. tarafından proliferatif retinopati tedavisinde kullanılmıştır (45). Hayvan çalışmalarından kısa süre sonra kortikosteroidlerin insandaki intravitreal enjeksiyonlarının ilk raporları diabetik makula ödeminin tedavisinde 2001'de ve SRVT'ye bağlı makula ödemi için 2002'de yayınlanmıştır (46, 47). Diabet ve SRVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon tedavisinin uygulandığı çalışmalar VDT'de da aynı tedavinin uygulanmasına öncülük etmiştir. Ancak göz içi basınç artışı, katarakt gelişimi, psödohipopiyon, steril vitrit ve endoftalmi gibi komplikasyonları mevcuttur.

Uzun Salımlı İntravitreal Steroid: Bu amaçla günümüzde deksametazon içeren bir ajan kullanılmaktadır. Deksametazon triamsinolona göre 6 kat, kortizole göre 30 kat daha fazla antiinflamatuvar etkiye sahip, suda çözünen potent bir kortikosteroiddir. Son zamanlarda RVDT ve SRVT'ye ikincil makula ödemi gelişen olgularda yavaş salımlı deksametazon implant ('OZURDEX', *Allergan*) tedavide yerini almıştır (Şekil 2.14). Bu ilaç kompleksi özel aplikatör (22 gauge) ile pars planadan göz içine yerleştirildikten sonra aylar içinde total doz dereceli olarak vitreus kavitesi içerisine salınmaktadır (48) (Şekil 2.15). Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında 0.7 mg deksametazon implantın RVT'ye bağlı makula ödeminde 6 aya kadar etkisi gösterilmiştir. Ancak son çalışmalar göstermiştir ki makula kalınlığı ve görme keskinliği üzerinde tedaviden 1 veya 2 ay sonrasında en fazla olan etki daha sonra azalmaktadır ve optimum tekrar tedavi aralığı 6 aydan daha kısadır (49,50).

Bunun üzerine dexametazon intravitreal implant ile tekrar tedavi için endikasyonlar belirlenmiştir. Tedaviden sonra 3 ay geçmiş ise tekrarlanabileceği, 3 ay olmamışsa anti-VEGF yapılabileceği ve RVDT’de tedaviye yanıt ilaç değişimine rağmen yoksa LF yapılabileceği belirtilmiştir (51). Farmakokinetik profil vitrektomize olmayan ve vitrektomize gözlerde benzerdir (52). Halbuki triamsinolon asetonid vitrektomize gözlerde daha az etkin olup oküler dokulardan hızlıca temizlenmektedir (53).



Şekil 2.14. İntravitreal dexametazon implant ('Ozurdex', Allergan)



a

b

Şekil 2.15. a-1 gün önce intravitreal dexametazon uygulanmış bir olgunun fundus fotoğrafı (sol) b. Başka bir olguda uygulama sonrası 3.ayda 2 ye bölünmüş ve eriyen dexametazon implant

Yapılan çalışmalar RVDT ve SRVT'ye bağılı gelişen makula ödeminde deksametazon intravitreal implantın görme kaybı riskini azalttığını, görsel iyileşmenin hız ve insidansını artırdığını göstermiştir (1,6).

Göz içi basıncı artışı ve katarakt gelişimi primer yan etkileridir. Ancak tek enjeksiyon sonrası 6 ay içinde katarakt progresyonunda anlamlı risk artışı görülmezken 6 ay sonra 2. enjeksiyon yapılan hastalarda 12 ayda katarakt progresyonu %29.8 oranında görülmüştür (kontrol gurubu:%5.7) (54).

2.6.5. Anti-VEGF Tedavi

Mevcut kan damarlarından yeni damarların gelişmesine anjiogenez denir. Anjiogenez çeşitli hastalıklarda hayati öneme sahiptir bu nedenle anjiogenezi düzenleyen faktörler ve anjiogenezi etkileyen çeşitli moleküllerin tanımlanması önem kazanmıştır. Enflamatuar hastalıklarda çeşitli kanserlerde ve göz hastalıklarında (YBMD, PDR, RVT) anjiogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. VEGF anjiogenezde en önemli medyatör olup, VEGF geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmaktadır. 6. kromozom üzerinde bulunan VEGF molekülü 45kDa'lık, homodimerik, heparin bağımlı bir glikoproteindir. A, B, C, D, E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ olmak üzere çeşitli izoformları bulunmaktadır. Ancak esas patolojik formu VEGF₁₆₅' tir.

VEGF sitokin sentez ve salınımını, düz kas hücre hiperplazisini, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu işlevlerini VEGF-R1 (flt-1), VEGF-R2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olmak üzere tirozin kinaz yapısındaki üç reseptörü ile yapar. Bunlardan VEGF-R1 ve VEGF-R2 endotel hücreleri üzerinde, VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır (55). VEGF reseptörlerinin aktivasyonu fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin diferansiasyon, migrasyon ve proliferasyonunu sağlar (56). Anjiogenezin VEGF bağımlı mediatörü olan NO uyarıcı etki ile salınarak endotel hücre migrasyonunu sağlar. Düşük

glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan hipoksi ile indüklenebilir.

İlk olarak 1994 yılında PDR'li insan gözlerinde aköz ve vitreus VEGF seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (57, 58). VEGF kan-retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini artırarak retina ödemine, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açmaktadır (59, 60). Perisitler, endotel hücreleri, RPE hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEGF sentezler. Hipoksi varlığında VEGF'in mRNA sentezi 30 kat artar. Artan bu VEGF ve diğer büyüme faktörleri damar geçirgenliğinin artmasına ve neovaskülarizasyona neden olur. Bütün bu bilgiler dahilinde PDR, diabetik makula ödemi, YBMD, RVDT, SRVT, psödofakik kistoid makula ödemi gibi kan-retina bariyerinin yıkıldığı, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göz içi neovaskülarizasyonun geliştiği göz hastalıklarında farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu yapan ajanlar tedavide yerini almıştır.

Ranibizumab: Ranibizumab VEGF-A'nın bütün izoformlarına ve onun biyolojik olarak aktif olan parçalanma ürünlerine bağlanan ve nötralize eden bir insan monoklonal VEGF antikordur. Rekombinan DNA teknolojisi ile *Echerichia coli* hücrelerinde üretilmiştir. Ranibizumab neovasküler YBMD hastalarında görsel prognozu olumlu etkilediği gösterilmiş ve bu alanda ruhsat almış ilk anti-VEGF ajandır (17). Ven tıkanıklığında kullanımı için 23 Haziran 2010'da FDA onayını almış olup 15 Şubat 2011 tarihinden itibaren de Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanıp kullanılmaya başlanmıştır. BRAVO çalışmasında intravitreal 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonlarının RVDT'ye ikincil makula ödemi tedavisinde oldukça etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir (18). CRUISE çalışmasında ise SRVT'ye ikincil makula ödemi olan 392 olguda 0.3 ve 0.5 mg ranibizumabın etkinliği karşılaştırılmış olup her iki dozun da 6 ay içerisinde görme düzeyi ve makula kalınlığında hızlı iyileşmeyi sağladığı ve düşük oranda oküler ve nonoküler komplikasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (61).

Bevacizumab: İnsan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için üretilmiş monoklonal antikordur. İki antijen bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. Metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen

ilk anti-anjiyogenik ajanıdır (16). Gözde ilk olarak YBMD'de KNV'yi geriletmek amacıyla endikasyon dışı kullanılmaya başlanmış olup başarılı sonuçlar elde edilmiştir (62). RVT'de VEGF salgısının arttığı bilinmesi nedeniyle RVDT ve SRVT olgularında tedavide kullanılmış olup makula ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış görülmüştür (63, 64). Ancak RVT tedavisinde ruhsat almamıştır.

Aflibercept: Aflibercept (VEGF Trap) VEGF-R1 ve VEGF-R2 nin ekstraselüler parçasının ve insan IgG'nin Fc parçasından oluşan sentetik bir füzyon proteindir. Bu yapısal farklılığı nedeniyle yüksek potansi, sıkı bağlanma afinitesi, ekstraselüler matrikse düşük bağlanması ve uzun etki süresi bulunmaktadır. Proanjiyogenik etkili VEGF'e bağlanıp inhibe ederek vasküler permeabilite, ödem ve SRVT ile ilgili patolojik anjiyogenezi azaltır. Yapılan çalışmalarda SRVT'ye ikincil makula ödemi tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (65).

2.6.6. Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Bu işlemi destekleyen yeterince çalışma mevcut olmayıp, vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, neovaskülarizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonların görülebileceği bildirilmiştir (69).

2.6.7. Cerrahi Tedavi

Peristan vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı, epiretinal membran ve persistan makula ödemi varlığında pars plana vitrektomi (PPV) yapılabilmektedir (70). Diğer bir yöntem ise arteriovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomidir. Bu yöntem arteriovenöz çaprazlaşma bölgelerinde RVT'nin olmasından yola çıkılarak düşünülmüş olup çaprazlaşma bölgelerindeki adventisyal kılıfın dekompresyonu yapılmaktadır. Bu teknikle 3 portlu pars plana vitrektomi sonrası iç limitan membran soyularak adventisyal kılıfın disseksiyonu uygulanmaktadır (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için etik kurul izni GO 13/427 kayıt numaralı olarak Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.08.2013 tarihinde alınmıştır. Çalışmaya, Aralık 2011 ve Ekim 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde RVT'ye ikincil makula ödemi tanısı almış olup intravitreal deksametazon implant tedavisi uygulanmış 25 ve intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanmış 25 hasta olmak üzere toplam 50 hasta dahil edildi. RVT'na bağlı makula ödemi tanısı fundus muayenesi bulguları, OKT ve FFA bulguları ile desteklenerek konulmuştu. Çalışmaya dosyalarında başlangıç ve enjeksiyon sonrası ETDRS eşeli ile görme keskinliği kayıtları ve OCT (Zeiss Stratus ve Heidelberg Spectralis) ile takibi olan hastalar alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri oftalmoskopik muayenede ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi olması, OKT analizinde en az $\geq 250 \mu\text{m}$ merkezi makuler kalınlık ölçülmesi ve başlangıç FFA'da neovaskülarizasyon olmaması olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriteri ise aktif neovaskülarizasyon, katarakt, kontrolsüz diabetes ve hipertansiyon öyküsü ve makula ödemi nedeniyle daha önce tedavi almış olması idi.

Intraviteal enjeksiyon yapılacak olan hastalara rutin olarak şu prosedür uygulanmıştı:

Hastalara RVT'ye bağlı makula ödemi ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalar intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Intravitreal deksametazon implant ve intravitreal ranibizumab uygulanan hastaların her enjeksiyon öncesi ve sonrası 1.ay 2.ay 6.ayda oftalmolojik muayeneleri yapıldı. ETDRS eşeli ile EİDGK ve biyomikroskopi ile ön

segment bulguları değerlendirildi. Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basınçları ölçüldü. Hastaların Pelli-Robson eşeli ile ilk ve son muayenede kontrast duyarlılık düzeyleri değerlendirildi. Fovea kalınlıkları td-OKT ile ölçüldü. Hastaların ilk ve son muayenelerde sd-OKT ile ayrıntılı foveal değerlendirmeleri yapılmıştı ve takipte belirli aralıklarla da sd-OKT'leri çekilmişti. Enjeksiyon öncesi ve son muayenede %10'luk sodyum floresein ile FFA çekilerek foveal iskemi değerlendirildi.

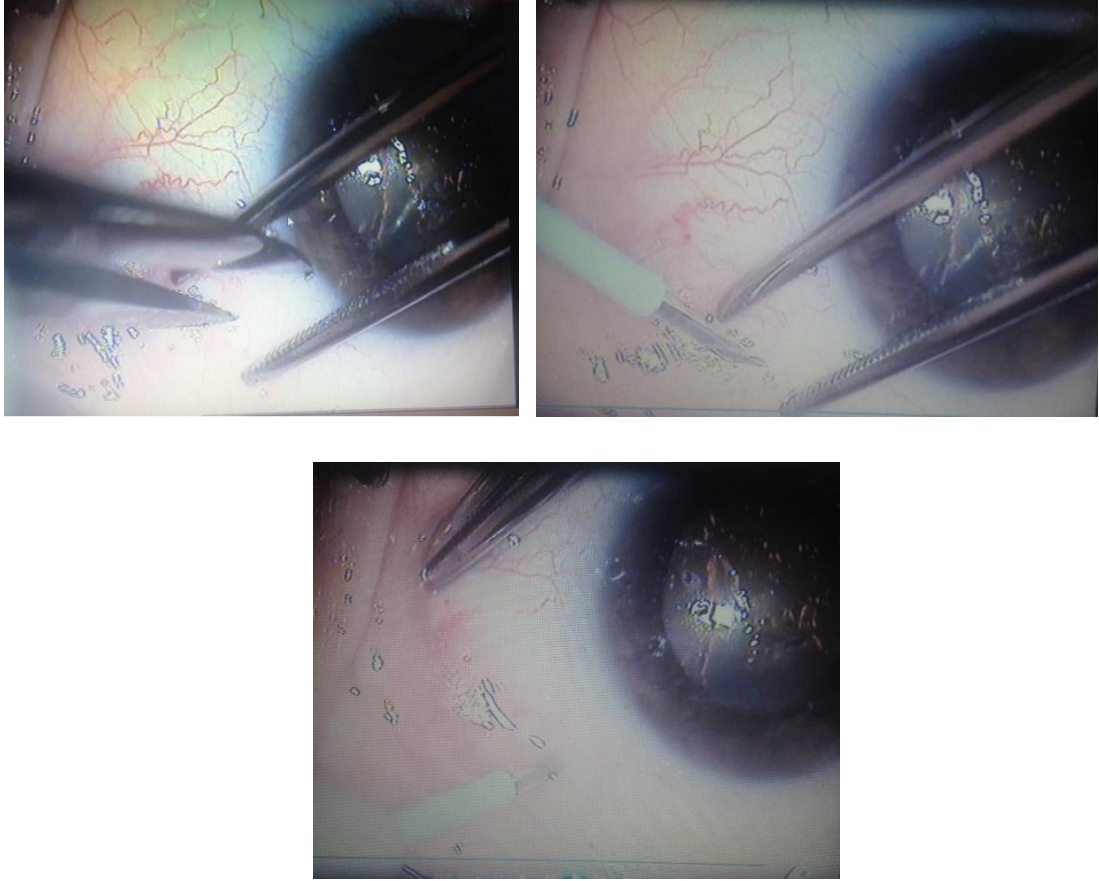
Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullarda yapıldı.

Ranibizumab enjeksiyon tekniği:

Göze topikal anestetik ve %5 lik povidon-iyodin damlatıldı. Göz kapakları ve çevresi %10 luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (*Alcaine*) damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5 lik povidon-iyodin damlatılarak 3 dk bekletildi. Fakik gözlerde limbustan 3.5 mm, psödo fakik gözlerde limbustan 3mm uzaklık pergelle işaretlenerek 30 gauge iğne ile üst temporal kadrandan vitreus kavitesinin merkezine doğru 0.5 ml (0.5 mg) ranibizumab enjekte edildi.

Deksametazon implant tekniği:

Göze topikal anestetik ve %5 lik povidon-iyodin damlatıldı. Göz kapakları ve çevresi %10 luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Jetokain ile implant uygulanacak bölgeye subkonjonktival anestezi yapıldı. Deksametazon, 22 gauge aplikatörü ile fakik gözlerde 3.5 mm psodofakik gözlerde limbustan 3 mm geride olacak şekilde alt temporal ya da alt nazal kadrandan skleraya önce lamellar sonra dik girilerek implante edildi. Sonrasında vitreus çıkışını azaltmak için pamuk uçlu aplikatör ile orta derecede bası yapıldı (Şekil 3.1). Uygulama sonrası binoküler indirekt oftalmoskop ile implantın yeri ve optik sinir perfüzyonu kontrol edildi.



Şekil 3.1. İntravitreal dexametazon implant uygulaması

Enjeksiyon ve implantasyon yapılan bütün hastalar işlem öncesi öncesi 2 gün işlem sonrası 3 gün olmak üzere antibiyotikli damlalar kullanmıştı.

Hastaların demografik verileri kaydedildi. 2 grup hastada da enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.ay 2.ay 6.ay ve son görme keskinlikleri, merkezi makula kalınlıkları ve göz içi basıncı değerlerindeki değişimler ve başlangıç ve son kontrast duyarlılık değerlerindeki değişimler incelendi. Ayrıca tedavi sonucu oluşan komplikasyonlar da incelendi.

İstatistiksel analiz olarak verilerin analizinde IBM SPSS Statistics versiyon 21 paket programı kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile, sayısal veriler ise ortalama ve standart sapma ya da medyan ve minimum-maksimum ile özetlenmiştir. Sayısal bir değişken bakımından iki grup

karşılaştırması parametrik varsayım sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 lik güven aralığında, anlamlılık $p \leq 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirilen 50 hastanın demografik verileri Tablo-4.1'de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 60.7 ± 12.08 (34-87) idi. Gruplara ayrı ayrı bakıldığında deksametazon implant grubunun (Grup 1) yaş ortalaması 59.5 ± 13.3 (34-84), ranibizumab grubunun (Grup 2) yaş ortalaması 61.9 ± 10.8 (39-87) olup 2 grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Eşlik eden hastalıklara bakıldığında 32 hastada (%64) hipertansiyon, 9 hastada (%18) koroner arter hastalığı, 7 hastada (%14) hiperlipidemi, 5 hastada (%10) diabetes mellitus, 1 hastada (%2) esansiyel trombositoz, 2 hastada (%4) senil makula dejenerasyonu mevcuttu. Hipertansiyon SRVT'de %59.1 (13), RVDT'de %67.9 (19) olguda mevcuttu ancak iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.522$). 22 hasta SRVT, 28 hasta RVDT tanısı almıştı. Grup 1 de 12 SRVT, 13 RVDT, grup 2 de ise 10 SRVT, 15 RVDT tanısı mevcut olup ven tıkanıklıkları türleri açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Tanılar açısından alt gruplara bakıldığında grup 1 de 3 gözde makuler ven dalcık tıkanıklığı, grup 2 de ise 3 gözde makuler ven dalcık tıkanıklığı, 5 gözde hemisantral ven tıkanıklığı mevcuttu.

Hastalığın lateralitesine bakıldığında 25 hastada sağ, 25 hastada sol gözde retinal ven tıkanıklığı mevcuttu. Gözlerin %92'si (46 hasta) fakik, %8'i (4 hasta) psödofaktı (Tablo-4.1).

Tablo 4.1. Değerlendirmeye alınan hastaların genel özellikleri

	Toplam	deksametazon implant (Grup 1)	ranibizumab (Grup 2)
Hasta sayısı (n)	50	25	25
Yaş ortalaması	60.7±12.08	59.5±13.3	61.9±10.8
Yaş ortalaması			
Erkek	61.8±11.9	63±12.1	60.2±11.9
Kadın	59.5±12.3	54.3±13.8	63.2±10.1
Cinsiyet			
Erkek	26 (%52)	15	11
Kadın	24 (%48)	10	14
<u>Sistemik Hastalık</u>			
Hipertansiyon	32 (%64)	13	19
Koroner arter hastalığı	9 (%18)	5	4
Hiperlipidemi	7 (%14)	4	3
Diyabetes mellitus	5 (%10)	2	3
Senil makula dejenerasyonu	2 (%4)	1	1
Esansiyel trombositoz	1 (%2)	1	
Etkilenen göz			
sağ	25 (%50)	12	13
Sol	25 (%50)	13	12
SRVT	22 (%44)	12	10
RVDT	28 (%56)	13	15
<u>Lens durumu</u>			
Fakik	46 (%92)	22	24
Psödo fak	4 (%8)	3	1

Başlangıçta deksametazon implant grubunda 1 (%4) hastada, ranibizumab grubunda 1 (%4) hastada epiretinal membran mevcuttu. Seröz makula dekolmanı ise başlangıçta grup 1’de 7 hastada (%28), grup 2’de 4 hastada (%16) mevcuttu. Hastaların ortalama takip süresi deksametazon implant grubunda 11.3 ± 4.3 (3-20) ay, ranibizumab grubunda 14.7 ± 7.6 (4-28) ay idi. Bu sürede grup 1’de ortalama 2.2 ± 1.2 (1-5) implant, grup 2’de 5.8 ± 3.5 (1-13) enjeksiyon uygulandı. İki grup arasında takip süresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken ($p=0.062$), enjeksiyon sayısı ranibizumab grubunda belirgin olarak fazla bulundu ($p=0.00$). Grup 1’de implant aralıklarına bakıldığında 2 defa implant uygulanan 18 hastada 1.implant ile 2.implant arasındaki ortalama aralık (1.implant aralığı) 5 ± 1.3 ay (3-9), 3 defa implant yapılan 10 hastada 2.implant ile 3.implant arasındaki ortalama aralık (2.implant aralığı) 4.2 ± 0.6 ay (3-5), 4 defa implant uygulanan 4 hastada 3.implant ile 4.implant arasındaki ortalama aralık (3.implant aralığı) 4.2 ± 0.5 (4-5) ay, 5 defa implant ise takip sürecinde sadece bir hastada uygulanmış olup implant aralığı 3 aydır. Grup 1’de ortalama implant aralığı SRVT’de 4.9 (3-9) ay, RVDT de 4.2 (3-6) aydır. Grup 1’de SRVT ve RVDT’de ayrı ayrı ortalama implant aralıkları tablo 4.2 de verilmiştir ve iki grup arasında implant aralıkları bakımından anlamlı fark görülmemiştir. Grup 1’de SRVT olgularına ortalama 12.1 ± 4.2 ay takipte ort. 2.3 ± 1.3 implant, RVDTde ort. 10.5 ± 4.4 ay takipte ort. 2.1 ± 0.9 implant uygulanmıştır.

Tablo 4.2. Grup 1 de SRVT ve RVDT’de ayrı ayrı ortalama implant aralıklarının süresi

	1.implant aralığı	2.implant aralığı	3.implant aralığı	4.implant aralığı
SRVT	5.2 ± 1.6 ay	4.6 ± 0.5 ay	4.5 ± 0.7 ay	3 ay
RVDT	4.8 ± 1 ay	3.8 ± 0.4 ay	4 ay	-----
P değeri	0.829	0.095	0.667	-----

Görsel sonuçlara bakıldığında grup 1'de EİDGK ortalaması enjeksiyon öncesinde 34.1 ± 23.2 , 1.ayda 49.4 ± 22.1 , 2 ayda 55.4 ± 22.7 , 3.ayda 50.9 ± 22.7 , 6 ayda 51.9 ± 24.2 , 9.ayda 50.8 ± 25.5 , 12.ayda 49 ± 27.3 , 15.ayda 48.1 ± 27.9 ve son vizitte 48.6 ± 24.5 harf idi (Tablo 4.3). Bu sonuçlarla zamana göre görme keskinliği artışına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.008$). Ancak zamanlara göre EİDGK'nin enjeksiyon öncesi EİDGK'ye göre artışına tek tek bakıldığında 1.ay, 2.ay, 3.ay, 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, son vizitte ilk görmeye göre görme keskinliği artışı anlamlı bulunmadı ($p=0.64$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.1-Şekil 4.2).

Grup 2'de ise EİDGK ortalaması enjeksiyon öncesinde 51.9 ± 16.8 , 1.ayda 56.8 ± 18.5 , 2 ayda 58.9 ± 18.9 , 6 ayda 62.5 ± 17.09 , 9.ayda 59.5 ± 22.3 , 12.ayda 61.6 ± 24.8 , 15.ayda 54.8 ± 24.2 ve son vizitte 60.04 ± 19.4 harf idi (Tablo 4.3). Bu sonuçlarla zamana göre görme keskinliği artışına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.011$). Ancak zamanlara göre EİDGK'nin enjeksiyon öncesi EİDGK'ye göre artışına tek tek bakıldığında 2.ay ve 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, 1.ay ve son vizitte görme keskinliği artışı anlamlı bulunmadı (1. ay $p=0.15$, son vizit $p=0.057$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).

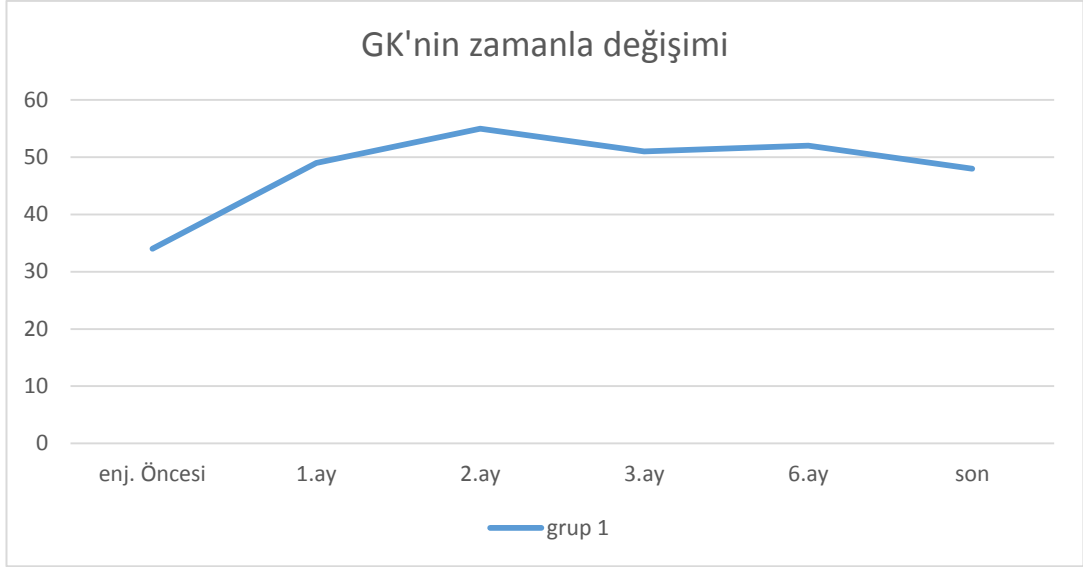
2 grup görme keskinliği artışları aylara göre karşılaştırıldığında 1.ay ve 2.ay görme keskinliği artışı grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu (1.ay $p=0.022$, 2.ay $p=0.005$). Ancak 6.ay ve son vizit görme keskinliği artışı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (6.ay $p=0.11$, son vizit $p=0.13$) (Tablo 4.3) (Tablo 4.4).

Grup 1 ve grup 2'de SRVT ve RVDT alt gruplarının EİDGK artışlarının ortalamaları karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.5, Tablo 4.6) (Şekil 4.3- Şekil 4.4).

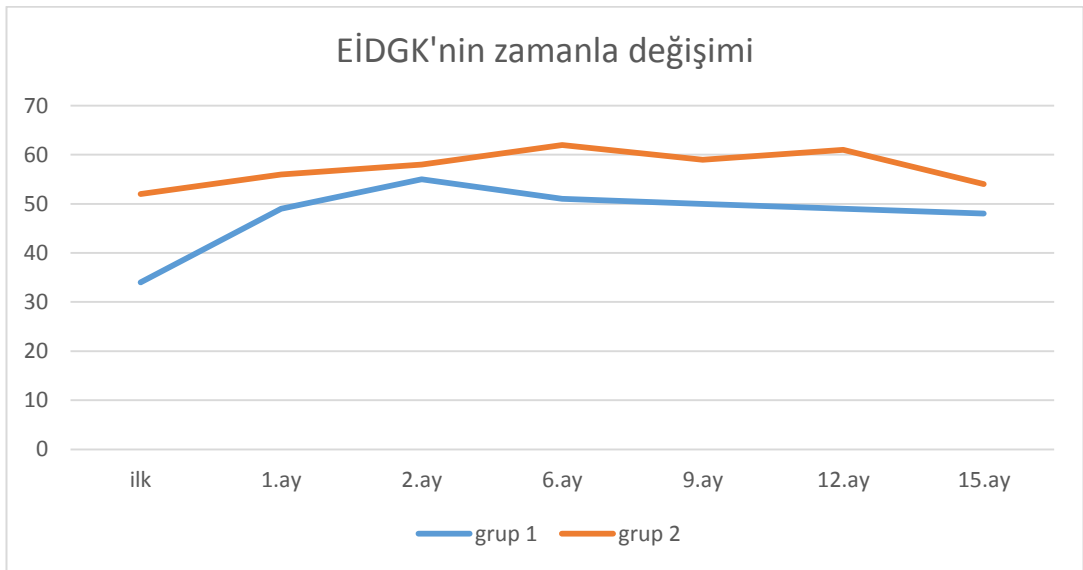
Tablo 4.3. Grupların zamanlara göre EİDGK ortalamaları

GK ortalaması	Grup 1	Grup 2
Enj. öncesi	34.1±23.2 harf (0-67 harf) n=25	51.9±16.8 harf (12-75 harf) n=25
1.ay	49.4±22.1 harf (2-80 harf) n=23	56.8±18.5 harf (16-80 harf) n=25
2.ay	55.4±22.7 harf (2-80 harf) n=23	58.9±18.9 harf (20-89 harf) n=25
3.ay	50.9±22.7 harf (2-80 harf) n=23	—————
6.ay	51.9±24.2 harf (4-80 harf) n=23	62.5±17.09 harf (25-85 harf) n=22
9.ay	50.8±25.5 (5-80 harf) n=19	59.5±22.3 (2-88 harf) n=18
12. ay	49±27.3 (4-85 harf) n=12	61.6±24.8 (6-90 harf) n=14
15. ay	48.1±27.9 (1-81 harf) n=8	54.8±24.2 (5-78 harf) n=12
Son ziyaret	48.6±24.5 harf (1-80 harf) n=25	60.04±19.4 harf (10-90 harf) n=25

n: değerlendirilen hasta sayısı



şekil 4.1. Grup 1 de EİDGK' nin zamanla değişimi



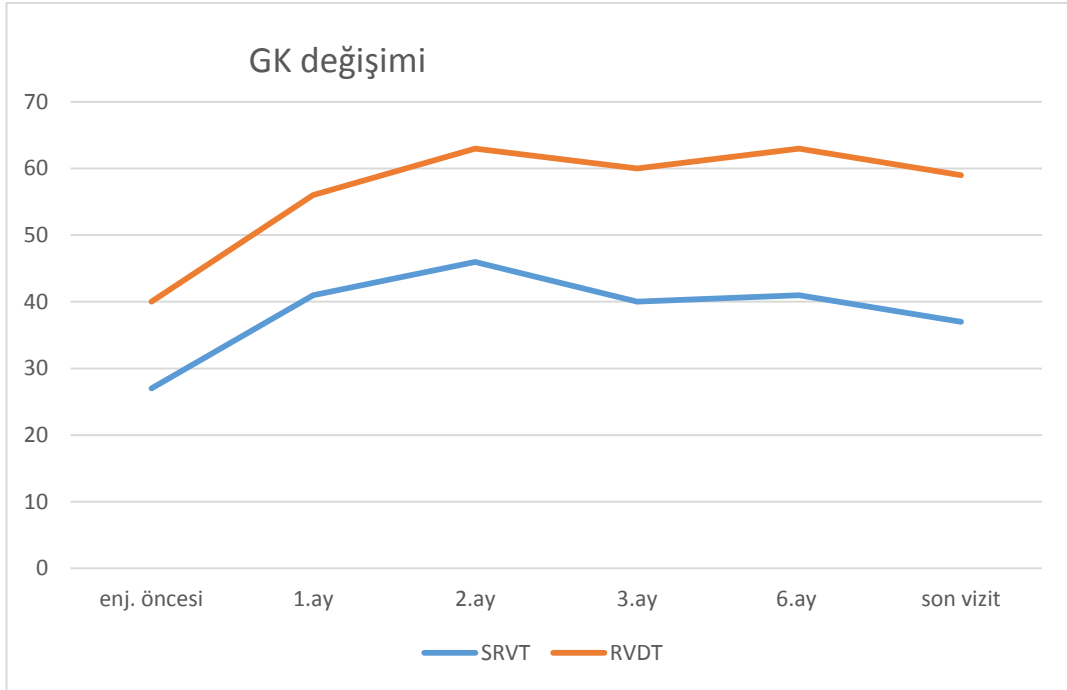
şekil 4.2. Grup 1 ve grup 2'de EİDGK' nin zamanla değişimi

Tablo 4.4. 1.ay, 2.ay, 3.ay, 6.ay ve son EİDGK artışları ve her iki grubun karşılaştırılması

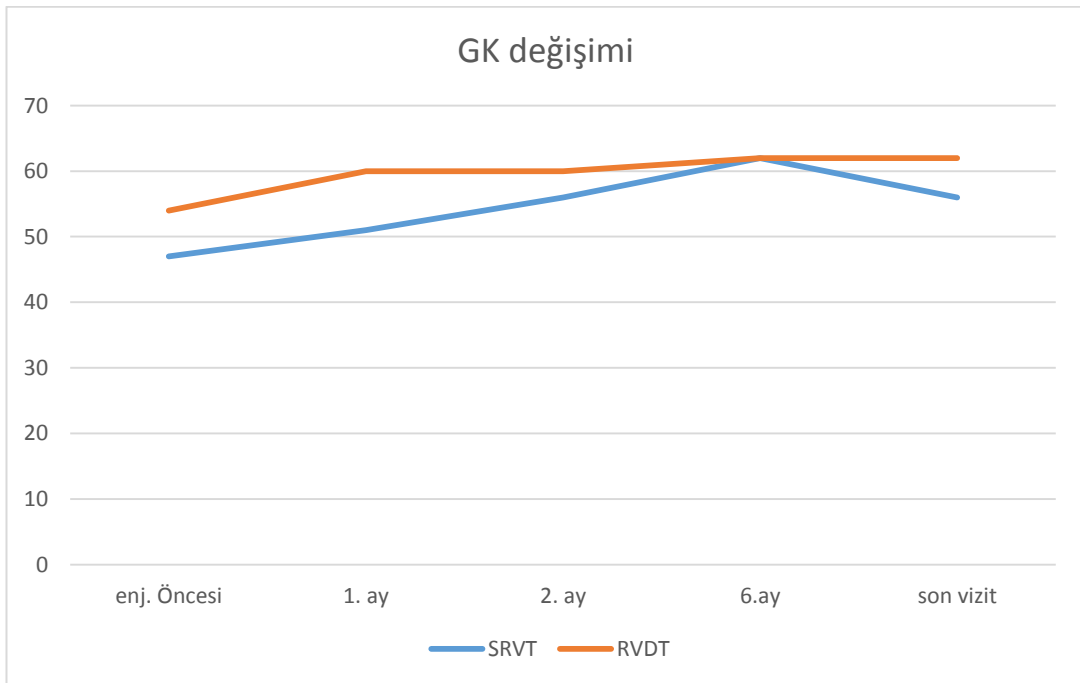
GK artışı	Grup 1	Grup 2	P değeri
1.ay	14,1±15,9 harf	4,8±9,9 harf	0,022
2.ay	20,2±18,7 harf	7±10,1 harf	0,005
3.ay	15,6±16,3 harf	-----	-----
6.ay	16,8±19,3 harf	9,4±10,6 harf	0,117
9.ay	14.7±25.2 harf	5.6±21.2 harf	-----
12.ay	6.8±20.1 harf	4.6±22.4 harf	-----
15.ay	5.8±22.7 harf	-1.9±22.3	-----
Son vizit	16,8±25 harf	8,1±13,6 harf	0,134

Tablo 4.5. Grup 1 de SRVT ve RVDT gruplarının EİDGK ortalama artışları

GK artışı	SRVT	RVDT
1.ay	15±18 harf	13.3±14.6 harf
2.ay	20±20 harf	20.4±18.4 harf
3.ay	13.6±18.6 harf	17.4±14.5 harf
6 ay	14±22.1 harf	19.4±16.9 harf



Şekil 4.3. Grup 1’de SRVT ve RVDT gruplarında zamana göre GK ortalamaları



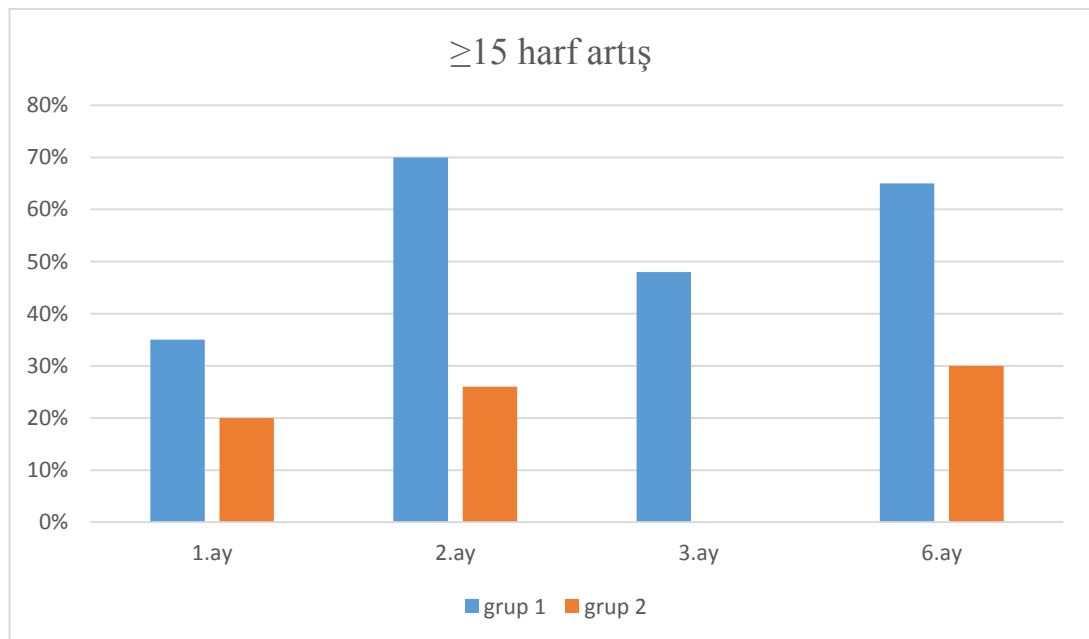
Şekil 4.4. Grup 2’de SRVT ve RVDT gruplarında zamana göre GK ortalamaları

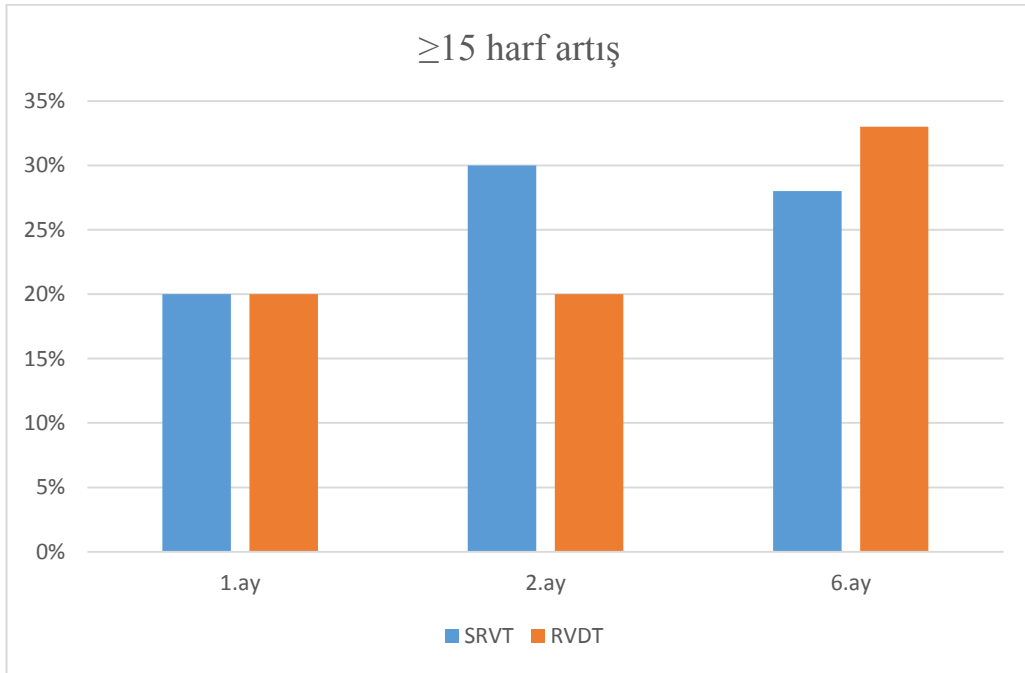
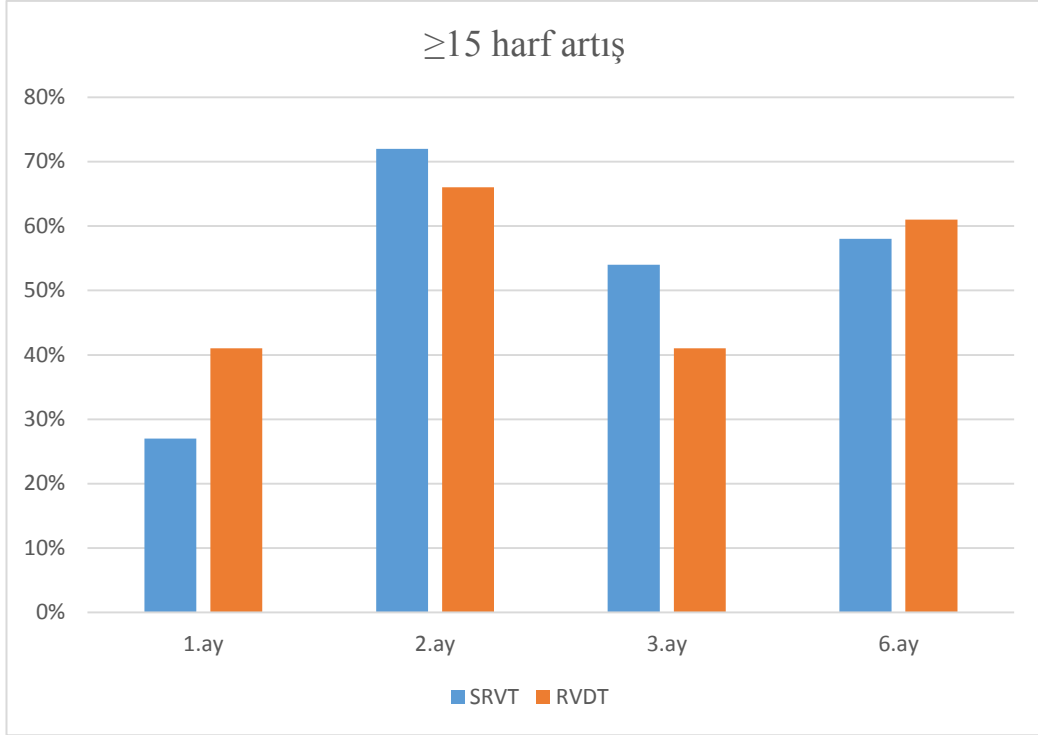
Tablo 4.6. Grup 2’de SRVT ve RVDT gruplarının EİDGK ortalama artışları

GK artışı	SRVT	RVDT
1.ay	4±11.3 harf	5.4±9.2 harf
2.ay	8.7±12.5 harf	5.9±8.4 harf
6.ay	12.2±11.9 harf	8±10.1 harf

Grup 1’de ≥ 15 harf artış 1.ayda %35, 2.ayda %70, 3.ayda %48, 6.ayda %65 hastada görüldü. Alt gruplara bakıldığında SRVT grubunda ≥ 15 harf artış 1.ayda %27, 2.ayda %72, 3.ayda %54, 6.ayda %58 hastada; RVDT grubunda 1.ayda %41, 2.ayda %66, 3.ayda %41, 6.ayda %61 oranında görülmüştür (Şekil 4.5- Şekil 4.6).

Grup 2’de ≥ 15 harf artış 1.ayda %20, 2.ayda %26, 6.ayda %30 hastada görüldü. Alt gruplara bakıldığında SRVT grubunda ≥ 15 harf artış 1.ayda %20, 2.ayda %30, 6.ayda %28 hastada; RVDT grubunda 1.ayda %20, 2.ayda %20, 6.ayda %33 oranında görülmüştür (Şekil 4.5- Şekil 4.6).

**Şekil 4.5.** Grup 1 ve 2’de ≥ 15 harf artan hasta oranları



Şekil 4.6. Grup 1 (üst) ve grup 2 (alt) de ≥ 15 harf artan hasta oranları

Enjeksiyon öncesi ve son vizitteki kontrast duyarlılık değerleri farkına bakıldığında her iki grupta da anlamlı artış gözlemlendi ancak iki grup birbiri ile

karşılaştırıldığında deksametazon implant grubunda kontrast duyarlılığın anlamlı olarak daha çok arttığı görüldü ($p=0.037$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grup 1 ve grup 2'deki kontrast duyarlılık değişimi

	Başlangıç	Son vizit
Grup 1	0.72±0.50 (0-1.35) log	1.08±0.46 (0-1.65) log
Grup 2	1.17±0.26 (0.75-1.65) log	1.29±0.18 (0.90-1.50) log

$p=0.037$

Anatomik sonuçlar incelendiğinde OKT'de %92 kistoid makula ödemi, %8 difüz ödem gözlemlendi. FFA bulgularına bakıldığında grup 1'de değerlendirilen 24 hastanın 10'u (%41,5) noniskemik olup 14 hasta (%58,5) iskemikti ve non-iskemik ven tıkanıklığından iskemik ven tıkanıklığına dönüşüm 10 hastanın 1'inde (%10) görüldü. Grup 2'de değerlendirilen 25 hastanın 15'i (%60) noniskemik, 10'u (%40) iskemik olup non-iskemik ven tıkanıklığından iskemik ven tıkanıklığına dönüşüm 15 hastanın 2'sinde (%13) görüldü ve 2 grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi. İskemik ven tıkanıklığından non-iskemik ven tıkanıklığına dönüşüm ise grup 1'de 14 hastanın 2'sinde (%14.3), ranibizumab grubunda ise 10 hastanın 5'inde (%50) görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Grup 1'de 1 hastaya floresein alerjisi nedeniyle FFA yapılamadı ve değerlendirmeye alınmadı.

Grup 1'de merkezi makula kalınlığı ortalamaları enjeksiyon öncesinde $546.12\pm125.48\mu\text{m}$, 1.ayda $315.69\pm104.89\mu\text{m}$, 2 ayda $275.82\pm101.66\mu\text{m}$, 3.ayda $332.95\pm133.20\mu\text{m}$, 6 ayda $338.52\pm153.94\mu\text{m}$, 6 ayda $338.52\pm153.94\mu\text{m}$, 9.ayda $385.2\pm163.3\mu\text{m}$, 12.ayda $450.1\pm260.9\mu\text{m}$, 15.ayda $329.7\pm184.3\mu\text{m}$, son vizitte ise $377.08\pm169.93\mu\text{m}$ 'di. Grup 1'de makula kalınlığındaki azalmaya hem tüm izlem süresinde hem de aylara göre tek tek bakıldığında makula kalınlığındaki azalmanın anlamlı olduğu görüldü ($p=0.00$) (Şekil 4.7) (Tablo 4.8).

Grup 2'de merkezi makula kalınlığı ortalamaları enjeksiyon öncesi $482.44 \pm 145 \mu\text{m}$, 1.ayda $346.04 \pm 118.64 \mu\text{m}$, 2.ayda $390.4 \pm 135.37 \mu\text{m}$, 6.ayda $361.13 \pm 96.97 \mu\text{m}$, 9. ayda $341 \pm 106.3 \mu\text{m}$, 12.ayda $340 \pm 123.6 \mu\text{m}$, 15.ayda $397 \pm 104.2 \mu\text{m}$, son vizitte ise $346.80 \pm 117.50 \mu\text{m}$ idi (Tablo 4.8). Makula kalınlığındaki azalmaya hem tüm izlem süresinde hem de aylara göre tek tek bakıldığında makula kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.00$)

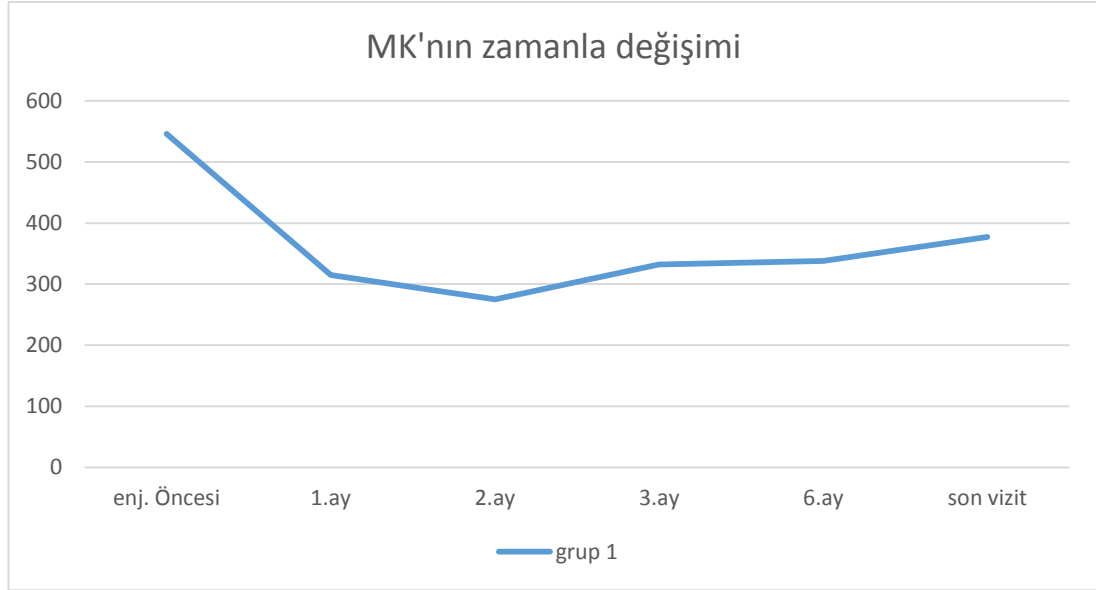
2 grup makula kalınlığı değişiminin aylara göre karşılaştırılmasında 2.ay makula kalınlığının grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı az olduğu görüldü ($p=0.001$). Ancak 1.ay, 6.ay ve son vizite göre makula kalınlığındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (1.ay $p=0.192$, 6.ay $p=0.120$, son vizit $p=0.411$) (Tablo 4.8- Tablo 4.9) (Şekil 4.10).

Tablo 4.8. Grup 1 ve grup 2'de merkezi makula kalınlığı ortalamaları

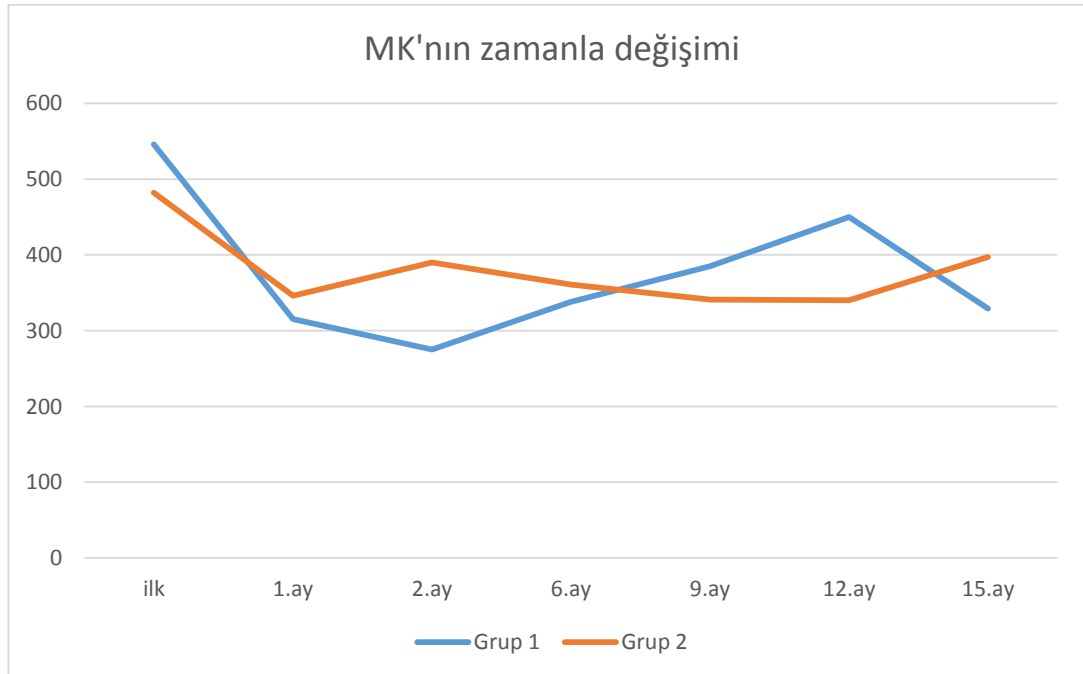
Makula kalınlığı ortalamaları	Grup 1	Grup 2
Enjeksiyon öncesi	$546.12 \pm 125.48 \mu\text{m}$ n□25	$482.44 \pm 145 \mu\text{m}$ n□25
1.ay	$315.69 \pm 104.89 \mu\text{m}$ n□23	$346.04 \pm 118.64 \mu\text{m}$ n□25
2.ay	$275.82 \pm 101.66 \mu\text{m}$ n□23	$390.4 \pm 135.37 \mu\text{m}$ n□25
3.ay	$332.95 \pm 133.20 \mu\text{m}$ n□23	—————
6.ay	$338.52 \pm 153.94 \mu\text{m}$ n□23	$361.13 \pm 96.97 \mu\text{m}$ n□22
9. ay	$385.2 \pm 163.3 \mu\text{m}$ n□19	$341 \pm 106.3 \mu\text{m}$ n□18
12. ay	$450.1 \pm 260.9 \mu\text{m}$ n□12	$340 \pm 123.6 \mu\text{m}$ n□14
15. ay	$329.7 \pm 184.3 \mu\text{m}$ n□8	$397 \pm 104.2 \mu\text{m}$ n□12
Son vizit	$377.08 \pm 169.93 \mu\text{m}$ n□25	$346.80 \pm 117.50 \mu\text{m}$ n□25

n: değerlendirilen hasta sayısı

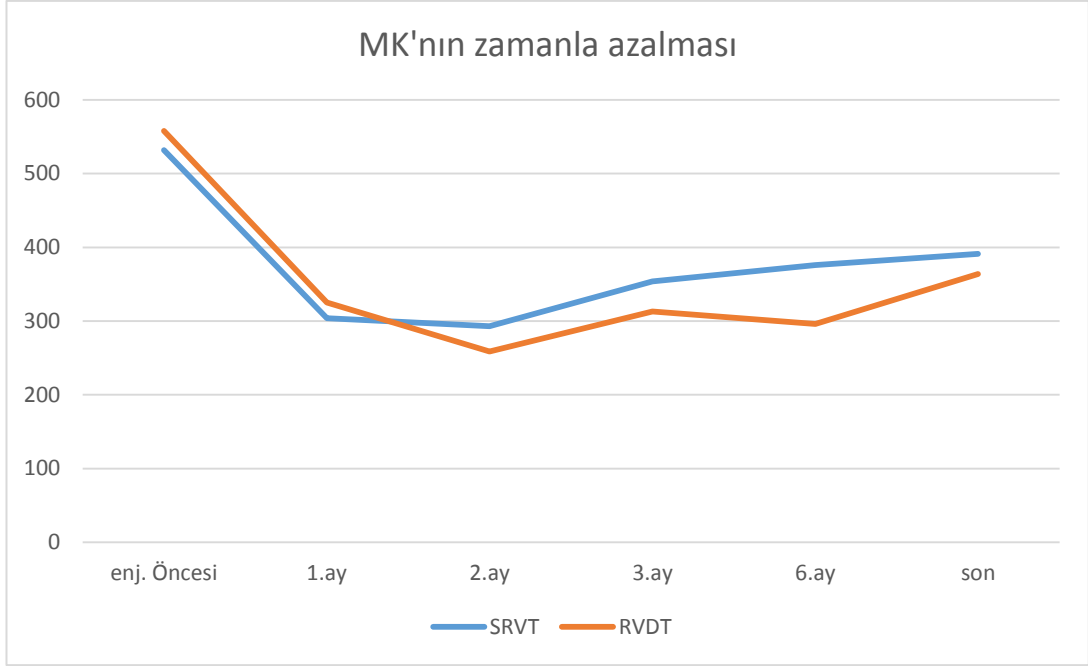
Grup 1 ve 2'de SRVT ve RVDT gruplarında MMK' nın zamanla değişimi Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'de gösterilmiştir.



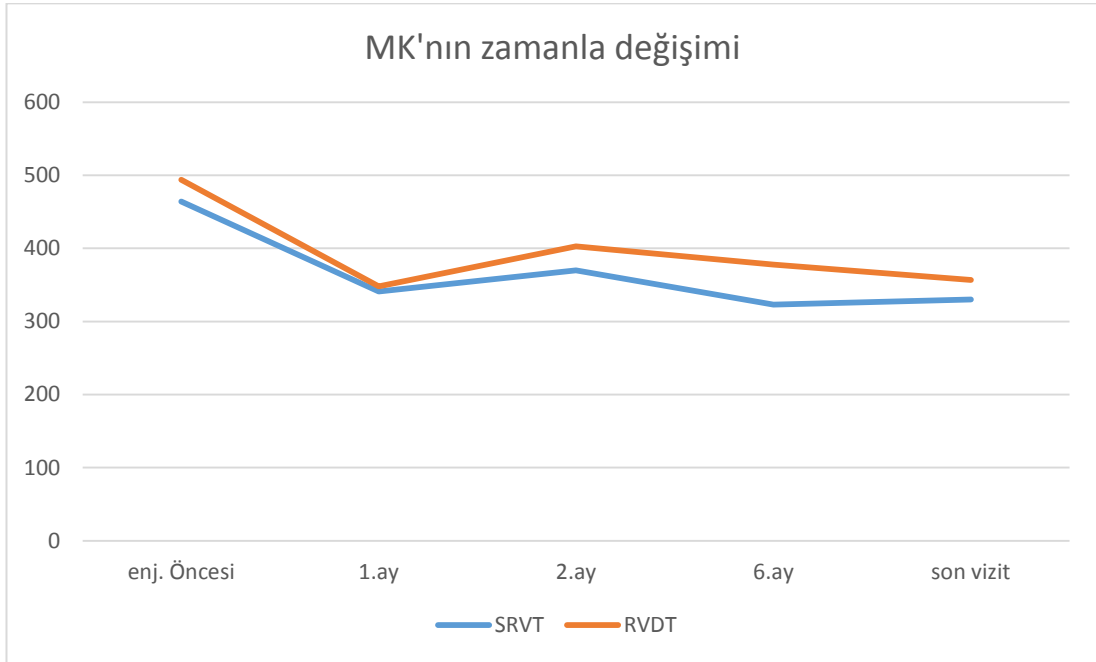
Şekil 4.7. Grup 1'de merkezi makula kalınlığının (MMK) zamanla değişimi



Şekil 4.8. Grup 1 ve grup 2'de merkezi makula kalınlığının (MMK) zamanla değişimi



Şekil 4.9. Grup 1' de SRVT ve RVDT gruplarında MMK'nın zamanla değişimi

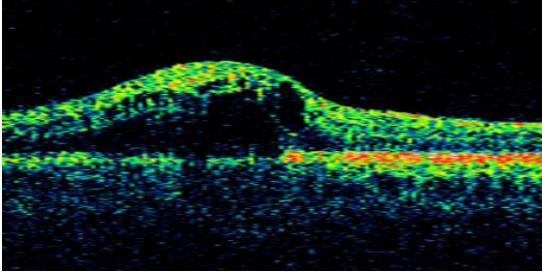


Şekil 4.10. Grup 2 de SRVT ve RVDT gruplarında MMK' nın zamanla değişimi

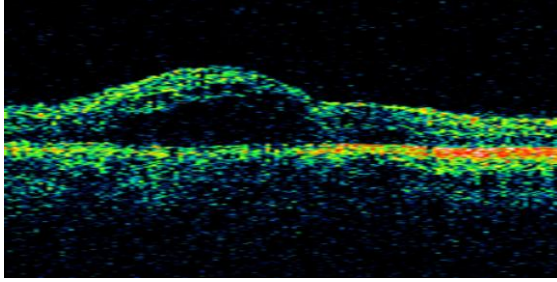
Tablo 4.9. 1.ay, 2 ay, 3.ay, 6.ay ve son MMK ortalama azalması ve her iki grubun karşılaştırılması

MMK ortalama azalması	<i>Grup 1</i>	<i>Grup 2</i>	P değeri
1.ay	204,1±201,3 µm	133,7±160,9 µm	0,192
2.ay	267,9±172,4 µm	103,5±143,8 µm	0,001
3.ay	210,7±187 µm	-----	-----
6.ay	201,8±216,7 µm	114,1±151,1 µm	0,120
9.ay	169±219 µm	146±165.7 µm	-----
12.ay	84.8±270.2 µm	130.7±166.5 µm	-----
15.ay	183.6±214.1 µm	100.5±169.2 µm	-----
Son ziyaret	169±185,8 µm	126,6±175,1 µm	0,411

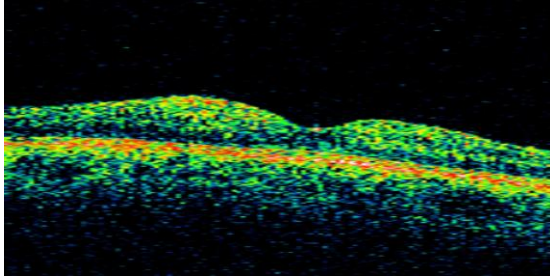
Deksametazon implant ve ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış birer olgunun takip OKT ve GK şekil 4.11- 4.12'de görülmektedir.



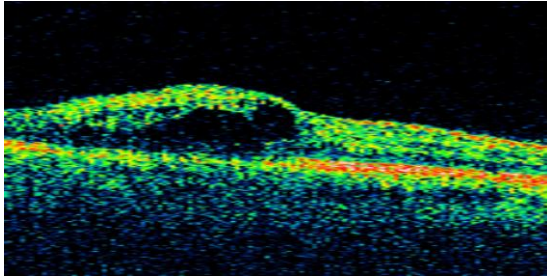
Enjeksiyon öncesi GK:63 harf,
ranibizumab enjeksiyonu



1. ay GK:75 harf, ranibizumab
enjeksiyonu

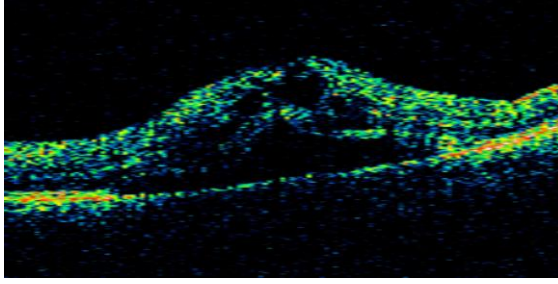


3.ay GK: 80 harf, takip

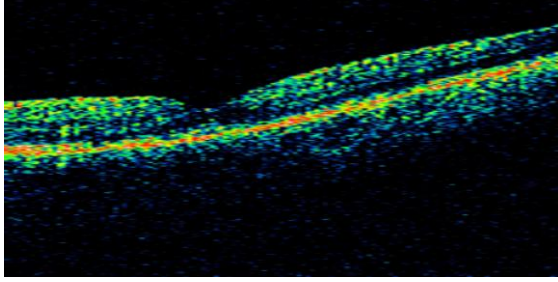


6.ay GK: 74 harf, ranibizumab
enjeksiyonu

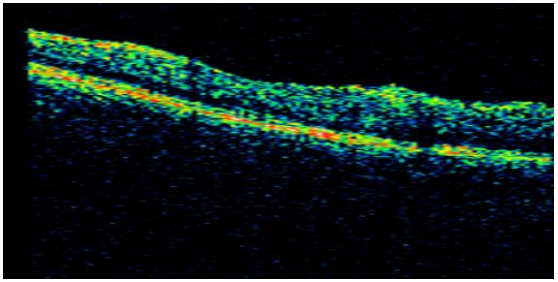
Şekil 4.11. Üst temporal ven tıkanıklığına ikincil makula ödemi için intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış bir olguda takip OKT ve GK



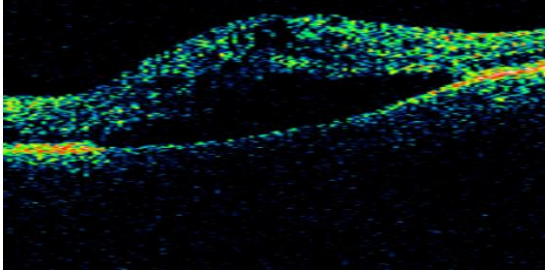
enjeksiyon öncesi, GK=40 harf
deksametazon implant



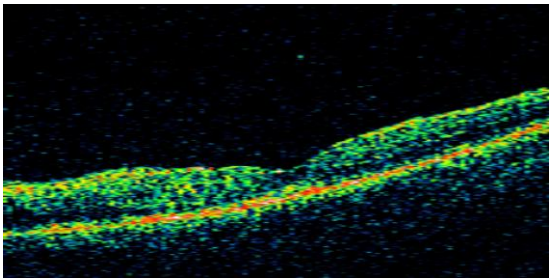
1.ay, GK= 65 harf, takip



2.ay, GK=80 harf, takip



3.ay, GK=50 harf, deksametazon
implant



6.ay, GK= 80 harf, takip

Şekil 4.12. Üst temporal ven tıkanıklığına ikincil makula ödemi nedeniyle deksametazon implant uygulanmış bir olguda takip OKT ve GK

İlacın etkin olduğu düşünülen sürelerle bakıldığında enjeksiyon öncesi makula kalınlığına göre tedavi sırasında daha fazla artan makula kalınlığı rebound etki olarak adlandırılıp bu etki grup 1’de 23 hastanın 3’ünde (%13), grup 2’de 24 hastanın 5’inde (%20) görüldü.

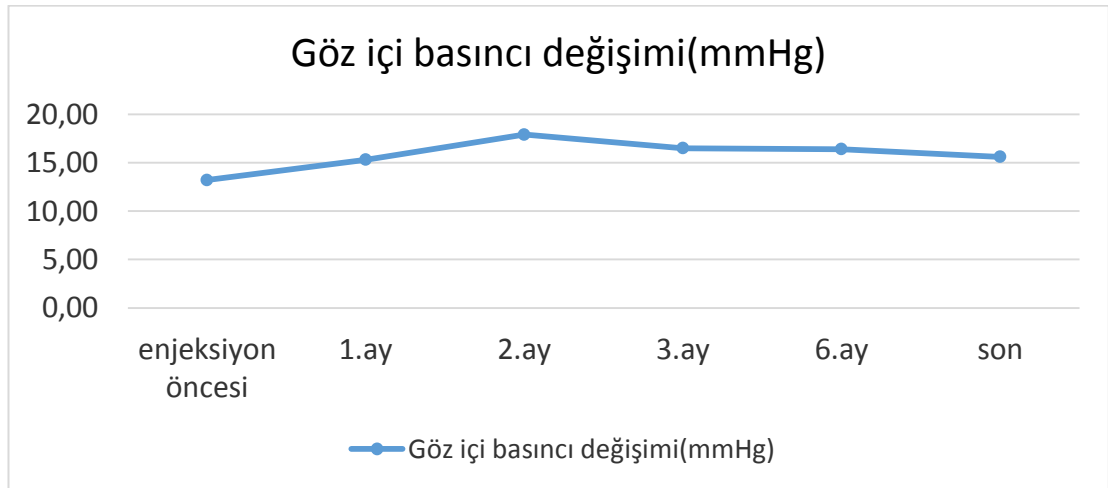
Epiretinal membran son vizitte 9 (%36) hastada, ranibizumab grubunda ise 3 (%12) hastada mevcut idi ve ilk vizite göre iki grupta da daha fazla olguda mevcut olduğu görüldü. Seröz makula dekolmanı son vizitte grup 1’de 4 (%16) hastada mevcut iken grup 2’de ise 2 (%8) hastada mevcut idi ve ilk vizite göre her iki grupta da daha az olguda mevcut olduğu görüldü.

Spectralis OKT’de ilk ve son kontrolleri yapılan deksametazon implant grubundaki 24 hastanın başlangıç IS-OS bandına bakıldığında %66.7, ranibizumab grubunda değerlendirilen 20 hastanın ise %15’inde bozuk olduğu görüldü. Son vizitte—deksametazon grubunda %54.2’sinde, ranibizumab grubunda ise %20’sinde bozuk olduğu görüldü. Deksametazon implant grubunda son GK ortalamaları son vizitte IS-OS bandı bozuk olan 13 hastada 51.9 ± 25.7 harf, sağlam olan 11 hastada ise 46 ± 24.7 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.579$).

Sistemik komplikasyonlar değerlendirildiğinde izlem süresince hiçbir olguda sistemik advers olay gözlenmedi. Oküler yan etkiler incelendiğinde ise Grup 1’de katarakt progresyonu %54.5 oranında görüldü ve 4 hastaya katarakt ameliyatı yapıldı. Ranibizumab grubunda ise katarakta ilerleme %24 oranında görüldü ancak ameliyat gerekmedi ve deksametazon implant grubunda katarakt progresyonunun anlamlı olarak daha fazla ortaya çıktığı görüldü ($p=0.04$).

Tedavi sürecinde deksametazon grubunda göz içi basıncı değişimine bakıldığında zamanla anlamlı olarak artış gösterdiği ($p=0.00$) görüldü. Aylara göre değerlendirmede 1.ay, 2.ay, 3.ay, 6.ay ve son vizit göz içi basınçları bazal göz içi basıncı ile karşılaştırıldığında bütün zamanlarda anlamlı olarak

artış görüldü (1.ay p=0.18, 2.ay, 3.ay, 6.ay p=0.00, son visit p=0.022) (Şekil 4.13). Ancak sadece 1 hastada ≥ 25 mmHg üzerinde (35mmHg) ölçüm alındı, hastaya dorzolamid+timolol kombinasyonu damla başlandı ve GİB kontrol altına alınan hastanın 3 ay sonra medikal tedavisi kesildi. Takip sürecinde ise bu hastaya tekrar enjeksiyon gerekmedi.



Şekil 4.13. Grup 1’de ortalama göz içi basıncı değişimi

Uzun dönem komplikasyonlardan olan retinal neovaskülarizasyon gelişimine bakıldığında dexametazon grubunda %20 oranında gelişirken (SRVTde %16.5 RVDTde %38.5), ranibizumab grubunda %12 oranında geliştiği (SRVTde %0, RVDTde %20) görüldü ve bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0.702). Vitreus hemorajisi ise sadece grup 1’de 1 hastada (%4) görüldü (Tablo 4.10). Rubeozis iridis ya da neovasküler glokom saptanmadı. Hiç bir hastada endoftalmi, retinal yırtık ya da retina dekolmanı görülmedi.

Tablo 4.10. Her iki grupta komplikasyon oranlarının karşılaştırılması

	<i>Deksametazon</i> implant	<i>Ranibizumab</i>	P değeri
Katarakta ilerleme	12 (%54,5)	6 (%24)	0,040
Neovaskularizasyon	5 (%20)	3 (%12)	0,702
GİB≥ 25 mmHg	1 (%4)	0	-----
Vitreus hemorajisi	1 (%4)	0	

5. TARTIŞMA

RVT, diabetik retinopatiden sonra 2. sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır (59). Populasyon çalışmaları tüm dünyada yaklaşık 16 milyon erişkinin etkilendiğini ve bunların çoğunlukla 60 yaş üzerinde olduğunu göstermiştir (67).

Yapılan bir çalışmada cinsiyet açısından bakıldığında hastaların %57.4'ünün kadın, %42.6'sının erkek olduğu görülmüştür (68). Bizim çalışmamızda ise hastaların %48'i kadın %52'si erkektir. Yapılan bir başka çalışmada hastaların ortalama yaşı 63.3 ± 13.6 olup bizim çalışmamızda 60.7 ± 12.08 tir ve benzerdir (72).

Ven tıkanıklıklarında hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve kan hastalıklarının başlıca risk faktörlerini oluşturduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda %64 oranında hipertansiyon, %18 koroner arter hastalığı, %14 hiperlipidemi, %10 diabetes mellitus, %2 kan hastalığı görülmüştür ve ven tıkanıklığı hastalarında hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin sık görüldüğü dikkati çekmiştir

Şu anki bilgilerimize göre RVDT ve SRVT'e bağlı makula ödeminin erken tedavisi ile uzun dönem etkiler optimize edilebilmektedir. Tedavi seçenekleri günümüzde laser fotokoagülasyon, intravitreal anti-VEGF ajanlar ve kortikosteroidlerdir.

Çalışmamızda intravitreal uygulanan anti-VEGF bir ajan olan rabibizumab ile uzun salımlı deksametazon implantın görsel ve anatomik sonuçlar üzerine etkinliği değerlendirilmiş olup enjeksiyon sıklıkları ve ortalama enjeksiyon sayıları incelenmiştir. İlk kullanıma girdiği dönemlerde 6 ayda bir uygulanan deksametazon implantın sonraki çalışmalarda daha kısa süre etkili olduğu ve 6 aydan daha az sürede tekrarlanması gerektiği

belirtilmiştir (68, 72). Tekrar enjeksiyon ihtiyacı olup olmadığı konusunda GK ve OKT bulguları yol gösterici olmaktadır.

RVT'ye ikincil makula ödeminde intravitreal deksametazon implantın yararlılığı randomize kontrollü bir çalışma olan GENEVA çalışmasında gösterilmiştir (6, 54). Bu çalışma göstermiştir ki görme keskinliğindeki anlamlı etki 30.günde başlamakta, pik artış ise 60.günde gerçekleşmekte ve sonrasında etkinlik yavaş yavaş azalmaktadır. Bizim çalışmamıza baktığımızda GK artışı 1.ayda 14.1 ± 15.9 , 2.ayda 20.2 ± 18.7 , 3.ayda 15.6 ± 16.3 harf olup pik artışın 2.ayda olduğu görülmüştür. GENEVA çalışmasında bu artış SRVT grubunda RVDT grubuna göre daha hızlı gerçekleşmektedir. Bizim çalışmamızda SRVT ve RVDT'de GK artış grafiğine baktığımızda (şekil 4.3) artış hızlarının benzer olduğunu görmekteyiz. GENEVA çalışmasında randomize çok merkezli ve 6 ay takip süreli bir çalışma yürütülmüş olup SRVT veya RVDT'ye ikincil makula ödemi olan 1256 olguda intravitreal deksametazon implantın etkinliği araştırılmıştır (6). Hastalar rastgele 3 gruba ayrılarak tek doz 0.7 mg, 0.35 mg deksametazon implant ve sham (taklit) enjeksiyonu yapılarak 6 ay takip edilmiştir. ≥ 15 harf artışı sham grubu ile karşılaştırıldığında deksametazon implant grubunda daha kısa sürede gerçekleşmektedir. 30 ila 90 gün içinde ≥ 15 harf artış gösteren hasta sayısı deksametazon implant grubunda sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.039$). 0.7mg deksametazon uygulanan grupta 0.35 mg uygulanan gruba oranla daha yüksek cevap saptanırken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. 180.günde ≥ 15 harf artış gösteren hasta oranlarına bakıldığında istatistiksel açıdan 3 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 0.7 mg'lık grupta ≥ 15 harf görme artışı gösteren hasta oranı 1.ayda %21, 2.ayda %29, 3.ayda %22 iken 0.7 mg lık implant kullandığımız çalışmamızda 1.ayda %35, 2.ayda %70, 3.ayda %48 olup daha yüksek oranda hastada ≥ 15 harf artışı sağladığımız görülmektedir. Ranibizumab grubumuzda bu oranlar 1.ayda %20, 2.ayda % 26 olup deksametazon implant grubuna göre daha az oranda hastada ≥ 15 harf artış sağlandığı görülmektedir. 2 grup arasında başlangıç görme keskinliği farklı olduğu için grupları direkt olarak

karşılaştırmak uygun olmayabilir. Ranibizumab grubunda başlangıç GK diğer gruba göre daha iyi olduğu için ≥ 15 harf artış oranının bu grupta daha az olması tavan etkisi ile açıklanabilir. GENEVA çalışmasında 6 ay takip sonunda 0.7 mg'lık grupta %26, 0.35 mg'lık grupta %19 oranında (6), bizim çalışmamızda da deksametazon implant ile %65 hastada ≥ 15 harf artışı sağlanmıştır. Ancak bu GENEVA çalışmasında 6 ay boyunca tek implant ile takip edilirken bizim çalışmamızda 6 ay içinde gerektiğinde 2. implantı yapılan hastalarımız mevcuttur. Bizim çalışmamızda daha yüksek oranda hastada ≥ 15 harf artış sağlanması bununla açıklanabilir. Çalışmamızda hastalara 6 aydan daha kısa sürede enjeksiyon tekrarı gerektiği saptanmıştır.

GENEVA çalışmasında MMK'da 90.günde anlamlı azalma deksametazon grubunda olurken 180.günde fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise deksametazon grubunda MMK'ya bakıldığında en fazla 90.günde olmak üzere 1., 2., 3. ve 6. aylarda anlamlı olarak azalma görülmüştür. Ranibizumab grubu ile karşılaştırıldığında 2.aydaki MMK azalmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ancak diğer aylardaki azalmaların istatistiksel olarak 2 grupta fark olmadığı görüldü (6).

Enjeksiyon öncesi makula kalınlığına göre tedavi sırasında daha fazla artan makula kalınlığı rebound etki olarak adlandırılıp bu etki grup 1'de 23 hastanın 3'ünde (%13), grup 2'de 24 hastanın 5'inde (%20) görüldü. Bir çalışmada RVT'ye bağlı makula ödemi olan 33 gözde 1.deksametazon implant sonrası 7 gözde, 2. deksametazon implant sonrası 4 gözde rebound makula ödemi görülmüş olup bizim grubumuza göre oranlar hafif yüksektir (62). Başka bir çalışmada RVDT'ye bağlı makula ödemi nedeniyle ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 28 gözde 3 aylık takipte %17.85 olguda rebound etki görülmüş olup bu sonuç çalışmamızdakine benzerdir (75).

GENEVA çalışmasında katarakt oranı %31 olup bizim çalışmamızda %54.5'tür; bu durum çalışmamızda 2 ve daha fazla implant uygulanan hastaların olması ile ilişkili olabilir. Komplikasyonlardan vitreus hemorajisi 1 (%4) hastamızda saptanmış olup GENEVA çalışmasında %2.4 hastada görülmüştür (6).

GENEVA grubunun 12 aylık takip süreli 2 defa implant uygulanan başka bir çalışmasında ise katarakt oluşumu %29.8 hastada görülmüş ≥ 15 harf görme artışı ise ilk implant sonrası 2. ayda %30 hastada, 2. implant sonrası 2. ayda %32 hastada gözlenmiştir. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında katarakt oranlarının daha az olduğu görülmektedir. Çalışmamızda 3-5 implant yapılan olgular mevcuttur. GENEVA çalışmasında gruplar arasında katarakt oluşumu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (54). Bizim çalışmamızda deksametazon implant tedavisi uygulananların % 54'ünde katarakt görülmüş olup bu oran diğer çalışmalardan yüksektir. ≥ 25 mmHg göz içi basıncı en çok 60. Günde saptanmış olup hastaların %16 sında görülmüş ancak 180. günde sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık çıkmamıştır (54). GİB ortalamalarına bakıldığında bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi 2. ayda pik yapmıştır ve hastaların %2 sinde ≥ 25 mmHg görülmüştür ve medikal tedaviye yanıt vermiştir.

Bu iki GENEVA çalışmasında deksametazon implantı takiben ortaya çıkan yan etki oranları katarakt hariç tek deksametazon implantla benzerdir. Katarakt tek deksametazon implantla %10.5 oranında görülürken, 2 kez deksametazon implant uygulananlarda oran %29.8'e çıkmıştır. Tekrarlanan implantların katarakt oranını arttırdığını söyleyebiliriz. Çalışmamızda ≥ 2 implant uygulanan hasta oranı % 72 (18 hasta) olması nedeniyle katarakt oranlarımız daha yüksek çıkmıştır.

Çalışmamızda cevaplamaya çalıştığımız bir diğer soru ise implantın etki süresinin ne kadar olduğu ve ne aralıkla tekrar gerektiğidir. GENEVA çalışmasında 90-180 günler arasında tekrar enjeksiyon yapılmayıp 6 aylık protokol uygulanmıştır (6, 54). Bizim çalışmamızda deksametazon grubunda ortalama 11.3 ± 4.3 (3-20) ay kadar takip süresinde ortalama 2.2 ± 1.2 (1-5) implant, ranibizumab grubunda 14.7 ± 7.6 (4-28) ay takipte ortalama 5.8 ± 3.5 (1-13) enjeksiyon yapılmıştır ve deksametazon grubunda tekrar ihtiyacı ranibizumab grubuna göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Grup 1 de SRVT'de ortalama 12.1 ± 4.2 ay takipte ort 2.3 ± 1.3 implant, RVDT'de ort.

10.5±4.4 ay takipte ort. 2.1±0.9 implant uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ven tıkanıklığı tipine göre enjeksiyon sayısı bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. SRVT'de ortalama enjeksiyon aralığı 4.9 ay (3-9) iken, RVDT'de 4.2 ay (3-6) dır.

Yapılan tek merkezli bir çalışmada RVT'ye sekonder makula ödemi olan 33 göze deksametazon implant uygulanmış, tedavi sonuçları, tekrar implant aralığı ve yan etkiler incelenmiştir (72). Olgular ortalama 16.9±10.5 (7-48) ay takip edilmiş olup 1.implanttan ortalama 4.7±1.1 ay sonra, 2.implanttan 5.1±1.5 ay sonra tekrar implant-gerekmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 1.implant aralığı 5±1.3 ay (3-9), 2 implant aralığı 4.2±0.6 ay (3-5) dır ve tekrar implant aralığı < 6 ay bulunmuştur. RVDT ve SRVT alt gruplarına ayrı ayrı bakıldığında SRVT'de 1. implant aralığı ortalama 5.2±1.6 ay, 2.implant aralığı ortalama 4.6±0.5 ay, 3.implant aralığı ortalama 4.5±0.7 ay; RVDT grubunda 1.implant aralığı ortalama 4.8±1 ay, 2.implant aralığı ortalama 3.8±0.4 ay, 3.implant aralığı ortalama 4 ay olup 2 grup arasında farklılık görülmemiştir. 1 implanttan ortalama 1.4±0.7 ay sonra, 2. Implanttan 1.8±0.8 ay sonra anlamlı GK artışı görülmüş olup bizim çalışmamızda da benzer şekilde bulunmuştur. Bütün bu sonuçlara göre intravitreal deksametazon tedavisindeki ideal tekrar aralığı 6 aydan kısa olmalıdır ve 6 aydan önce hastalar belirli aralıklarla muhakkak kontrol edilmelidir. Bahsedilen çalışmada %30.3 gözde 3 sıra GK artışı görülmüştür (72), bizim çalışmamızda ise ≥15 (3 sıra) harf artış %65 hastada görülmüş olup bu ve diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada santral makuler kalınlık değişimi açısından SRVT ile RVDT arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da RVDT ve SRVT grubunda bu değişimler açısından fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada 33 gözün 8'inde katarakt gelişmiş, 12 gözde de GİB artışı görülmüş ancak medikal tedaviye yanıt alınmıştır (72). Yapılan başka bir çalışmada 51 gözün 14'ünde (%27) belirgin GİB artışı görülmüş, bunlardan SRVT olan 28 hastanın 4'ünde (%15) neovasküler glokom gelişmiştir (73). Ancak bizim çalışmamızda sadece 1 hastada ≥25 mmHg GİB artışı olmuş ve %54.5 oranında katarakt gelişmiştir.

SCORE çalışmasında intravitreal uygulanan triamsinolon için tekrar tedavi süresi ortalama 4 ay olup deksametazon implant ile karşılaştırıldığında benzer olduğu dikkati çekmektedir (2, 4).

Retinal neovaskülarizasyon, çalışmamızda deksametazon grubunda %20, ranibizumab grubunda %12 oranında bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Önceki çalışmalar steroidlerin ayrıca VEGF inhibisyonu üzerinden de antianjiogenik etkileri olduğunu göstermiş olup GENEVA çalışmasında deksametazon implantın hastalığın progresyonu ve iskemi üzerinden etkileri ile anlamlı oranda retina neovaskülarizasyon oranını azalttığı gösterilmiştir. Ancak SCORE çalışmasında intravitreal triamsinolon ile uzun dönemde retinal neovaskülarizasyon oranlarının azalmadığı gösterilmiştir (2, 4). 673 noniskemik, 239 iskemik SRVT olan gözün dahil edildiği bir çalışmada iris neovaskülarizasyonu %49, açıda neovaskülarizasyon %29, retinal neovaskülarizasyon %9 ve disk neovaskülarizasyonu %6 oranında bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızda retina dışında neovaskülarizasyon görülmemiştir ancak her iki grupta da önceki çalışmalara göre yüksek oranda retinal neovaskülarizasyon görülmüştür (38). Ayrıca bu çalışmada noniskemik ven tıkanıklığından iskemik ven tıkanıklığına dönüşüm oranı 6 ay içinde 9.4 ± 1.3 , 18 ay içinde 12.6 ± 1.6 dir. Bizim çalışmamızda ise grup 1'de ortalama 11.3 ± 4.3 ay takipte %10, grup 2'de ortalama 14.7 ± 7.6 ay takipte %13 tür ve diğer çalışmalara benzerdir.

Çalışmamızda ayrıca OKT'deki IS-OS bandı yapısı da incelenmiştir. Deksametazon grubunda IS-OS bandı bozukluğu ilk vizitte %66.7 hastada, son vizitte ise %54.2 hastada, ranibizumab grubunda ise ilk vizitte %15 hastada son vizitte %20 hastada görülmüştür. Önceki çalışmalar IS-OS bandı yapısının GK ile orantılı olduğunu göstermiştir (35). SCORE çalışmasında 12 aylık dönemde IS-OS bandındaki düzelmelerin GK artışı ile orantılı olduğu gösterilmiştir (36). Bizim çalışmamızda da Grup 1'de görülen görme artışı ile birlikte IS-OS bandında bir miktar düzelme görülmüş ancak grup 2'de görme artışı olmasına rağmen IS-OS bandında bozulma bir miktar artmıştır.

Deksametazon implant grubunda GK ortalamaları son vizitte IS-OS bandı bozuk olan 13 hastada 51.9 ± 25.7 , sağlam olan 11 hastada 46 ± 24.7 harf olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.579$). Çalışmamızda IS-OS bandı yapısı ile GK arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ancak hasta sayımızın az olmasının sonucu etkilediği düşünülmüştür

BRAVO ve CRUISE çalışmalarında RVDT ve SRVT olgularında makula ödeminin tedavisinde ranibizumab enjeksiyonunun etkili olduğu gösterilmiştir. BRAVO çalışmasında RVDT olan olguların bir kısmına 0.3 mg veya 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmış olup bir grup hasta sham grubu olarak alınmıştır. 6 aylık takip sonucunda ortalama EİDGK değişimi 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab alan gruplarda sırasıyla 16.6 (14.7-18.5) harf ve 18.3 (16.0-20.6) harf, sham grubunda ise 7.3 (5.1-9.5) harf olmuştur. ≥ 15 harf artış ise yine sırasıyla %55.2, %61.1 ve %28.8 oranında görülmüştür. Ortalama santral foveal kalınlık azalması ise sırasıyla 337μ , 345μ ve 158μ dur (7). CRUISE çalışmasında SRVT olan olgulara 0.3 mg, 0.5 mg ranibizumab ve sham enjeksiyonu yapılmıştır. 6 aylık takip sonucunda ortalama EİDGK değişimi sırasıyla 12.7 (9.9-15.4) harf, 14.9 (12.6-17.2) harf, 0.8 (-2.0-3.6) harf olmuştur. ≥ 15 harf artış ise yine sırasıyla %46.2, %47.7 ve %16.9 olmuştur. Ortalama santral foveal kalınlık azalması ise sırasıyla 434μ , 452μ ve 168μ olmuştur. Bu iki çalışma da ranibizumabın ortalama santral foveal kalınlıkta anlamlı düzeyde azalma sağladığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da ranibizumabın görme ve santral makuler kalınlığı üzerinde anlamlı etkisi görülmüştür. Ancak 1.ve 2.ayda GK artışı etkisi ve 2.ayda makula kalınlığı üzerine etkisi deksametazon grubuna göre daha az bulunmuştur.

Bir çalışmada retinal vasküler hastalığına ikincil makula ödemi olgularında deksametazon implantasyonunu takiben kontrast duyarlılık hariç tüm görsel fonksiyonlarda 6 ay takipte gelişme görülmüştür (76). Yine başka bir çalışmada RVDT'ye ikincil makula ödemi olan olgularda ranibizumab enjeksiyonu sonrası kontrast duyarlılığın anlamlı olarak arttığı saptanmıştır

(77). Çalışmamızda ise kontrast duyarlılığın hem deksametazon hem de ranibizumab grubunda anlamlı olarak artığı görülmüştür.

Bir çalışmada iskemik (89 hasta) ve iskemik olmayan (492 hasta) 581 SRVT hastası çalışmaya dahil edilmiş, epiretinal membran gelişimi ve seröz makula dekolmanı gelişimi açısından iki grup karşılaştırılmış, iskemik SRVT grubunda iskemik olmayan SRVT grubuna göre anlamlı olarak daha geliştiği görülmüştür (35). Bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle iskemik ve iskemik olmayan SRVT alt grupları ayrı ayrı karşılaştırılamamıştır. Ancak çalışmamızda takip sonunda deksametazon implant grubunda %36, ranibizumab grubunda %12 epiretinal membran mevcut olup ilk vizite göre daha fazla sayıda hastada bulunduğu görüldü. Seröz makula dekolmanı ise deksametazon implant grubunda %16, ranibizumab grubunda %8 hastada mevcut olup ilk vizite göre her iki grupta da oranın azalması nedeniyle tedavi ile seröz makula dekolmanının gerilediği düşünüldü.

Sonuç olarak hem deksametazon hem ranibizumabın RVT'ye bağlı makula ödeminde GK artışı ve MMK azalması üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Deksametazon implantın göz içerisinde yavaş ve sürekli salınımı ile uzun süreli etki sağlanmakta ve bu da enjeksiyon ihtiyacını azaltmaktadır. Yılda ortalama 2-4 deksametazon implantasyonu ile tedavi sağlanırken anti-VEGF grubunda daha çok sayıda enjeksiyon gerekmektedir bu da deksametazonu anti-VEGF ajan olan ranibizumaba üstün kılmaktadır. Fakat potansiyel yan etkilerine karşı (katarakt, göz içi basıncı artışı vs) hastalar yakın takip edilmelidir.

Çalışmamızın az sayıda hasta içermesi, tek merkezli olması, kısa takip süreli olması gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Ancak çalışmamız intravitreal deksametazon implantın pik etkisinin 2.ayda ortaya çıktığını, sonrasında zamanla azaldığını ve ortalama 4-5 ay sonra implantın tekrarının gerektiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda her ay düzenli olarak ranibizumab enjeksiyonu yapılmayıp ihtiyaç oldukça enjeksiyon yapılmış olmasına rağmen deksametazon implanta göre daha sık aralıklarla enjeksiyon tekrarı gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmamızda RVT'ye başta hipertansiyon (%64) olmak üzere koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, ve diabetes mellitus gibi sistemik problemlerin eşlik ettiği görüldü.
- 2- Ortalama takip süresi deksametazon implant grubunda (Grup 1) 11.3 ± 4.3 ay, ranibizumab grubunda (Grup 2) 14.7 ± 7.6 olup grup 1'de ortalama 2.2 ± 1.2 implant, grup 2'de 5.8 ± 3.5 enjeksiyon uygulandı. İşlem sayısı ranibizumab grubunda belirgin olarak fazla bulundu.
- 3- Grup 1'de ortalama implant aralığının SRVT'de 4.9, RVDT'de 4.2 ay olduğu görüldü.
- 4- Deksametazon implant grubunda ortalama implant aralığının 6 aydan daha az olduğu görüldü.
- 5- Görme keskinliğinin başlangıç değere göre Grup 1'de 1., 2., 3., ve 6. aylarda Grup 2'de ise 2. ve 6. aylarda anlamlı olarak arttığı ancak her iki grupta da son vizitteki artışın anlamlı olmadığı saptandı.
- 6- En az 3 sıra GK artışı Grup 1'de 1. ayda %35, 2. ayda %70, 3. ayda %48, 6. ayda %65; Grup 2'de 1. ayda %20, 2. ayda %26, 6. ayda %30 hastada görüldü.
- 7- Kontrast duyarlılığın her iki grupta anlamlı olarak arttığı izlendi.
- 8- İki grupta da merkezi makula kalınlığında tedavi ile anlamlı azalma görüldü.
- 9- IS-OS bandı yapısı ile GK arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- 10- Rebound ödem grup 1'de 23 hastanın 3'ünde (%13), grup 2'de 24 hastanın 5'inde (%20) görüldü.

- 11- İzlem süresince hiçbir olguda sistemik advers olay ortaya çıkmadı.
- 12- Katarakta ilerleme Grup 1'de %54.5 oranında görüldü ve 4 hastaya ameliyat gerekti; grup 2'de %24 oranında görüldü ancak ameliyat gerekmedi.
- 13- Noniskemik- iskemik dönüşüm oranı grup 1'de 10 hastanın 1'inde (%10), grup 2'de 15 hastanın 2'sinde (%13) görüldü.
- 14- Retinal neovaskülarizasyon deksametazon implant grubunda %20, ranibizumab grubunda %12 oranında gelişti; bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi.
- 15- Grup 1 de göz içi basıncı değerleri bütün vizitlerde bazal göz içi basıncından yüksekti ancak 25mmHg üzerinde değer tek bir hastada ölçüldü.
- 16- Vitreus hemorajisi grup 1'de 1 hastada (%4) görüldü. Rubeozis iridis ya da neovasküler glokom saptanmadı.
- 17- Hiç bir hastada endoftalmi, retinal yırtık ya da retina dekolmanı saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

- 1- Mayer WJ, Remy M, Wolf A Kook D, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab upload followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema. *Ophthalmologica*. 2012; 228: 110-6.
- 2- Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamsinolon with standart care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standart Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1115-28.
- 3- Campochiaro PA, Hafız G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008; 16: 791-9.
- 4- Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standart Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1101-14.
- 5- Ramezani A, Entezari M, Moradian S, et al. Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1601-6.
- 6- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117 (6): 1134-46.
- 7- Ferris FL III, Patz A. Macular Edema. A Complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 452-61.

- 8- Lee H, Shah GK. Intravitreal triamcinolone as primary treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2005; 25 (5): 551-5.
- 9- Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkiliç K, İlhan O. The efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide on macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2005; 15: 96-101.
- 10- Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, Ladd B. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 1996; 103: 2099-104.
- 11- Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000; 20: 244-50
- 12- Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 810-6
- 13- Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1064-7.
- 14- Chen SD, Lochhead J, Patel CK, Frith P. Intravitreal triamcinolone acetonide for ischaemic macular edema caused by branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 154-5.
- 15- 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: 1820-8.
- 16- Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3: 391-400.
- 17- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-44.

- 18- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1102-12.
- 19- Evoy KE, Abel SR. Aflibercept: newly approved for the treatment of macular edema following central retinal vein occlusion. *Ann Pharmacother*. 2013; 47: 819-27.
- 20- Boyer D, Heier J, Brown DM, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1024-32
- 21- Duker JS: Retina and Vitreus. Yanoff M, Duker JS (eds): *Ophthalmology*. Mosby, 2004: 8.
- 22- Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina*. 2013; 33: 901-10.
- 23- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 117, 313-9.
- 24- Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 1993; 100: 423-8.
- 25- Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, et al. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 664-8.
- 26- Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 724-80.
- 27- O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 692-9.

- 28- Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, et al. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980; 87: 91-98.
- 29- Zhao J, Sastry SM, Sperduta RD, et al. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J ophthalmol* 1994; 117: 211-13.
- 30- Bandello F, Tavola A, Pierro L, et al. Axial length and refraction in retinal vein occlusions. *Ophthalmologica* 1998; 212: 133-35.
- 31- Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusion. *Aust N Z J Ophthalmol* 1993; 21: 213-17
- 32- Mehreen Adhi, Jay S. Duker. Optical Coherence Tomography. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013; 24: 213-21
- 33- Lerche RC, Schaudig U, Scholz F, et al. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion-imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001; 32: 272-80.
- 34- Spaide RF, Lee JK, Klanchnik JK Jr, et al. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina* 2003; 23: 343-47.
- 35- Wong IY, Iu LP, Koizumi H, Lai WW. The inner segment/outer segment junction: what have we learnt so far? *Curr Opin Ophthalmol*. 2012; 23: 210-8.
- 36- Domalpally A, Peng Q, Danis R, Blodi B, Scott IU, Ip M; SCORE Study Research Group. Association of outer retinal layer morphology with visual acuity in patients with retinal vein occlusion: SCORE Study Report 13. *Eye (Lond)*. 2012; 26: 919-24.
- 37- Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98: 133-43.
- 38- Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2014; 35: 29-42.

- 39- Yamamoto T, Kamei M, Yokoi N, et al. Comparative effect of antiplatelet therapy in retinal vein occlusion evaluated by the particle-counting method using light scattering. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 809-17.
- 40- Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 421-9.
- 41- McIntosh RL, Mohammed Q, Saw SM, Wong TY: Interventions for branch retinal vein occlusion:an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2007; 114: 835-54.
- 42- Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, et al: Interventions for CRVO: an evidence based systematic review. *Ophthalmology* 2007; 114: 507-19.
- 43- Branch Retinal Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch ophthalmol* 1986; 104: 34-41.
- 44- Morley MG, Heier JS: Venous obstructive disease of the retina. In: Yanoff M, Duker JS eds. *Ophthalmology* 2nd ed. Spain, Mosby 2004; 8: 862-9.
- 45- Macheimer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979; 77: 171-80
- 46- Jonas JB, Sofker A: Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132: 425-7
- 47- Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86: 247-248.
- 48- Querques G, Cascavilla ML, Cavallero E, et al. Changes in macular function after ozurdex for retinal vein occlusion. *Optom Vis Sci.* 2014; 91: 760-8.
- 49- Querques L, Querques G, Lattanzio R, et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica.* 2013; 229: 21-5.

- 50- Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 80-6.
- 51- Coscas G, Augustin A, Bandello F, et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24:1-9.
- 52- Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 4605-9.
- 53- Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina*. 2005; 25: 556-60.
- 54- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al; Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011; 118: 2453-60.
- 55- Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUMBM Life* 2001; 52: 61-66.
- 56- Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-39.
- 57- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-7.
- 58- Malecaze F, Clemens S, Simorer-Pinotel V, et al. Detection of vascular endothelial growth factor mRNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1476-82.
- 59- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-9.

- 60- Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2155-62.
- 61- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP et al; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1124-33.
- 62- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005; 36: 331-5.
- 63- Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006; 26: 279-84.
- 64- Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2007; 27: 419-25.
- 65- Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1414-20.
- 66- Sarao V, Bertoli F, Veritti D, Lanzetta P. Pharmacotherapy for treatment of retinal vein occlusion. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15: 2373-84.
- 67- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117: 313-9.
- 68- Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG, Dreyer RF, Oh KT, Roth DB, Walt JG, Scott LC, Hollander DA. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina*. 2014; 34: 342-51.

- 69- Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica*. 2005; 219: 267-71.
- 70- Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, Ohnishi Y. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 239: 729-32.
- 71- Shah GK, Sharma S, Fineman MS, Federman J, Brown MM, Brown GC. Arteriovenous adventitial sheathotomy for the treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2000; 129: 104-6.
- 72- Querques L, Querques G, Lattanzio R, et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2013; 229: 21-5.
- 73- Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97: 1040-4.
- 74- Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina* 2012; 32: 1553-65.
- 75- Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, Douvali M, Ladas I, Vergados I. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study. *Retina*. 2010; 30: 893-902.
- 76- Mathew R, Pearce E, Muniraju R, Abdel-Hay A, Sivaprasad S. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular edema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1). *Eye (Lond)*. 2014; 28: 318-26.
- 77- Pece A, Isola V, Piermarocchi S, Calori G. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95: 56-68.