

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKÜLA
ÖDEMİNDE DEKSAMETAZON İMPLANT KULLANIMI**

Dr. Eser ÇATAL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKÜLA
ÖDEMİNDE DEKSAMETAZON İMPLANT KULLANIMI**

Dr. Eser ÇATAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SÜLEYMAN KAYNAK

ÖNSÖZ

Daima yeniliklere ve tartışmaya açık kişiliği ile tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve yorumlanmasında, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermiş olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman KAYNAK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, klinik ve cerrahi eğitimimde emeği geçen anabilim dalı başkanlarımız Prof.Dr. Ali Osman SAATCI'ye, Prof.Dr. F.Hakan ÖNER'e, değerli hocalarım Prof.Dr.Mehmet Hilmi ERGİN'e, Prof.Dr. Süleyman KAYNAK'a, Prof.Dr. Ahmet MADEN'e, Prof.Dr. İsmet DURAK'a, Prof.Dr. Üzeyir GÜNENÇ'e, Prof.Dr. Ayşe Tülin BERK'e, Prof.Dr. Meltem Söylev BAJİN'e, Prof.Dr. Zeynep ÖZBEK'e, Prof.Dr. Nilüfer KOÇAK'a, Prof.Dr. Aylin YAMAN'a, Doç.Dr. Gül ARIKAN'a, Doç.Dr. Canan Aslı YILDIRIM'a, Yrd.Doç.Dr. Arif Taylan ÖZTÜRK'e, Uzm.Dr. Mahmut KAYA'ya ve Uzm.Dr. Ziya Ayhan'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince sevgi, saygı ve anlayışı paylaştığım, uyum içinde birlikte çalışmaktan büyük haz duyduğum uzmanlık öğrencisi hekim arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her aşamasında bana destek olup sevgi ve ilgilerini hiçbir zaman eksik etmeyen, bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan canım babam Ali ÇATAL'a, canım annem Meliha ÇATAL'a saygı, sevgi ve minnet duygularımı sunarım.

Eşim Ceren'e sevgi, saygı, anlayış ve desteği için ayrıca teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Eser ÇATAL

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR.....	II
ŞEKİLLER	III
TABLOLAR	IV
RESİMLER	V
ÖZET	1
ABSTRACT	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER	7
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	38
TARTIŞMA	65
SONUÇLAR	80
KAYNAKLAR.....	82

KISALTMALAR

SRVT:	Santral Retinal Ven Tıkanıklığı
RVDT:	Retinal Ven Dal Tıkanıklığı
RVT:	Retinal Ven Tıkanıklığı
HT:	Hipertansiyon
DM:	Diyabetes Mellitus
PAH:	Periferik Arter Tıkanıklığı
DVT:	Derin Ven Trombozu
PTE:	Pulmoner Tromboemboli
HL:	Hiperlipidemi
SVO:	Serebrovasküler Olay
RPE:	Retina Pigment Epiteli
ISOS Bandı:	İç segment-Dış segment Bandı
RAPD:	Rölatif Afferent Pupil Defekti
PIGF:	Plasental Büyüme Faktörü
VEGF:	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
sVEGFR:	Çözünmüş VEGF Reseptörü
PDGF:	Trombosit Derive Büyüme Faktörü
ICAM-1:	Hücrelerarası Adezyon Molekülü-1
IL:	İnterlökin
MCP:	Monosit Kemoatraktan Faktör
BVOS:	Retinal Ven Dal Tıkanıklığı Çalışması
CVOS:	Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Çalışması
NVI:	İris Neovaskülarizasyonu
NVE:	Retinal Neovaskülarizasyon
NVA:	Açıda Neovaskülarizasyon
NVG:	Neovasküler Glokom
PRP:	Panretinal Fotokoagülasyon
DEİGK:	Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği
SMK:	Santral Maküla Kalınlığı
ETDRS:	Diyabetik Retinopatide Erken Tedavi Çalışması

ŞEKİLLER

- Şekil 1:** Foveanın histolojik yapısı
- Şekil 2:** Makülanın topografik olarak görüntülenmesi
- Şekil 3:** Deksametazon implant enjeksiyonu sonrası takip döneminde DEİGK değişimi
- Şekil 4:** Enjeksiyon sonrası takiplerde DEİGK seyri
- Şekil 5:** Enjeksiyon sonrası anatomik ve fonksiyonel başarı oranları
- Şekil 6:** SRVT ve RVDT hastalarında enjeksiyon sonrası DEİGK seyri
- Şekil 7:** SRVT ve RVDT hastalarında enjeksiyon sonrası SMK seyri
- Şekil 8:** SRVT’li gözlerde enjeksiyon sonrası takip döneminde DEİGK seyri
- Şekil 9:** RVDT’li gözlerde enjeksiyon sonrası takiplerde DEİGK seyri
- Şekil 10:** İskemik olmayan ve iskemik tip SRVT’li hastalarda enjeksiyon sonrası DEİGK seyri
- Şekil 11:** İskemik olmayan ve iskemik tip SRVT’de enjeksiyon sonrası SMK seyri
- Şekil 12:** Üst temporal, alt temporal ve maküler RVT’de enjeksiyon sonrası DEİGK seyri
- Şekil 13:** Üst temporal, alt temporal ve maküler RVT’de enjeksiyon sonrası SMK seyri
- Şekil 14:** Kist çapına göre ayrılan üç grupta DEİGK seyri
- Şekil 15:** Kist çapına göre ayrılan üç grupta enjeksiyon sonrası SMK seyri
- Şekil 16:** SRD olan ve olmayan gözlerde enjeksiyon sonrası DEİGK seyri
- Şekil 17:** SRD olan ve olmayan gözlerde enjeksiyon sonrası SMK seyri
- Şekil 18:** Başlangıç DEİGK <1.0 logMAR ve ≥ 1.0 logMAR olanlarda GK seyri
- Şekil 19:** Başlangıç görme keskinliğine göre, takiplerde fonksiyonel başarı elde etme oranı
- Şekil 20:** Deksametazon implant sonrası GİB seyri

TABLÖLAR

Tablo 1: RVT’de sistemik ve oküler risk faktörleri

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 3: SRVT ve RVDT alt gruplarında başlangıç ortalama DEİGK ve SMK

Tablo 4: Dekametazon implant enjeksiyonu sonrası takiplerde DEİGK değişimi

Tablo 5: Dekametazon implant enjeksiyonu sonrası takip döneminde SMK değişimi

Tablo 6: SRVT ve RVDT hastalarında enjeksiyon öncesi ve sonrası DEİGK ve SMK’ların kıyaslanması

Tablo 7: SRVT’li gözlerde enjeksiyon sonrası DEİGK değişimi

Tablo 8: SRVT’li gözlerde enjeksiyon sonrası SMK değişimi

Tablo 9: İskemik ve iskemik olmayan tip SRVT’li gözlerde enjeksiyon sonrası DEİGK, SMK seyri ve kıyaslaması

Tablo 10: RVDT’li gözlerde enjeksiyon sonrası DEİGK değişimi

Tablo 11: RVDT’li gözlerde enjeksiyon sonrası SMK değişimi

Tablo 12: Üst temporal, alt temporal ve maküler RVT’de enjeksiyon sonrası DEİGK, SMK seyri ve kıyaslaması

Tablo 13: Kist çapına göre enjeksiyon öncesi ve sonrası gruplar arasındaki farkın analizi

Tablo 14: Kist çapına göre enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası DEİGK ve SMK seyri

Tablo 15: SRD olan ve olmayan gözlerde enjeksiyon sonrası DEİGK ve SMK seyri

RESİMLER

Resim 1: İskemik olmayan SRVT'li bir hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrası OKT ve FA görüntüleri

Resim 2: Maküler ven tıkanıklığı olan bir hastada enjeksiyon öncesi ve sonrası OKT ve FA görüntüleri

Resim 3: Alt temporal RVT'li bir hastada vitreus kavitesinde deksametazon implant görülmekte

ÖZET

Amaç: Retinal ven tıkanıklıklarına (RVT) ikincil maküla ödemi olan hastalarda intravitreal deksametazon implantın etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi ile görsel prognoza etki edebilecek faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İntravitreal deksametazon implant uygulanan ve takiplerine en az altı ay boyunca düzenli gelen 61 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Tüm olguların enjeksiyon öncesi ve sonrası düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK), optik koherens tomografi (OKT) ve floresein anjiyografi (FA) değerlendirilmelerini içeren detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılmıştır. Başlangıç DEİGK, intraretinal kist çapı, seröz retina dekolmanı varlığı, fotoreseptör iç segment dış segment (ISOS) bandı bütünlüğü, retina pigment epiteli (RPE) atrofisi ve epiretinal membran (ERM) varlığının görsel prognoz üzerine etkileri değerlendirildi. Her bir göz için tedavi başarısı anatomik olarak SMK'nın $\leq 250 \mu\text{m}$ saptanması olarak tarifenirken, fonksiyonel olarak DEİGK'nın ≥ 3 sıra artması şeklinde tanımlandı.

Bulgular: RVT tanılı 61 hastanın (34 kadın, 27 erkek) 63 gözüne toplam 92 doz intravitreal deksametazon implant yapılmıştır. Ortalama yaş 63.5 ± 12.1 (38-91) idi. Etkilenen gözlerin 27'sinde santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), 36'sında retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) mevcuttu. Başlangıç DEİGK 0.93 ± 0.50 logMAR (0.30-2.00), SMK $628 \pm 266 \mu\text{m}$ (268-1726) saptanırken, bu değerler enjeksiyon sonrası birinci ayda sırasıyla 0.65 ± 0.44 logMAR ($p < 0.001$) ve $324 \pm 186 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$), üçüncü ayda 0.67 ± 0.45 logMAR ($p < 0.001$) ve $366 \pm 200 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$), altıncı ayda ise 0.81 ± 0.49 logMAR ($p = 0.004$) ve $530 \pm 233 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$) olarak saptandı. Fonksiyonel başarı birinci ve üçüncü aylarda olguların %33.9'unda saptanırken, altıncı ayda %14.5 olarak bulundu. Anatomik başarı ilk ayda %59.7, üçüncü ayda %48.4 ve altıncı ayda %19.4 olarak saptandı. Seröz retina dekolmanı varlığı anatomik ve fonksiyonel başarıyı istatistiksel anlamlı bir şekilde etkilemezken; OKT'de intraretinal kist çapı $> 600 \mu\text{m}$ saptanan gözlerde üçüncü ayda görsel prognoz, kist çapı $< 300 \mu\text{m}$ ve $300-600 \mu\text{m}$ olanlara göre daha kötü saptandı (sırasıyla $p = 0.011$, $p = 0.033$). Tedavi öncesi ISOS bandı bütünlüğü bozuk olan gözlerin %50'inde, RPE atrofisi olanların %66.7'sinde, ERM olanların %75'inde deksametazon implant uygulaması sonrası görme keskinliğinde iyileşme olmadığı görüldü. Başlangıç görme keskinliği ≥ 1.0 logMAR olan gözlerde tedavi ile görme

keskinliğinde artış elde edilirken ($p<0.001$), başlangıç görme keskinliği <1.0 logMAR olanlarla kıyaslandığında görsel prognozunun daha kötü olduğu saptandı ($p<0.001$). Deksametazon implant uygulaması sonrası birinci ayda göz içi basıncında bazale göre ≥ 10 mmHg artış oranı %13.5 saptanırken, takip döneminde GİB >30 mmHg saptanan göz oranı %6.5 bulundu. Bu süreçte fakik gözlerin %13.2'sinde katarakt geliştiği gözlemlendi.

Sonuç: İntravitreal deksametazon implant RVT'ye bağlı maküla ödeminde etkili ve güvenilir bir ajandır; ancak enjeksiyon öncesi görme keskinliği ≥ 1.0 logMAR, intraretinal kist çapı >600 μm , ISOS bandı bütünlüğü bozuk, RPE atrofisi veya ERM olan gözlerde elde edilen etki sınırlı kalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Retinal ven tıkanıklığı, maküla ödemi, deksametazon implant, optik koherens tomografi, görsel prognoz

THE USE OF DEXAMETHASONE IMPLANT IN EYES WITH MACULAR EDEMA SECONDARY TO RETINAL VEIN OCCLUSION

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant (IDI) in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) and to find out the factors that may effect the visual prognosis.

Methods: The charts of 61 patients underwent IDI injection with at least a 6 months of follow up were reviewed retrospectively. Detailed ophthalmologic examination including best corrected visual acuity (BCVA), optical coherence tomography (OCT) and florescein angiography (FA) scans was performed preoperatively as well as at first, third and sixth months of postoperative follow-up. The effects of initial BCVA, intraretinal cyst diameter, presence of serous retinal detachment (SRD), photoreceptor inner segment outer segment (ISOS) layer integrity, retinal pigment epithelial (RPE) atrophy and the presence of epiretinal membrane (ERM) on visual prognosis were evaluated. Anatomic success was defined being ≤ 250 μm of central macular thickness (CMT) and functional success was defined as ≥ 3 lines of increase in BCVA for each eyes.

Results: A total of 92 intravitreal dexamethasone implants were injected in 63 eyes of 61 patients (34 females, 27 males) with RVO. The mean age was 63.5 ± 12.1 (38-91). Twenty-seven of eyes had central retinal vein occlusion (CRVO) and 36 had branch retinal vein occlusion (BRVO). Initial BCVA and CMT were 0.93 ± 0.50 logMAR (0.30-2.00) and 628 ± 26 μm (268-1726), whereas they were found as 0.65 ± 0.44 logMAR ($p < 0.001$) and 324 ± 186 μm ($p < 0.001$) in the first month, 0.67 ± 0.45 logMAR ($p < 0.001$) and 366 ± 200 μm ($p < 0.001$) in the third month, as well as 0.81 ± 0.49 logMAR ($p = 0.004$) and 530 ± 233 μm ($p < 0.001$) in the sixth month of follow-up. Functional success was achieved in 33.9% of the cases in both the first and third months, however it was found as 14.5 % in the sixth month of postoperative follow-up. Anatomic success was achieved in 59.7%, 48.4%, and 19.4% of the patients at the first, third and sixth months of the follow-up, respectively. The presence of SRD did not effect statistically significant both anatomic and functional success; however visual prognosis was worse in eyes in which an intraretinal cyst with a diameter of > 600 μm was evident when

compared to those with an intraretinal cyst of $<300\text{ }\mu\text{m}$ and $300\text{-}600\text{ }\mu\text{m}$ in diameter in the third month ($p=0.011$, $p=0.033$ respectively). In 50% of the eyes with ISOS disintegrity, 66.7% of the eyes with RPE atrophy, and 75% of the eyes with ERM, no improvement in visual acuity was provided after dexamethasone implant application. However a significant increase in visual acuity was achieved after the treatment in eyes with a baseline BCVA of $\geq 1.0\text{ logMAR}$ ($p<0.001$), worse visual prognosis was present in such eyes when compared to those with a baseline BCVA of $<1.0\text{ logMAR}$ ($p<0.001$). Intraocular pressure (IOP) rise $\geq 10\text{ mmHg}$ increase when compared to initial scores occurred in 13.5% of the study eyes in the first month of postoperative follow-up, and the frequency of eyes with an IOP $>30\text{ mmHg}$ measured at any of the postoperative visits was 6.5%. Visually significant cataract formation was present in 13.2% of the phakic eyes during the follow-up.

Conclusions: Intravitreal dexamethasone implant was found effective and safe in patients with macular edema secondary to RVO; whereas it has a limited effect in eyes with a baseline visual acuity of $\geq 1.0\text{ logMAR}$, intraretinal cyst of $>600\text{ }\mu\text{m}$ in diameter, ISOS disintegrity, RPE atrophy and ERM.

Keywords: Retinal vein occlusion, macular edema, dexamethasone implant, optical coherence tomography, visual prognosis

GİRİŞ ve AMAÇ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retina damar hastalığıdır (1). RVT, retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) olmak üzere iki alt grupta incelenir. RVT’de görmeyi tehdit eden iki önemli komplikasyon kronik maküla ödemi ve neovaskülarizasyondur.

RVT’ye bağlı görme kaybının en sık sebebi maküla ödemidir. RVT’de maküla ödeminin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır; ancak birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Maküla ödemi gelişiminde, inflamatuvar sitokinlerin artışının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok çalışmada, RVT’li gözlerde interlökin-6 (IL-6), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve prostaglandin düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur (2-5). Düzeyi artan bu inflamatuvar sitokinler vazodilatasyona, damar geçirgenliğinde artışa ve endotelyal sıkı bağlantıların bozulmasına bağlı iç kan-retina bariyerinin yıkılmasına yol açar.

Maküla ödemi olan RVDT hastalarının ön kamaralarından alınan hüner aköz incelemesinde çözünmüş VEGF reseptör-1 (sVEGFR-1), sVEGFR-2, plasental büyüme faktörü (PIGF), çözünmüş interselüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü-AA (PDGF-AA), IL-6 ve IL-8 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (6).

RVT’de gelişen foveal hipoksi ve ödem görme keskinliğinde azalmaya yol açmaktadır. Foveal hipoksi ve ödemin uzun sürmesi halinde makülada geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler ve kalıcı görme kaybı meydana gelmektedir. Üç ay içinde gelişebilecek geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarını önlemek amacıyla maküla ödemi erken dönemde tedavi edilmelidir (7).

RVT’de retinal iskemi varlığında, iskemik sahalardan salınan VEGF, neovaskülarizasyona yol açmaktadır. Neovaskülarizasyon genelde 6-12. aylarda oluşur. Retinal neovaskülarizasyonlar, tekrarlayıcı vitreal - preretinal hemorajilere veya traksiyonel retina dekolmanına yol açabilirler.

Kortikosteroidler, hem prostaglandin hem de lökotrien oluşumunu inhibe etmekte ve makrofaj aktivitesini baskılamakta; VEGF, IL-6, ICAM-1, MCP-1 gibi anjiyojenik ve inflamatuvar moleküllerin üretimini azaltmakta ve vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Kortikosteroidler böylelikle hücre içi ve hücre dışı ödemi azaltmaktadır (8,9).

Birçok randomize kontrollü çalışmada retinal vasküler hastalıklara bağlı maküla ödeminde intravitreal triamsinolon asetonidin (İVTA) görme keskinliğini arttırdığı ve santral

maküla kalınlığını azalttığı gösterilmiştir (10-12). Bununla birlikte triamsinolon asetonid kısa ömürlüdür ve riskleri faydalarına göre ağır basmaktadır.

İVTA'nın yan etkileri ve kısa etki süresi nedeniyle sürekli salınımlı deksametazon implant geliştirilmiştir. Birçok prospektif çalışmada retinal vasküler hastalıklara bağlı maküla ödeminde deksametazon implantın etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (13,14).

Bu çalışmada RVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal sürekli salınımlı deksametazon implantın görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı üzerindeki etkileri ve güvenilirliği incelenmiştir. Ayrıca görsel prognoza etki eden faktörler de araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

Retina

Retina gözün en iç tabakasıdır ve embriyolojik olarak optik vezikülün distal kısmında nöroektodermden gelişir. İki katmanı vardır: Dıştaki katman retina pigment epiteli (RPE) ve içteki katman ise nöral retinadır. Nöral tabaka ile RPE arasında 'subretinal alan' olarak isimlendirilen potansiyel fizyolojik boşluk vardır. Nöral retina ve RPE sadece optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır.

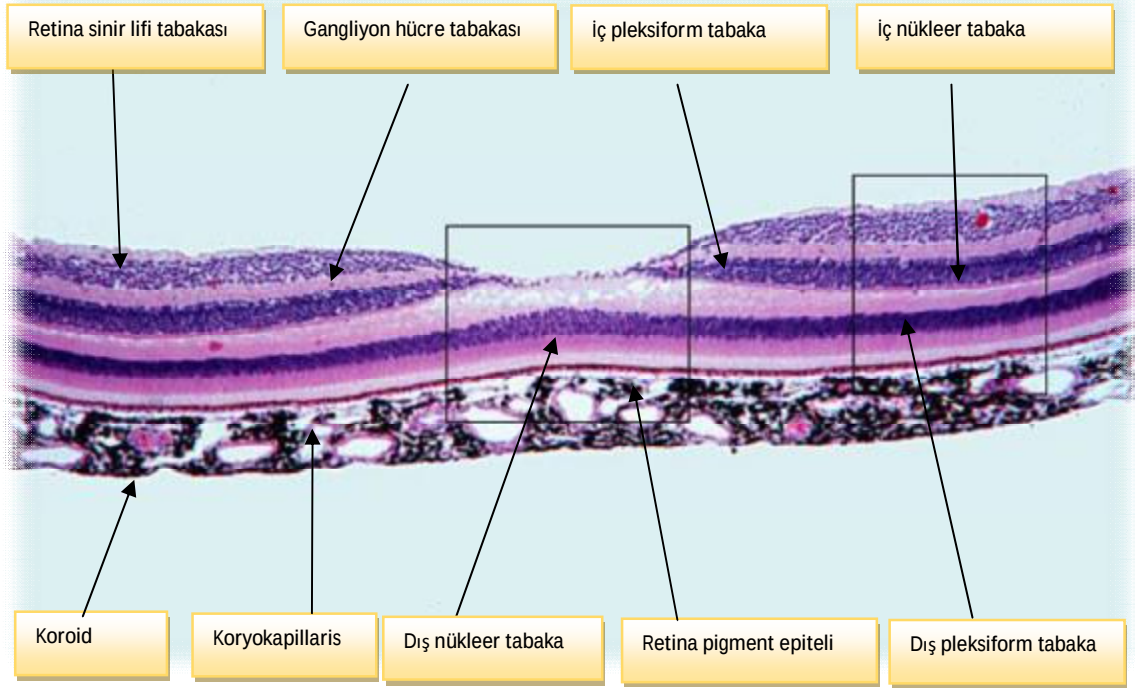
Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferik (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılır. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Periferik retina, ekvatoryal bölge ve ora serrata olmak üzere iki farklı bölge olarak incelenir. Ekvatoryal bölge ortalama dört disk çapı genişlikte olup, bunun yarısı anatomik ekvatorun arkasında yer alır. Ora serrata ise ekvatoryal bölgenin daha periferinde yer alan yaklaşık üç disk çapı genişliğindedir.

Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur.

Nörosensöryel retina

Kalınlığı 100 ile 300 mikron arası değişen retina içten (vitreustan) dışa (koroid tarafına) doğru şu tabakalardan oluşur (Şekil 1):

- 1-İç limitan membran
- 2-Sinir lifi tabakası
- 3-Ganglion hücreleri tabakası
- 4-İç pleksiform tabaka
- 5-İç nükleer tabaka (bipolar, horizontal ve amakrin hücre nükleusları)
- 6-Dış pleksiform tabaka
- 7-Dış nükleer tabaka (fotoresptörlerin çekirdekleri)
- 8-Dış limitan membran
- 9-Rod ve kon iç ve dış segmentleri



Şekil 1: Foveanın histolojik yapısı

İç limitan membran gerçek bir membran değildir. Retinanın iç yüzeyinde Müller hücrelerinin hyaloid membranına bağlantıları ile oluşur.

Sinir lifi tabakası gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşan bir tabakadır. Normalde bu aksonlar optik sinirin lamina kribrozasından geçene kadar miyelinsizdir. Kalınlığı bölgesel olarak farklılık gösterir. Optik sinir çevresi en kalın, periferik retina en ince olduğu yerdir. Fovea santralisten çıkan lifler doğrudan mediale uzanarak optik sinire katılır; temporaldeki lifler ise bu liflerin alt ve üst kısmından geçerek radyal tarzda optik sinire katılır.

Gangliyon hücre tabakası nöroglial hücreler arasında dağılmış değişik gangliyon hücrelerinin gövdelerinden oluşur. Fovea kenarında en kalındır (6-7 sıra). Makülada bir reseptör hücreye, bir gangliyon hücresi düşerken; tüm retina göz önüne alındığında 130 reseptöre bir gangliyon hücresi düşmektedir. Gangliyon hücreleri multipolar hücrelerdir. Dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yapar.

İç pleksiform tabaka bipolar ve amakrin hücrelerin aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritleri ve sinapsları ile oluşur.

İç nükleer tabaka bipolar hücrelerin gövde ve nükleuslarını, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını ve Müller hücrelerinin oval nükleuslarını içerir.

Dış pleksiform tabaka birinci ve ikinci sıra nöronların bileşkesini oluşturan, gevşekçe düzenlenmiş lifleri içerir. Rod ve kon aksonları, bu tabakada bipolar hücrelerin dendritleriyle bağlantı kurar. Maküla bölgesinde daha kalındır ve daha fazla lif içerir. Çünkü rodların ve

konların aksonları foveadan ayrılırken daha uzun ve oblik olurlar. Maküladaki dış pleksiform tabakaya ‘Henle tabakası’ adı verilir. Henle tabakası kanama, eksuda ve maküla ödemi, maküla deliği, foveoskizis gibi patolojilerde retina içi kistleşme ya da ayrışma oluşumu için en elverişli tabakadır.

Dış nükleer tabaka fotoreseptörlerin nükleuslarından oluşur.

Dış limitan membran birbirine komşu fotoreseptör ile Müller hücrelerinin yanıl bağlantı bölgelerinden oluşan bir tabakadır. Gerçek bir membran değildir.

Rod ve kon hücrelerinin iç ve dış segmentleri tabakası fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinin yer aldığı tabakadır. Tüm retinada yaklaşık 7 milyon kon, 130 milyon rod bulunmaktadır. Rodlar foveanın 350 mikron çaplı merkezi bölümünde bulunmaz. Foveanın 20 derecelik çevresindeki anüler bölgede en yüksek yoğunluğa ulaşırlar. Periferik retinaya doğru gidildikçe rod sayısında azalma olur. Kon yoğunluğu ise foveada en yüksek düzeydedir.

Rodlar loş ışıktaki görmeden (skotopik görme) sorumludur ve tek bir foton ile bile uyarılabilirler. Konlar ise rodlara göre ışığa 100 kat daha az hassas olup yüksek ışık yoğunluğuna kolay adapte olmaları nedeniyle parlak ışıktaki görmeden (fotopik görme) sorumludurlar. Konların ışığa cevabı rodlara göre çok daha hızlıdır; yüksek ışık yoğunluğunda bile saturasyona uğramazlar.

Retina pigment epiteli

Fotoreseptör dış segmenti ile koroidin en yüzeysel damar yapısı olan koryokapillaris arasında bulunan tek katlı, pigmente, hekzagonal hücrelerdir. Erişkin insan gözünde 3.5 milyon retina pigment hücresi (RPE) bulunmaktadır. Her bir RPE 30-45 adet fotoreseptör ile bağlantılıdır. RPE’nin apikal mikrovillusları fotoreseptör dış segmenti ile birbirine kenetlenmiştir. Bazal membranı Bruch membranının en iç tabakasını oluşturur. İçlerindeki melanin granülleri fundusun karakteristik renginin oluşmasına yardım eder.

RPE’nin fonksiyonları:

Işık emilimi: Melanin granülleri, göz içine saçılmış ışığı emerek optik kaliteyi artırır. Işık emilimi sonucu retinada foto-oksidatif hasar riski vardır. Bu risk koroidin yüksek oksijen içeriğine bağlı olarak daha da artar. Işığın RPE’deki melanin ve retinadaki lutein ve zeaksantin tarafından emilmesi oksidatif hasar riskini azaltır.

Fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu: Fotoreseptör dış segmentlerinde foto-oksidasyon sonucu oluşan toksik maddeler dış segmentin tahrip olmasına yol açar. RPE hücreleri dökülen dış segmentleri fagosite edip yenilenmesini sağlayarak foto-transdüksiyonun devam etmesini sağlar.

RPE hücreleri birbirine zonula okludens ve zonula adherens bağları ile tutunarak **dış kan-retina bariyerini** oluşturur.

Subretinal mesafeden aktif olarak koroide sıvı transportunu sağlar.

RPE, besin ve sıvının dolaşımdan retinaya taşınmasını ve artık ürünlerin retinadan dolaşıma atılmasını sağlar.

Sitokin ve büyüme faktörlerinin salgılanması: RPE'nin salgıladığı en önemli büyüme faktörleri vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve pigment epitelyum büyüme faktörü (PEGF)'dir. VEGF, RPE'nin bazal yüzünden koryokapillaris'e doğru salınarak koroidal vasküler endotel hücrelerinin yaşamlarını devam ettirmelerini sağlar ve koryokapillaris endotel fenestrasyonlarının oluşturulmasına yardımcı olur. PEGF ise RPE'nin apikal kısmından salınarak fotoreseptörler için antianjiyojenik ve nöroprotektif bir ortam hazırlar.

Oksidatif strese koruma: RPE, güçlü bir nöroprotektan olan 'nörotrofin'i üretir.

Kan-Retina Bariyeri

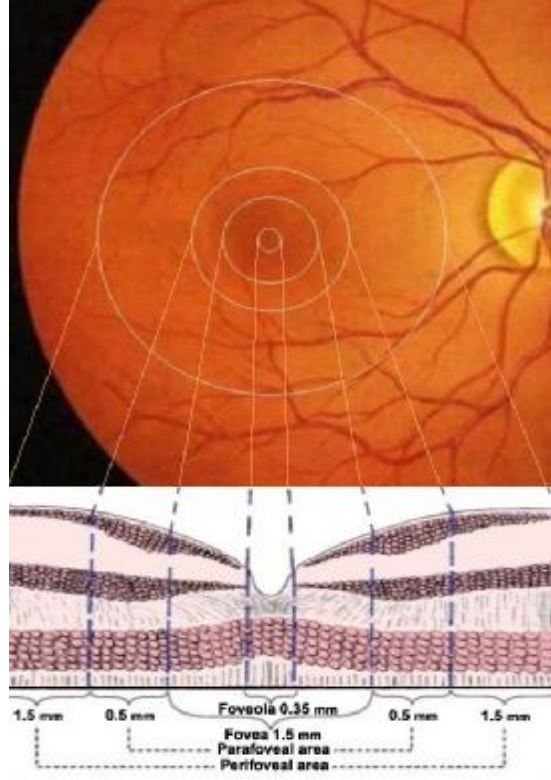
1. Dış Kan-Retina Bariyeri: RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (zonula okludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.

2. İç Kan-Retina Bariyeri: Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

Makülanın anatomisi

Maküla, optik diskin temporalinde, alt ve üst temporal damar arkları arasında sınırlanmış şekilde bulunmaktadır ve ortalama 4,5 – 6 mm çapa sahiptir. Histolojik açıdan periferik retinadan farklı olarak bu bölge iki veya daha fazla ganglion hücre tabakasına sahiptir.

Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur:



Şekil 2: Makülanın topografik olarak görüntülenmesi

Fovea

Maküla merkezindeki 1.5 mm çaplı (bir optik disk çapında) alandır. Optik diskin 4.0 mm temporalinde ve 0.8 mm aşağısındadır. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama 250 mikrondur. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir açı oluşur. Foveada sinir lifleri, gangliyon hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler yer alır. Buradaki konilerin dış segmentleri iki mikron genişlikte, 45 mikron uzunluğundadır. Bu bölgede konlar yüksek görme keskinliği ve yüksek rezolüsyon için çok sıkı dizilmişlerdir.

İç nükleer hücre tabakası lateral olarak yer değiştirmiştir. Böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak için radyal bir gidişat gösterir.

Rodlar fovea duvarının eğiminde yer alırlar. Fovea merkezinde rodların olmadığı saha 350-600 mikron çapındadır.

Foveola (Foveal Pit)

Foveola 350 mikron çapında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Kırmızı-yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz.

Avasküler foveola, kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu kapiller halka yaklaşık 0.4-0.6 mm çapında olan 'foveal avasküler zonu' oluşturur.

Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan 'umbo' (clivus) yer alır. Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveola reflesidir.

Parafoveal Bölge

Parafoveal bölge foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. Gangliyon hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın en kalın olduğu bölgedir. Dolayısıyla retinanın en kalın bölgesidir. Parafoveal bölgede 4-6 sıra gangliyon hücresi ve 7-10 sıra bipolar hücre bulunmaktadır.

Perifoveal Bölge

Perifoveal bölge, parafoveal alanı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde halkasal bir bölgedir. Makülanın perifer sınırını oluşturmaktadır ve 5,5 mm çapa sahiptir.

Retinal Dolaşım

Arteriyel Sistem

a) Santral Retinal Arter: Oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter, globun 1 cm gerisinden optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitan membran katında seyreder.

b) Siliyoretinal arter: Koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Floresein anjiyografide, retina arterlerinden önce koroid ile beraber boyanır. Siliyoretinal arter, olguların ancak %6-20'sinde bulunur.

Venöz Sistem

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederler ve papillada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter veni ezer (Gunn belirtisi). Santral retinal ven, oftalmik vene, sonra da

kavernöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

Kapillerler

Retina arteriyolleri ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Retina kapillerleri, retinanın iç 2/3 kısmının kan akımını sağlar (sinir lifi tabakası, gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka). Dış 1/3 tabaka ise koryokapillaristen beslenir. Koryokapillerlerin duvarlarında geniş pencereler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerini oluştururlar.

Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula okludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır.

Retina kapillerleri yüzeyel ve derin olmak üzere, iki ağ şeklindedirler.

a) Yüzeyel kapillerler: Retinanın sinir lifleri katındadırlar.

b) Derin kapillerler: İç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerindedirler.

Derin kapillerler, yüzeyel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara, dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar. Dış pleksiform kat, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen katlar arasındadır.

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal damar hastalığıdır (1). İki tipi vardır: Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT).

RVDT, major ve maküler ven tıkanıklığı şeklinde sınıflandırılırken; SRVT, iskemik – iskemik olmayan SRVT, iskemik-iskemik olmayan hemisantral RVT ve papilloflebit şeklinde sınıflandırılır. İskemik olmayan SRVT yaklaşık %75 oranında görülen en sık formdur. Başlangıçta iskemik olmayan SRVT, takibin ilk dört ayında %15, 36 ayın sonunda %34 oranında iskemik tipe dönüşmektedir (15).

Uluslararası Göz Hastalıkları Konsorsiyumu, 2010 yılında yayımladıkları bir raporda RVDT sıklığının SRVT'ye göre dört kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. RVDT prevalansı %0.5-%1.2 olarak saptanmışken; SRVT prevalansı %0.1 ile %0.5 arasında saptanmıştır (16-18). 'The Beijing Eye Study' grubu RVDT'nin 10 yıllık insidansını %1.6, SRVT'nin 10 yıllık insidansını ise %0.3 olarak saptamıştır (19).

RVDT, hemen her zaman arter ve venin ortak bir adventisya kılıfını paylaştığı arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşur (20-22). Tıkanıklık arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde değilse altta yatan bir retinokoroiditten şüphelenilmelidir.

Ven dal tıkanıklıklarının %98'i temporal kadranda, bunların %63'ü ise arteriyovenöz çaprazlaşmaların sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşur. Diğer olgularda alt temporal ven dalları etkilenir. Bütün ven dal tıkanıklıklarının yaklaşık %17'si makülayı drene eden küçük damarların tıkanıklıkları ile oluşur (23). Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklıkları klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda (%1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. Dört yıllık süreçte olguların %7'sinde diğer gözde ven tıkanıklığı gelişebileceği gösterilmiştir (24).

SRVT, santral retinal venin üst ve alt dallara ayrılmadan optik disk içinde lamina kribroza seviyesinde veya arkasında trombüs oluşumu ile tıkanmasıyla meydana gelir.

Retinal Ven Tıkanıklığının Patogenezi

RVT'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte Virchow triadı olarak bilinen ve üç sistemik değişikliğin kombinasyonuna bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir; hemodinamik değişiklikler (venöz staz), damar duvarının dejeneratif değişiklikleri ve hiperkoagülabilité (25).

RVDT, arter ve venin ortak adventisyal kılıfı paylaştığı arteriyovenöz kesişme noktasında meydana gelir. Kılıf içinde ven arterin arkasındadır ve aterosklerotik arter, vene baskı yaparak lümeni daraltır. Damardaki daralma sonucunda akım bozulur, türbülans meydana gelir ve damar iç duvarındaki hasar zamanla trombüs oluşumuna yol açar. SRVT’de olduğu gibi anormal hematolojik faktörler ve inflamatuvar hastalıklar da patogeneizde rol oynayabilir (26,27).

SRVT’de, optik disk içinde lamina kribroza seviyesinde santral retinal arterle aynı adventisyal kılıfı paylaşan santral retinal ven, ateroskleroza uğramış arter tarafından basıya maruz kalır. Sistemik damar hastalıkları nedeniyle damar duvarı dejenerasyonları izlenebilen bu hastalarda venin endotel ve intima tabakaları hasara uğrar. Bunun yanında inflamatuvar ve tıkanıcı optik disk patolojileri, kan akım bozuklukları, hiperviskozite ve damar anomalileri ile oluşan endotel hasarı ve intima hiperplazisi türbülansa yol açarak trombüs gelişimine katkıda bulunur (27).

Retinal Ven Tıkanıklığının Risk Faktörleri

RVT gelişiminde en iyi bilinen risk faktörleri yaş ve sistemik vasküler hastalıklardır. Prevalans yaşla birlikte artmaktadır ve vakaların yarısından fazlası ≥ 65 yaşındadır (19,28).

Hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) ve diyabetes mellitus (DM) ile RVT gelişimi arasında çok güçlü bir ilişki vardır (29). Yapılan çalışmalarda RVT geçiren hastalarda %48 oranında HT, %20 oranında HL, %5 oranında DM saptanmıştır (30). ‘The Diabetes Control and Complications’ çalışma grubu ve ‘Blue Mountains’ çalışma grubu da HT, HL, ateroskleroz ve DM’nin RVT gelişimiyle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (31,32). Glokom ve oküler hipertansiyon, SRVT gelişimiyle ilişkili ana oküler risk faktörleridir (31).

SRVT hastalarının çoğunda metabolik sendrom komponentlerinin en az biri saptanmıştır (HT, HL, DM). SRVT olan ve olmayan metabolik sendrom tanılı hastalar karşılaştırıldığında DM, HT, HL ile birlikte ayrıca periferik arter hastalığı (PAH), miyokard infarktüsü (MI), derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli (PTE) ve hiperkoagülabilitenin SRVT olan grupta daha fazla görüldüğü saptanmıştır. HT’nin SRVT gelişim riskini tek başına %68 oranında yükselttiği görülmüştür. Tek başına DM (son organ hasarı olmayanlar) ve tek başına HL’nin SRVT gelişim riskini arttırmadığı saptanmış olup metabolik sendromun üç komponentinin de olmasının %58 oranında risk artışına yol açtığı görülmüştür. Son organ hasarı gelişmiş diyabetik hastalarda ise risk artışı %53 olarak saptanmıştır. Geçirilmiş strok dahil vasküler hastalıkları olan hastalardaki risk artışı %44, PAH olanlarda %15 oranında bulunmuştur. Hiperkoagülabilitenin SRVT riskini %145

oranında arttırdığı görülmüştür. Yapılan analizlerde DVT ve PTE’de riski artışı saptanmamıştır (33).

RVDT gelişiminin temel sebebi venöz kompresyona yol açan arteriyel sertliktir. HT, HL, PAH, DM gibi sistemik vasküler hastalıklar ile RVDT arasında güçlü bir ilişki vardır (34). 50 yaş altındaki hastalarda da benzer risk faktörleri olduğu ileri sürülmüştür (DM, HT, yüksek vücut kitle indeksi). Kan anormalliklerinin RVDT gelişimi ile ilişkisi ise tartışmalıdır ancak eritrosit volümü, fibrinojen düzeyi ve hematokrit düzeyinin önemli olabileceği düşünülmektedir (35).

RVT’nin nadir görülen diğer sebepleri arasında miyeloproliferatif hastalıklar (polisitemi, multiple myelom, Walderström makroglobulinemi), kazanılmış hiperkoagülabilité durumları (hiperhomosisteinemi, lupus antikoagülanı ve antifosfolipit antikorları, disfibrinojenemi), kalıtsal hiperkoagülabilité durumları (aktive protein C rezistansı-faktör V Leiden mutasyonu, protein C, S eksikliği, protrombin gen mutasyonu), tıkaçıcı periflebitle ilişkili inflamatuvar hastalıklar (Behçet hastalığı, sarkoidoz, Wegener granülomatozis) yer almaktadır. Bu faktörler özellikle 50 yaş altındaki bireylerde önemlidir (36).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinin yüksek olması ve hafif-orta düzeyde alkol tüketimi retina ven dal tıkanıklığı riskini azaltan faktörlerdir (36).

RVT gelişimindeki risk faktörleri tablo 1’de verilmiştir.

Sistemik risk faktörleri	Oküler risk faktörleri
Hipertansiyon	Glokom, oküler hipertansiyon (SRVT gelişimi için)
Diabetes Mellitus	Azalmış göz perfüzyon basıncı
Hiperlipidemi	Retrobulber kompresyon: - Orbital kitle - Tiroid oftalmopati
Ateroskleroz ilişkili hastalıklar: - İskemik kalp hastalıkları - Obezite (artmış vücut kitle indeksi) - Sigara	Retinal arteriyolar bulgular: - Fokal arteriyolar daralma - Arteriyovenöz çentiklenme
Sistemik vaskülitler: - Sistemik lupus eritematosus - Sarkoidoz - Sifiliz	
Hematolojik neoplaziler: - Polisitemia vera - Multipl myeloma - Lösemi	
Hiperkoagülasyon: - Antifosfolipid sendrom - Protein C, S eksikliği - Faktör V Leiden mutasyonu - Hiperhomosisteinemi	
İlaçlar: Oral kontraseptifler, diüretikler ve hipotansif ilaçlar	
Tablo 1: RVT’de sistemik ve oküler risk faktörleri	

Retinal Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular ve Teşhis

Retinal ven tıkanıklığı olan hastalar genellikle ani başlangıçlı görme bulanıklığı ve görme alanı defektinden şikayet ederler. Daha nadir olarak saniyeler-dakikalar süren geçici görme kaybı şikayeti de görülebilir. Bu şikayetlerin haftalar sonra görme kaybına ilerlemesinin, kısmi tıkanıklığı olan venin zamanla tam tıkanması sonucu görüldüğü

düşünülmektedir. Genellikle akut RVT teşhisi klinik muayenede oftalmoskopik olarak tıkanan retina ven bölgesinde retina hemorajilerinin ve/veya maküla ödeminin görülmesi ile konur.

Fundus floresein anjiyografi (FA) ve optik koherens tomografi (OKT) anatomik ve iskemik değişikliklerin ve maküla ödeminin daha iyi görüntülenmesini sağlar.

1. Oftalmoskopi

RVDT’de arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin üzerinde venöz dilatasyon ve tortuosite artışı, retinada venin dağılımına sınırlı alev şekilli ve nokta-benek hemorajiler, retinal eksudalar ve etkilenen retina bölümünde maküla ödemi görülür (37).

Maküler ven dal tıkanıklığında ise belirgin oftalmoskopik bulgular görülür ve görme keskinliği düşer (23). Etkilenen alanın drenajına yardım etmek için kollateral damarlar gelişir.

SRVT’de dört retinal kadranda ve periferde daha çok olmak üzere santral retinal venin tüm dallarında kıvrımlanma ve dilatasyon, nokta-leke hemorajiler ve alev şekilli hemorajiler görülür.

Kısmi tıkanıklıklarda nispeten daha az hemoraji görülür. Tam tıkanıklıklarda yaygın intraretinal hemorajiler, yumuşak eksudalar ve yaygın kapiller perfüzyon bozukluğu görülür. Bazen kısmi RVT, hemoraji ve ödemde artma ve görme keskinliğinde düşme ile tam tıkanıklığa ilerleyebilir.

Eğer maküla etkilenmezse retina ven tıkanıklığı asemptomatik olabilir ve rutin fundus muayenesinde tesadüfen bulunur.

2. Floresein Anjiyografi (FA)

RVT tanısı oftalmoskopik muayene ile büyük ölçüde konur. Tedavi planlaması ve takibinde kullanılabilecek yardımcı görüntüleme yöntemi FA’dır.

Periferik damardan intravenöz uygulanan ve tüm vücut sıvılarına dağılan sodyum floreseinin %80’i proteinlere ve esas olarak albümine bağlanmaktadır. Kalan %20’lik serbest moleküller tüm dolaşım sistemi ile birlikte retina ve koroide dağılır. Sodyum floresein 465-490 nm (mavi) ışıkla uyarıldığında 520-530 nm (yeşil) dalga boyunda floresans özelliği gösterir. Floresein anjiyografi görüntüsü elde edebilmek için göze 465-490 nm dalga boyunda ışık gönderilir ve retina, koroid dolaşımındaki veya damar dışına sızmış sodyum floresein uyarılır. Geri yansıyan mavi ışık filtrelerle soğurulurken floresein uyarımı sonucunda daha yüksek dalga boylu sarı-yeşil ışık kaydedilir.

Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçişine izin vermezken RVT’de iç kan-retina bariyerinin bozulması sonucu floresein kaçakları görülür.

Akut fazda çekilen floresein anjiyografide venöz dolumda değişken gecikme, hemoraji alanında blokaj, etkilenen damar duvarında boyanma, kapiller perfüzyon yokluğuna bağlı hipofloresans izlenir. Tıkanıklığın proksimalinde floresein sızıntısı gözlenir (36).

Tıkanıklık makülayı etkilemişse kapiller perfüzyon yokluğu ve maküla ödemi görülür. Anjiyografik olarak görülmeyen fakat klinik olarak fark edilen maküla ödemi iskemiye gösterebilir. Geç fazlarda petaloid kistoid maküla ödemi gözlenir. Hemorajiler çekilmeye başladıktan sonra kollateral kapillerler görülebilir. Kollateral damarlar neovasküler damarların aksine floresein sızdırmaz.

RVDT’de beş disk çapından, SRVT’de 10 disk çapından daha büyük iskemik retinal alan bulunması retinal neovaskülarizasyon için büyük risk taşıır (36).

3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü bir metoddur. İnvaziv ve kontakt olmayan bir teknik olan OKT ile nicel ölçümler yapılabilir. Lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan kızılötesine yakın dalga boyunda ışık (~830 nm) kullanılır. Aslında B mod ultrasonografi analogudur. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür (38).

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 minimal olan ya da olmayan alanları gösterir.

Normal bir gözden alınan OKT kesitlerinde vitreus hiporeflektif olarak görülür. Sinir lifi tabakası tüm nöral retina tabakaları arasında en yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Fovea bölgesi, tomogramda retinal incelme olarak görülür ve fotoreseptörlerin arasındaki retina katlarının yana doğru kaydığı saptanır. Yüksek yansıtıcılı kırmızı tabaka tomogramda retinanın arka sınırını belirtmektedir. Burası RPE ve koryokapillerise uymaktadır. RPE ve koryokapillaristen geçtikten sonra işaret zayıfladığı için zayıf bir saçılma 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 geri saçıcılık gösterir. Retinanın kan damarları tomogramda RPE ve koryokapillaristen kaynaklanan yansımaların gölgelenmesi ve damarların artmış geri saçılımları ile belirlenir.

OKT, RVT’de maküladaki değişiklikleri değerlendirmek için son derece faydalı bir yöntemdir. Teşhise katkısı yanında, tedavi sürecindeki değişikliklerin izlenmesinde de en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. RVT’de görülen maküla ödemi, seröz maküla dekolmanı,

sinir lifi tabakası ödemi, ISOS bandı defektleri, RPE atrofi ve sekonder epiretinal membran gibi değişiklikleri net olarak tanımamıza olanak verir (39).

RVT’de Seyir ve Genel Bilgiler

RVDT’de görme keskinliği makülanın etkilenip etkilenmemesine göre değişir; 20/20 ile parmak sayma seviyesi arasındadır. RVDT’nin tedavisiz doğal seyrini araştıran çalışmalarda hastaların 1/3’ü ile 3/4’ünde görme keskinliğinde iki sıra ve daha fazla kazanç olduğu saptanmıştır (40). Bu çalışmada üçüncü ayda ortalama bir harf kazancı olurken 18. ay takiplerinde ortalama harf kazancı 15 olarak saptanmıştır. Ancak görme keskinliğinin genelde 20/40’ın üstüne çıkmadığı görülmüştür. Tedavisiz maküler ven dal tıkanıklığı olgularının %20’sinde görme keskinliğinde spontan düzelme görülür (23).

İskemik olmayan SRVT’de görme keskinliği iyidir, rölatif afferent pupil defekti (RAPD) yoktur veya hafiftir, görme alanı değişiklikleri hafiftir. İskemik SRVT’de görme keskinliğinde ciddi azalma (genelde parmak sayma düzeyinde ve daha kötü), RAPD ve görme alanında koyu bir santral skotom görülür.

İskemik SRVT’de prognoz genelde kötüdür ve gözlerin ancak %10’unda görme keskinliği 20/400’ün üzerine çıkar.

SRVT’nin tedavisiz doğal seyrini araştıran çalışmalarda iskemik olmayan SRVT’de başlangıç GK 20/40’tan düşükken; iskemik tipte 20/200’ün altında saptanmıştır. Hastalar tedavisiz izlendiğinde hem iskemik hem de iskemik olmayan tipte görme keskinliği düşmektedir. İskemik olmayan tipte altı aylık izlemde ortalama harf kaybı 10, 12 aylık izlemde üç iken; iskemik tip SRVT’de altı aylık izlemde ortalama harf kaybı 15, 12 aylık izlemde 35 olarak bulunmuştur (46). Çok merkezli ‘Central Vein Occlusion Study (CVOS)’ tarafından yapılan çalışmada görmesi 20/40 veya daha iyi olan olguların %67’si iyi görmeyi korumuştur. Başlangıç görme keskinliği ara düzeyde ise yani 20/50 - 20/200 arasında ise olguların %21’inde son görme 20/50 den iyi, %41’i 20/50 ile 20/200 arasında, %38’i ise 20/200’den düşük düzeyde kalmıştır. Başlangıç görme 20/200 altında ise sadece %20’sinde görmede artma olmuştur (41).

Başlangıçta iskemik olmayan SRVT, takibin ilk dört ayında %15, 36 ayın sonunda %34 oranında iskemik tipe dönüşmektedir (41).

Görme keskinliğindeki azalma akut dönemde (ilk üç-altı ay) öncelikle foveadaki hemoraji ve eksudalara bağlıdır. Haftalar aylar içinde hemoraji ve eksudaların çekilmesi ile başka bir patolojinin olmadığı durumlarda görmenin tamamen düzelmesi beklenir. Akut faz geçtikten sonra düşük görme keskinliğinin devam ettiği olgularda çekilen florese

anjiyografide retinal ven tıkanıklığındaki esas görme kaybının nedenleri olan maküla ödemi ve iskemisi gözlenmiştir (23,42). Maküla ödemi, perfüzyon yokluğunda iskemik olabilir. İskemik olması kötü prognoza işaret eder. Maküla ödemi, majör retina ven dal tıkanıklığının %60'ında, maküler ven dal tıkanıklığının %84'ünde oluşur. İskemik tip SRVT hastalarının neredeyse tamamında, non iskemik SRVT hastalarının ise çoğunda maküla ödemi görülür.

Perfüzyonun olduğu maküla ödeminde damar endotelial hücreler arası sıkı bağlantıların hasarı kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur ve persistan floresein sızıntısı görülür (43). VEGF ve IL-6 gibi damar geçirgenliği faktörlerinin aköz ve vitreus seviyelerinde artış gözlenmesi sonrası bu faktörler maküla ödemi ve kronik sızıntı ile ilişkilendirilmiştir (44). İskemik maküla ödemi anjiyografide foveal avasküler zonun genişlemesi ve sızıntının görülmemesi ile tanımlanmıştır. Mekanizma tam anlaşılamamıştır ancak etkilenmemiş kapillerlerden geçici sıvı akışının olduğu düşünülmektedir.

Uzun süreli maküla ödeminin neden olduğu foveal ISOS bandı defektleri, RPE atrofisi, subretinal fibrozis, maküla deliği ve epiretinal membran gelişimi, persistan maküla ödemiyle vitreoretinal traksiyonun görülmesi ve retina dekolmanı kronik dönemde görmenin az olmasının sebepleri arasında yer almaktadır (37).

Majör retina ven dal tıkanıklığı olgularının %25'inden daha azında retina (NVE) ve optik disk (NVD) neovaskülarizasyonu oluşur (45). Retinal neovaskülarizasyon, disk neovaskülarizasyonundan daha sık gözlenir. Retinal neovaskülarizasyon, iskemik retinal alan 5 disk çapından büyükse %40 oranında gözlenir (45). Neovaskülarizasyon olan gözler tedavi edilmediğinde %60'ında preretinal ve vitreus hemorajisi gelişir ve bu olguların %12'sinde beş sıra ve daha fazla sıra görme kaybı görülür (36). Eğer diyabet gibi diğer iskemik olaylar eşlik etmiyorsa retina ven dal tıkanıklığı olan olgularda ön segment neovaskülarizasyonu nadiren gelişir.

SRVT'de 10 disk çapından fazla iskemi varlığında (iskemik SRVT), %20 - 63 olguda iki-dört ay içinde (100 gün glokomu) neovasküler glokom için risk oluşturan rubeosis iridis gelişebilir (46). Retinal neovaskülarizasyon RVD'ten daha nadir olarak %5 olguda görülebilir.

Retinal neovaskülarizasyonlar, tekrarlayıcı vitreal-preretinal hemorajilere veya traksiyonel retina dekolmanına yol açabilirler.

Retinal Ven Tıkanıklığında Maküla Ödeminin Fizyopatolojisi

Normalde ekstrasellüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment

epitelinden kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış kan retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstrasellüler hacim genişler. Makülanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesinin kolaylaştırmaktadır. Makülanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır.

Bir retinal ven ya da ven dalının tıkanıklığına bağlı iskemi sonucu iç kan-retina bariyerinin bozulması ile distal kapiller yataktan sızma olur ve maküla ödemi oluşur. Yapılan çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı gösterilmiştir. Bu sıvı, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedirler. Kronik dönemde daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat maküla deliğiyle sonuçlanabilirler.

RVT, ateroskleroza bağlı gelişir ancak hastalık sürecinde mekanik, iskemik ve inflamatuvar değişiklikler etkilidir. Retinal iskemi, damarsal yeniden şekillenme ve aterosklerozun inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Bu süreçlerin hepsi inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve lenfosit, makrofaj gibi hücreleri kontrol eden büyüme faktörleri ile ilişkilidir. Fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada göz içi basıncı artırılarak 75 dakika boyunca retinal iskemi oluşturulmuş ve reperfüzyon sonrası retina tabakalarında inflamatuvar faktörlerin ekspresyonu araştırılmış. Bu çalışmada reperfüzyon sonrası iç retinal tabakalarda monosit kemoatraktan faktör (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 alfa, MIP-1 beta, IL-8 gibi inflamatuvar, kemoatraktan faktör ekspresyonunun uyarıldığı ve 12. saatte lökosit infiltrasyonunun olduğu görülmüştür. (48).

RVT’de maküler ödem, özellikle VEGF olmak üzere birçok anjiyojenik ve inflamatuvar sitokin aracılı gelişmektedir (44,49).

İntravitreal uygulanan bevacizumab veya ranibizumab gibi ajanlarla VEGF’yi hedefleyen tedavilerde RVT’ye bağlı maküler ödem gerilemektedir (2,50). Ancak bazı hastalarda intravitreal ranibizumab veya bevacizumab tedavisine rağmen maküler ödemin sebat ettiği görülmüş; VEGF dışında başka faktörlerin de ödeme katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (51,52).

Maküla ödemi olan RVDT hastalarının ön kamaralarından alınan hümör aköz incelemesinde çözünmüş VEGF reseptör-1 (sVEGFR-1), sVEGFR-2, plasental büyüme faktörü (PlGF), çözünmüş interselüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü-AA (PDGF-AA), IL-6 ve IL-8 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (6).

Retinal Ven Tıkanıklığı Tedavisi

I. Antikoagulasyon

II. Hemodilüsyon

III. Lazer Fotokoagulasyon

IV. Göz içi steroid uygulaması

a. Triamsinolon asetonid

b. Sürekli salınımlı intravitreal steroid

V. Anti-VEGF Tedavisi

VI. Lazer ile koryoretinal venöz anastomoz oluşturulması

VII. Cerrahi Tedavi

a. Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

b. Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

c. Radyal Optik Nörotomi

I. Antikoagulasyon

Troxeutin, doğal bir biyoflavonoid türevidir. Eritrosit ve trombosit aggregasyonunu inhibe eder. Eritrosit deformabilitesini artırır, plazma viskozitesini iyileştirir ve retinal mikrosirkülasyonunu artırır (53). Troxeutin ile yapılan 27 hasta içeren randomize kontrollü bir çalışmada kapiller geçirgenliği ve maküla ödemi azalttığı, görmeyi artırdığı gösterilmiştir (54).

Tiklopidin, trombosit yüzeyindeki adenosin difosfat reseptörlerine bağlanarak antiagregan etki gösterir. Tiklopidin ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada altı aylık izlemde iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ancak plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (55).

Streptokinaz, fibrinolitik bir ajandır. SRVT tanılı 40 hastanın yarısına, üç gün boyunca intravenöz streptokinaz infüzyonu, sonrasında altı ay oral antikoagülan olan warfarin tedavisi uygulanmış, diğer hastalara tedavi uygulanmamış. Bir yıllık izlemde tedavi alan beş hastada kötüleşme olurken; tedavi almayan 12 hastada kötüleşme olduğu bildirilmiştir. Ancak tedavi alan üç hastada ilk 72 saat içinde masif intravitreal hemoraji gelişmiştir (56,57). Ayrıca fibrinolitik tedavinin ölümcül stroke yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, ven tıkanıklığının önlenmesinde ve tedavisinde sistemik antikoagulasyonun yararı gösterilmemiştir. Hayreh'in gözlemlerine göre sistemik

antikoagulan kullanımı ile sistemik yan etkilerin görüldüğü ve akut dönemde intraretinal kanamanın artabileceği düşünüldüğü için bu tedavi önerilmemektedir (58).

II. Hemodilüsyon

Bu amaçla tam kan alınır ve dekstran verilir ve böylelikle hematokrit basamaklı olarak %30-35'e düşürülür. Bu konuda çeşitli uygulamalar yapılmış ancak net sonuçlar elde edilememiştir. Bir çalışmada ilk iki haftada hemodilüsyon uygulanan olgularda olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir (59). Ancak hemodilüsyonun yararı şüphelidir. Hemodilüsyon sonrası vizkozite 2 haftada eski değerine ulaşır; ancak RVT kronik bir olaydır ve hemotokritin kısa süreli düzeltilmesi bu risk faktörünü kalıcı olarak yok etmez (60). Moorfields Göz Hastanesi'nde yapılan prospektif bir çalışmada, altı aylık izlemde hemodilüsyon uygulanan SRVT tanılı hastalarla, uygulanmayan hastalarda görme keskinliğinde düzelme veya iriste neovaskülarizasyon açısından fark saptanmamıştır ve hemodilüsyon tedavisinin yararlı bir etkisinin olmadığına karar verilmiştir (61).

III. Lazer Fotokoagulasyon

Retinal ven tıkanıklığında tedavi, maküla ödemi azaltmak ve iskeminin yol açtığı neovaskülarizasyonu önlemek amacıyla yapılmaktadır.

a. Neovaskülarizasyon

BVOS (Branch Vein Occlusion Study), profilaktik lazer fotokoagulasyonun neovaskülarizasyon ve intravitreal hemoraji gelişimini azalttığını göstermiştir (45). Beş disk çapından daha fazla nonperfüzyon olan ven dal tıkanıklığı olgularının yaklaşık %40'ında neovaskülarizasyon gelişir. Geniş nonperfüzyon alanlarına lazer fotokoagulasyon uygulandığında neovaskülarizasyon gelişme riski %40'tan %20'ye düşer. Ancak tüm nonperfüze retinal ven dal tıkanıklıklarına profilaktik periferik lazer fotokoagulasyon yapıldığında neovaskülarizasyon geliştirmeyecek çoğu gözün (%60) boşuna lazer tedavisi almış olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle neovaskülarizasyon geliştikten sonra lazer tedavisi önerilmektedir. Çekilen floresein anjiyografi ile kapiller nonperfüzyon alanlar tespit edilir. Eğer beş disk çapından daha fazla nonperfüzyon varsa hasta neovaskülarizasyon gelişiminin takibi için 4 ay aralıklarla muayene edilir. Eğer neovaskülarizasyon gelişirse lazer fotokoagulasyon ile 200-500 mikronluk, orta düzeyde yanık oluşturularak birer spot boşlukla tüm tutulan segment kapatılır. Neovaskülarizasyon gelişen gözler saçılmış paternde lazer

fotokoagulasyon uygulandığında vitreus hemorajisi gelişme riski %60'tan %30'a düşer. Eğer neovaskülarizasyon ilerlemeye devam eder veya vitreus hemorajisi gelişirse boşlukları doldurucu (fill-in) lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanabilir. Gerilemeyen vitreus hemorajisi, epiretinal membran ve makülaya uzanan traksiyonel retina dekolmanı için vitreus cerrahisi gerekir.

Neovasküler glokom (NVG), iriste (NVI) ve açıda (NVA) anormal vaskularizasyonun görüldüğü, iskemik SRVT'nin ciddi bir komplikasyonudur. Bu durum inatçı glokom, körlük ve enükleasyon gerektirebilecek ağrı ile sonuçlanabilir. İskemik tip SRVT'de iki-dört ay içinde neovasküler glokom gelişme riski %20–63'tür. CVOS grubu, iskemik SRVT'de NVI ve NVA gelişiminin önlenmesinde panretinal fotokoagülasyonun (PRP) etkili olduğunu saptamıştır (15). Bu çalışmada profilaktik lazer yapılan iskemik SRVT'li hastalarda NVI gelişim oranı %20 iken, lazer yapılmayan hastalarda bu oran %35 olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte PRP sonrası NVI regresyonunun daha önce lazer yapılmayan grupta, profilaktik lazer grubuna göre daha hızlı olduğu görülmüştür (bir ay sonra profilaktik lazer tedavisi gören grupta regresyon %22, öteki grupta %56). Sonuç olarak iskemik SRVT'de NVG gelişimini önlemek için erken dönemde sık takip önerilmekte, NVI geliştiğinde ise hızlı bir şekilde PRP yapılması önerilmektedir. Bunun için takiplerde pupilla dilate edilmeden önce iris biyomikroskopik olarak incelenmeli ve NVI başlamadan da NVA gelişebileceğinden rutin gonyoskopi de yapılmalıdır.

b. Maküla ödemi

Retinal ven tıkanıklığı sonrası akut dönemde (ilk üç-altı ay) genellikle makülada yaygın intraretinal hemoraji bulunur. Hemoraji çekildikten sonra görme azalması maküla ödemi ya da iskemiye bağlı olabilir. Hemorajinin çekilmesi genellikle üç-altı ay kadar sürmektedir. Hemorajiler çekildikten sonra çekilen floresein anjiyografide maküla ödemi ile maküler ve periferik retinal perfüzyon değerlendirilmektedir.

Lazer tedavisinin maküla ödemi azaltma mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, lazer fotokoagulasyon sonrası koroidden retinaya artan oksijen akımının retinal arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olup, buna bağlı azalmış hidrostatik basınç sonucunda sızıntının azaldığı öne sürülmüştür (62). Başka bir çalışmada lazer tedavisi sonrası VEGF seviyesinin azaldığı bulunmuştur (63).

BVOS grubu, RVDT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde grid-pattern argon lazer fotokoagulasyonunun etkinliğinin araştırıldığı en kapsamlı çalışmadır (45). Çalışmada floresein anjiyografide perfüze maküla ödemi ve foveal merkezden intraretinal hemorajileri çekilmiş

olan ve görme keskinliği 20/40'ın altında yeni ven dal tıkanıklığı geçiren (3-18 ay) gözler incelenmiş ve grid lazer tedavisinin maküla ödemi azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı bulunmuştur. Grid lazer fotokoagülasyon kapiller sızıntı olan ödem bölgesine 100 mikronluk ve her biri 0.1 saniye süreli orta şiddette yanıklar oluşacak şekilde uygulanmıştır. Fotokoagülasyon, foveal avasküler zon içine girilmeyecek ve vasküler arkadlar geçilmeyecek şekilde yapılmıştır. Görme keskinliği ve maküla ödemi kendiliğinden düzelebileceğinden ven dal tıkanıklığı geçirdikten sonraki ilk üç ay hastalar lazerle tedavi edilmemiştir. Üç yıllık takip süresi sonunda lazer tedavisi uygulanan hastaların %65'inde, tedavisiz izlenen hastaların ise %37'inde görme keskinliğinde iki sıra veya daha fazla artış gözlenmiştir. İki sıradan fazla görme kaybı görülen gözlerin sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Üç yıl sonunda kontrol grubundan ortalama bir sıra daha fazla görme keskinliğindeki düzelme, sonucun ilk görme düzeyine bağlı olduğunu düşündürmüştür. Maküler ven dal tıkanıklığında lazer tedavisinin görme keskinliğinin düzelmesinde etkili olmamasının artmış iskemik hasara bağlı olabileceği düşünülmüştür (23).

CVOS grubu, SRVT'ye bağlı maküla ödeminde maküler grid fotokoagülasyonun etkinliğini göstermiştir. Ancak maküler grid fotokoagülasyon, anjiyografik kistoid maküla ödemi azaltmasına rağmen görme keskinliği açısından tedavi edilen ve edilmeyen gruplarda fark saptanmamıştır. Bu nedenle SRVT'ye bağlı kistoid maküla ödeminde maküler grid fotokoagülasyon tedavisi önerilmemiştir (64).

Sonuç olarak perfüze maküla ödeminde maküler grid lazer fotokoagülasyon tedavisi hem SRVT'ye hem de RVDT'ye bağlı kistoid maküla ödemi azaltmaktadır ancak; SRVT'li hastalarda görme keskinliğinde artış olmazken, RVDT'li hastalarda az oranda görme artışı olmaktadır. Tedavi öncesi görmesi düşük olan olgularda iyi sonuçlar alınamamaktadır.

IV. Göziçi steroid uygulaması

Oftalmolojide kortikosteroidler (KS) yıllardır sızdıran vasküler yapılardan ektravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. KS'in antiproliferatif, antiödematöz, antienflamatuar ve anjiyostatik etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmış ardından oküler inflamasyon ve NV'de kullanılmaya başlanmıştır.

Kortikosteroidler, fosfolipaz C enzimini inhibe ederek hem prostaglandin ve hem de lökotrien oluşumunu inhibe eder. Ayrıca makrofaj aktivitesini baskılar, lenfokin üretimi ile VEGF üretimini azaltır ve vazokonstriksiyona yol açar. Kortikosteroidler böylelikle hem hücre içi ve hem de hücre dışı ödemi azaltır (8,9).

a) **Triamsinolon**

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

SCORE (The standard care versus corticosteroid for retinal vein occlusion) çalışmasında SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalar üç gruba ayrılmış; birinci gruba prezervansız 1 mg intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), ikinci gruba 4 mg İVTA yapılmış, üçüncü gruba tedavi verilmemiş ve gözlem grubu olarak takip edilmiş. Bir yıllık takipte gözlem grubuna göre tedavi alan grupta istatistiksel anlamlı görme keskinliği artışı saptanmıştır (65). Bir mg İVTA yapılan hastaların %27'sinde; 4 mg İVTA yapılan hastaların %26'sında; tedavisiz izlenen hastaların ise sadece %7'sinde ≥ 15 harf kazanç saptanmıştır. Katarakt ve göz içi basıncı artışı en fazla 4 mg İVTA grubunda görülmüş (%33 katarakt, %35 göz içi basıncı artışı). On iki aylık izlemde 1 mg İVTA yapılan hastalarda ortalama 2.2 enjeksiyon ihtiyacı olmuşken; 4 mg İVTA grubunda 2 enjeksiyon ihtiyacı olmuştur.

SCORE çalışmasında RVDT'ye bağlı maküla ödeminde İVTA yapılan hastalarda, maküler grid fotokoagülasyon yapılan hastalara göre iyileşme saptanmamıştır (66). Araştırmalar İVTA grubunda maküler grid fotokoagülasyon grubuna göre göz içi basınç artışı ile katarakt gelişiminin daha sık olduğunu göstermiştir.

İntravitreal Triamsinolon Asetonidin Komplikasyonları

Göz İçi Basıncı (GİB) Artışı: GİB artışı 4 mg İVTA sonrası görülen en sık komplikasyondur (67). Üç tane geniş seride GİB artışı %25-%41 arasında verilmiştir ve hepsi topikal medikasyonla kontrol altına alınmıştır (12, 68, 69). Artmış GİB'dan dolayı bir hastada trabekülektomi uygulanmıştır.

Katarakt: Katarakt gelişimi ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur. SCORE çalışmasında bu oran %33 oranında bildirilmiştir.

Psödohipopiyon: İVTA'nın ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödo fak ve afak hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır. Periferik iridektomisi olan ve fakik gözlerde de görülebilir.

Steril Vitrit: Vitrit ve hipopiyonla seyreden, kültür negatif inflammatuar olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür.

Endoftalmi: İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı %0,87'dir ve görme keskinliği sonuçları yüz güldürücü değildir (70).

b) Sürekli Salınlı Deksametazon İmplant (Ozurdex; Allergan, Inc., Irvine, CA)

İVTA uygulanan hastalardaki sınırlı etki süresi, sürekli salınlı intravitreal steroid gelişimini teşvik etmiştir. SRVT ve RVDT'ye bağlı maküla ödeminde sürekli salınlı intravitreal deksametazon implant kullanımı onay almıştır (13).

Deksametazonun, vitreus içindeki yarı ömrü aslında 5.5 saat dolayındadır ve bu süre, bir çok konuda yeterli bir etkinlik süresi değildir. Vitreus içinde birden bire çok yüksek etkinliğe ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini yitiren deksametazon için, etki süresini uzatacak yollar aranmaya başlanmıştır.

Novadur isimli platform aslında, 1990'lı yıllarda geliştirilmiş ve genel olarak da “rezervuar ilaç salınım teknolojisi” olarak tanımlanan çalışmaların bir ürünüdür ve daha sonra da bu teknoloji, “biyoyıkıma uğrayan ilaç salınım teknolojisi” olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Burada amaç, üzerine ilaç konumlandırılan bazı salınım platformları geliştirmek ve böylece, yavaş salınım teknolojisi yardımıyla 6 aydan 3 yıla kadar süre ile göz içinde, etkili düzeyde, sürekli ve güvenli dozda bir ilaç etkisi elde etmektir.

1990 yılların ortalarında, yapısal olarak (D-L-Lactide-co-glycolide) polimer bir matriks geliştirildi ve 0.5 mm çapında ve 6 mm boyda bir mikrorod haline getirildi. Bu yapısı ile Novadur platformu, vitreus içine verildiğinde zaman içinde önce laktik asit ve glikolik aside, daha sonra da su ve karbondioksit dönüşerek, tümüyle yok olacak bir kimyasal yapıya sahiptir. Bu nedenle biyoyıkıma uğrayan bir platform olarak sunulmuştur ve yine bu platform üzerine, deksametazon konumlandırılarak “deksametazon implant (Ozurdex®)” geliştirilmiştir.

Ozurdex®, intravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş, oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 gauge uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir ve toplam olarak 0.7 mg deksametazon taşır ve etki süresi altı aydır. İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olmakta ve sonrasında daha yavaş salınım ile altı aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılmıştır. Bu sürenin sonunda, deksametazon biter, Novadur platform da su ve karbondioksit dönüşerek kaybolur.

GENEVA çalışmasında SRVT ve RVDT hastalarında, sürekli salınlı deksametazon implantın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır (71). İlk çalışmada hastalar üç gruba bölünmüş; ilk gruba 0.7 mg deksametazon implant, ikinci gruba 0.35 mg deksametazon implant yapılmış, üçüncü grup ilaçsız takip edilmiş. Bir doz uygulamadan sonra, deksametazon uygulanan hastalarda görme keskinliğinde ≥ 15 harf kazancına ulaşma süresi

ilaç yapılmayan gruba göre anlamlı daha kısa bulunmuştur. 0.7 mg deksametazon implant yapılan grubun tedaviye verdiği yanıtın 0.35 mg deksametazon implant yapılan gruba göre daha iyi olduğu bulunmuş; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan takiplerde hiçbir kontrolde 0.7 mg deksametazon implant ile 0.35 mg deksametazon implant grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Görme keskinliğinde başlangıca göre en az 10, 11, 12, 13 veya 14 harf iyileşme oranı 30, 60 ve 90. günlerde her iki deksametazon implant (0.7 mg ve 0.35 mg) grubunda ilaç yapılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Görme keskinliği 60. günde pik yapmıştır. Yüz sekseninci günde başlangıca göre 10, 12, 13 veya 14 harf iyileşme oranı 0.7 mg deksametazon implant grubunda ilaç yapılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksekken; 0.35 mg deksametazon implant ile ilaç yapılmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma boyunca deksametazon implant ile tedavi edilen grupta, ilaç yapılmayan gruba göre görme keskinliğinde ≥ 15 harf kaybı yaşama olasılığı daha düşük saptanmıştır.

Ortalama santral retina kalınlığında azalma, deksametazon implant grubunda 90. günde anlamlı daha fazlayken (0.7 mg deksametazon yapılan grupta $208 \pm 201 \mu\text{m}$; 0.35 mg deksametazon yapılan grupta $177 \pm 197 \mu\text{m}$; ilaç yapılmayan grupta $85 \pm 173 \mu\text{m}$); 180. günde ilaç yapılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Doksanıncı günde retina kalınlığı $\leq 250 \mu\text{m}$ olanların oranı deksametazon implant yapılan gruplarda anlamlı daha yüksek saptanmıştır (0.7 mg grubunda %36.3; 0.35 mg grubunda %34.1; ilaç yapılmayan grupta %15.6).

GENEVA çalışmasının devamında 180. günde DEİGK 84 harften az olanlar veya santral retina kalınlığı $>250 \mu\text{m}$ olan hastalara 0.7 mg deksametazon implant uygulanmış (15). On iki ay boyunca iki defa 0.7 mg deksametazon implant yapılan hastaların %29.8 oranında katarakt gelişirken; ilaç yapılmayan gruptaki hastaların %5.7'sinde katarakt gelişmiştir. Tedavi sonrası 60. günde göz içi basıncında bazale göre $\geq 10 \text{ mmHg}$ artış oranı; 0.7 mg deksametazon implant yapılan hastalarda ilk enjeksiyondan sonra %12.6 iken, ikinci enjeksiyondan sonra %15.4 olarak bulunmuştur. İkinci defa 0.7 mg deksametazon implant ile tedavi edilen gruptaki hastaların %32.8'inde çalışmanın bir yerinde göz içi basıncı en az 10 mmHg artmıştır. Göz içi basınç yüksekliği genellikle geçiciydi; olguların büyük çoğunluğu gözlem veya antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alındı. İkinci enjeksiyon sonrası hastaların %10.3'üne antiglokomatöz tedavi başlanmıştır. Göz içi basıncını düşürmek için 14 hastaya lazer veya cerrahi uygulanmıştır. Bu çalışmada hiçbir hastada endoftalmiye

rastlanmamıştır. Çalışma boyunca iki defa 0.7 mg deksametazon implant yapılan hastalarda katarakt gelişimi %29.8 oranında saptanmıştır. On iki aylık izlemde tek doz 0.7 mg deksametazon yapılan hastalarda katarakt insidansı %7.6; tek doz 0.35 mg deksametazon yapılan hastalarda %7.7; tedavi edilmeyen hastalarda %5.7 oranında saptanmıştır.

V. Anti-VEGF Tedavisi

VEGF, 40 kDa ağırlığında endotelial hücre büyümesi, neovaskülarizasyon ve damar geçirgenliğini arttıran potent dimerik bir glikoproteindir. Anjiyogenezde anahtar bir rol oynamaktadır. VEGF gen ailesi VEGF-A, B, C, D, E, F ve PlGF olmak üzere 7 alt gruptan oluşur (72). Anjiyogenezde en güçlü ilişkisi olan VEGF-A, anti-VEGF tedavinin hedefidir. VEGF-A'nın içerdiği aminoasit sayılarına göre VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ olmak üzere 9 izoformu bulunmaktadır (73,74). Esas patolojik formu VEGF₁₆₅'dir (75).

VEGF, biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGFR2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır (76).

VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C üzerinden hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiasyonunu sağlar (77). VEGF, temel anjiyojenik faktör olma özelliği yanında; endotel hücreleri arasında fenestrasyon, vesiküler organeller ve transselüler gap oluşumuna olanak sağlayarak vasküler geçirgenliği artırır (78).

Düşük glukoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalarda hipoksiye bağlı retinal iskeminin VEGF sentezini arttırdığı bulunmuştur (79). Retina pigment epitel hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEGF sentezler. Hipoksi varlığında VEGF'nin m-RNA sentezi 30 katına çıkar.

VEGF; kan-retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliği artırarak retina ödeme, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyon oluşumuna yol açmaktadır (80).

Hipoksiye bağlı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEGF ve diğer büyüme faktörleri damar geçirgenliğini artırarak retina ödeme ve neovaskülarizasyona neden olur. VEGF'nin endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine

bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenilmektedir. Bu mekanizmaların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikorlar, VEGF reseptör blokerleridir.

Pegaptanip sodyum (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US) oligonükleotid yapısında 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20 kDa polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan sadece VEGF₁₆₅'ye bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir (81).

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US) VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur (82). Bütün bir IgG molekülünün yaklaşık 150 kDa olması, vitreus içine verilen bu monoklonal antikorların retinaya veya retina altı boşluğa geçişini zorlaştırır.

Şu anda metastatik kolon kanserlerinde sistemik kullanım için FDA onayı bulunmaktadır. Göz hastalıkları ile ilgili olarak, herhangi onamı olmamakla birlikte, pek çok ülkede endikasyon dışı olarak intravitreal kullanılmaktadır.

Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) monoklonal antikorun Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden bir antikor parçasıdır. İntravitreal olarak uygulandığında ilacın iç limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50-70 kDa'dan küçük olması gerekmektedir (83). Bu nedenle VEGF'ye karşı monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının ayrılması sonucu elde edilen monoklonal antikor parçasının intravitreal uygulanmasının daha etkili olacağı düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkılarak insan VEGF'ye karşı fareden elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile *ranibizumab* elde edilmiştir.

Aflibercept (Eylea, VEGF Trap Eye): 115 kDa'luk rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A isoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF'lerin, ilgili resptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF'leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanısıra, damar

permeabilitesinde çok önemli bir rol oynamakta olan PlGF-1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir.

Bevacizumab (84,85), ranibizumab (86), aflibercept (87) gibi anti VEGF ajanların RVT'ye sekonder maküla ödeminde etkin olduğu prospektif çalışmalarla kanıtlanmıştır.

SRVT'ye bağlı maküla ödeminde intravitreal 1.25 mg bevacizumab altı ay boyunca, altı haftada bir uygulanmış. Altıncı ayda ilaç yapılmayan hasta grubuna göre daha etkin olduğu saptanmış. Bevacizumab uygulanan grupta altı ayda 14.1 harf kazancı olmuşken, ilaç yapılmayan grupta iki harf kaybı olmuştur (85).

CRUISE (The ranibizumab for the treatment of macular edema after central retinal vein occlusion study) çalışmasında SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalara altı ay boyunca, aylık intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanmıştır. Hastalar 0.3 mg ranibizumab, 0.5 mg ranibizumab yapılan ve ilaç yapılmayan grup olmak üzere 3 gruba bölünmüş. 0.3 mg yapılan grupta 6 ayda ortalama harf kazancı 12.7; 0.5 mg ranibizumab yapılan grupta ortalama harf kazancı 14.9; ilaç yapılmayan grupta ortalama 0.8 harf artışı sağlanmıştır (86).

HORIZON çalışması, CRUISE çalışmasının devamı niteliğinde olmuştur. On iki aylık takip süresini tamamlayan SRVT'li hastalar çalışmaya alınmıştır. CRUISE çalışmasındaki hastaların %60'ı takiplere devam etmiştir (88). CRUISE çalışmasında 0.5 mg ranibizumab kolunu oluşturan hastalar, HORIZON çalışması süresince sadece gerektiğinde 0.5 mg ranibizumab ile tedavi edilmiş ve ortalama 3.5 enjeksiyon yapılmıştır. Sadece gerektiğinde tedavi uygulandığında, ilk altı ayda aylık enjeksiyon ile elde edilen anatomik ve fonksiyonel kazançlarda bir miktar kayıp olduğu görülmüştür (88).

SRVT'li hastalar için CRUISE ve HORIZON birlikte değerlendirildiğinde, uzun süreli ranibizumab tedavisinin iyi tolere edildiği görülmüştür ve iyi görsel ve anatomik sonuçlar için düzenli takip ve tedavi gerekmektedir.

BRAVO (The ranibizumab for the treatment of macular edema following branch retinal vein occlusion) çalışması RVDT'ye bağlı maküla ödeminde intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliği araştırılmıştır (89). Bu çalışmada RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalar 3 gruba bölünmüş. Tüm gruplara altı ay boyunca aylık intravitreal enjeksiyon tedavisi uygulanmış. Birinci gruba 0.3 mg ranibizumab, 2. gruba 0.5 mg ranibizumab yapılmış, 3. gruba ilaçsız enjeksiyon yapılmış. Altıncı ayın sonunda 0.3 mg ranibizumab yapılanlarda görme keskinliğinde ortalama 16.6 harf kazancı, 0.5 mg ranibizumab yapılanlarda 18.3 harf kazancı, ilaç yapılmayan grupta 7.3 harf kazancı sağlanmıştır.

SRVT’de olduğu gibi HORIZON çalışması BRAVO çalışmasının devamı niteliğinde olmuştur (88). BRAVO çalışmasına katılan RVDT’li hastaların %67’si takibe devam etmiş ve on iki aylık takibi tamamlamıştır. Bu çalışmada 0.5 mg ranibizumab tedavisi alan gruba takiplerde sadece gerektiğinde tedavi uygulanmış ve ortalama 2.1 enjeksiyon yapılmıştır. On iki aylık izlemde ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) stabil seyretmiştir. RVDT hastalarının ikinci yıl takibinde ranibizumab tedavi sıklığının azaltılması ve sadece gerektiğinde yapılması, aylık enjeksiyonla kıyaslandığında minimal anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açmıştır. Oysa SRVT hastalarında kazançta azalma olduğu görülmüştür. Bu fark tüm iskemik yükün ve VEGF yükünün RVDT’de SRVT’den daha az olmasıyla ilişkili olabilir. Bazı RVDT hastalarında maküler grid lazer kullanımı, VEGF yükünü azaltarak daha stabil seyretmesine katkıda bulunabilir.

COPERNICUS çalışmasında intravitreal aflibercept altı ay boyunca dört haftada bir uygulanmış ve ilaçsız enjeksiyon yapılan grupla kıyaslanmıştır (87). Görme keskinliğindeki artış, ilaçsız enjeksiyon grubuna göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Altıncı ayda aflibercept uygulanan hastalarda ortalama 17.3 harf kazancı olmuşken; ilaç yapılmayan grupta ortalama dört harf kaybı olmuştur. Çalışmanın devamında altı ay boyunca her iki gruba da gerektiğinde intravitreal aflibercept tedavisi uygulanmış. Başlangıçta ilaçsız enjeksiyon yapılan grubun görme keskinliğindeki kazancın, baştan beri tedavi edilen gruba hiç ulaşamadığı görülmüştür. On ikinci ayda baştan itibaren tedavi alan hastaların görme keskinliğindeki harf kazancı ortalama 16.2 harf iken, başta ilaçsız enjeksiyon yapılan grupta ortalama 3.8 harf kazancı saptanmıştır. Bu çalışmada tedaviye erken başlamanın daha faydalı olduğu ileri sürülmüştür.

VI. Lazer ile koryoretinal venöz anastomoz oluşturulması

Lazer ile koroid ve retinal dolaşımın arasında bağlantı sağlanması ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu işlem başarılı bulunmamış ve vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, neovaskülerizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonların görülebileceği bildirilmiştir (90,91).

VII. Cerrahi Tedavi

a. Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

Ven dal tıkanıklığında maküla ödemi görülme sıklığının posterior hiyaloid dekolmanı ile azaldığı gözlenmiştir. Saika ve ark. arka hiyaloid ayrıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava injeksiyonu uygulaması yapılan ven dal tıkanıklığı olan olgunun %53'ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve maküla ödeminin azaldığını bildirmişlerdir (92). Arka vitreus dekolmanının maküla ödeminin azaltmasındaki olası mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin alınması, retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması, ve kollateral damarların olgunlaşması olarak açıklanmıştır (93).

b. Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

Ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşması etyolojisine dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart üç portlu pars plana vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulması sonrası adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması uygulanmaktadır. Bu teknik ile görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, maküla ödeminde azalma elde edilen çalışmalar bulunmaktadır (94).

c) Radyal Optik Nörotomi

İlk defa Opremçak ve ark. tarafından 1999 yılında tanımlanan ve SRVT olgularında uygulanan radyal optik nörotomi (RON) tekniği ise seçilmiş olgularda uygulanmış ve görme keskinliğinde artış ve maküla ödeminde azalma sağlamıştır. Opremçak ve arkadaşları 2006 yılında yayınladıkları 117 vakalılık serilerinde görme keskinliği 20/200'ün altında olan SRVT olgularında uyguladıkları RON tekniğinin sonuçlarını bildirmişlerdir (95). Bu çalışmada, %95 olguda klinik bulgulara çeşitli oranlarda iyileşme, %95 olguda da görme keskinliğinde artış elde etmişlerdir. Her ne kadar çalışmalarında görme keskinliğini tehdit edici bir komplikasyon bildirmemiş olsalar da, RON tekniğinde; santral retinal arter ve ven laserasyonu, optik sinir hasarı, glob perforasyonu, retina dekolmanı, subretinal hemoraji ve vitreus hemorajisi gibi görme keskinliğini tehdit edici potansiyel komplikasyonlar bulunmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğinde, Haziran 2012 ile Kasım 2014 tarihleri arasında, RVT'ye bağlı maküla ödemi tanısı alarak takip edilen ve intravitreal sürekli salınımlı deksametazon implant (Ozurdex; Allergan, Inc., Irvine, CA) tedavisi uygulanmış hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Görsel sonuçlar, anatomik iyileşme ve postoperatif komplikasyonlar incelendi.

Hastalar SRVT ve RVDT olmak üzere iki grupta incelendi. RVDT; majör (üst RVDT, alt RVDT, üst temporal RVDT, alt temporal RVDT) ve maküler ven tıkanıklığı şeklinde değerlendirildi. SRVT ise; iskemik – iskemik olmayan SRVT, iskemik-iskemik olmayan hemisantral RVT ve papilloflebit şeklinde değerlendirildi.

Çalışmaya en az 6 ay boyunca takiplerine düzenli gelen 61 hastanın 63 gözü dahil edildi. Geçirilmiş vitreoretinal cerrahi, yüksek miyopi (>6 diyoptri), başvuru sırasında intravitreal hemoraji veya neovaskülarizasyon gelişmiş hastalar ve koroidal neovaskülarizasyon, diyabetik retinopati, korneal opasite, oküler inflamasyon öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Başvuru sırasında hastaların demografik özellikleri, sistemik hastalıkları, oftalmolojik hikayeleri kaydedilip; enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası birinci ay, üçüncü ay, altıncı ay detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılmıştır. Hastaların düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK) ETDRS (Diyabetik Retinopatinin Erken Evre Tedavisi Çalışma Grubu) eşeli kullanılarak değerlendirilmiş ve logMAR birimine çevrilmiştir. Biyomikroskop ile ön segment muayeneleri, Goldmann applanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı (GİB) değerleri, indirekt oftalmoskop ile dilate fundus muayeneleri, spektral domain optik koherens tomografi (Spectralis HRA+OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg; Almanya) ile santral maküla kalınlıkları (SMK) ve %10'luk sodyum floresein ile FA çekilerek foveal ve retinal iskemi ile neovaskülarizasyon varlığı değerlendirilmiştir.

Başvuru sırasında hastalara RVT seyri ve tedavisi ile ilgili bilgi verildi. Tüm hastalardan sistemik hastalıklarının kontrolü için uygun branşlardan konsültasyonlar istenmiştir. Tüm hastalar hipertansiyon tanı ve takibi için kardiyolojiye yönlendirilmiştir. Elli yaşından genç hastalar, hiperkoagülabilité durumlarının araştırılması için hematoloji bölümüne ve tıkalıcı periflebitle seyreden hastalıkların araştırılması için romatoloji bölümüne konsülte edilmiştir.

DEİGK ≤ 0.5 (Snellen) veya ≥ 0.3 logMAR ve SMK ≥ 250 μm olan hastalara intravitreal deksametazon implant uygulaması yapılmıştır. Kontrollerde görme keskinliğinde ≥ 1 sıra kayıp veya maküla kalınlığında ≥ 100 μm 'den fazla artış olması durumunda yeniden deksametazon implant enjeksiyonu yapılmıştır. FA'da 10 disk çapından fazla iskemisi olan SRVT'li hastalar ile 5 disk çapından fazla iskemisi olan RVDT'li hastaların iskemik retinal alanlarına argon lazer fotokoagülasyon (200 μm /200 mw/200 ms) uygulanmıştır.

Hastalara enjeksiyon öncesinde deksametazon implantın uygulanış biçimi, beklenen etkisi, etki süresi, olası komplikasyonları ve yan etkileri anlatılmış ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Enjeksiyon tekniği

Tüm enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapılmıştır.

Tüm hastalara uygulanan standart enjeksiyon tekniği şöyledir: Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine®) damlatılır. Sonra göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletilir ve ardından göz kapakları ve çevresi %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silinir. Hasta örtülmesini takiben göz kapaklarına steril kapak ekartörü yerleştirilir. Subkonjonktival lidokain (Jetokain®) enjeksiyonu yapılır. Fakik gözlerde limbustan 4 mm, psödo fakik gözlerde limbustan 3.5 mm uzaklık pergelle işaretlenir. Giriş yeri olarak inferotemporal veya superotemporal kadrantlar tercih edilir. Tek kullanımlık, önceden yüklenmiş, 22 gauge uçlu intravitreal enjektör sistemi sistemi ile 0.7 mg deksametazon implant pergelle işaretlenen noktadan girilerek vitreus kavitesine bırakılır. Enjeksiyon sonrası, iğne geri çekildikten sonra vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon yerine pamuk uçlu aplikatör ile kısa süreli hafif basınç uygulanır. Tüm hastalara bir hafta kullanılmak üzere moksifloksasin (Vigamox®) ve fusidik asit (Fucithalmic®) damla reçete edilir. Hastalar ani görme azalması, ağrı, kızarıklık, çapaklanma gibi şikayetlerinin olması durumunda acile başvurmaları konusunda uyarılır. Hastalar ertesi gün ve bir hafta sonra kontrole çağrılarak biyomikroskop ile enfeksiyon açısından muayene edilir.

Değerlendirme parametreleri

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda DEİGK, SMK değerlerindeki değişimler incelendi. Tedavide başarı, fonksiyonel ve anatomik başarı olarak tanımlandı. Fonksiyonel başarı,

başlangıca göre DEİGK'nın artması (≥ 3 sıra artış); anatomik başarı, SMK'nın azalması ($SMK \leq 250 \mu m$ olması) olarak tanımlandı.

Enjeksiyon öncesinde OKT ile saptanan seröz maküla dekolmanı, ISOS bandı defekti, RPE atrofisi, intraretinal kist çapı, ERM gibi bulguların görsel prognoza olan etkileri araştırıldı.

Kontrollerde FA çekilip foveal ve periferik retinal iskemi ile optik disk ve retinada neovaskülarizasyon gelişimi değerlendirildi. İskemik periferik retina alanlarına lazer fotokoagülasyon uygulandı.

SRVT ve RVDT'nin tedaviye verdikleri yanıt ve görsel prognozları ayrı ayrı incelendi. İskemik ve iskemik olmayan tiplerin tedaviye verdiği cevaplar değerlendirildi.

Son olarak deksametazon implantın güvenlik profili araştırıldı. Takiplerde düzeltilmiş göz içi basıncı >21 mmHg olan hastalar ve katarakt gelişen hastalar kaydedildi. Göz içi basınç yüksekliği nedeniyle antiglokomatöz tedavi alan hastalar ile cerrahi gereken hastalar kaydedildi. Retina dekolmanı, endoftalmi ve olası diğer komplikasyonlar açısından hastalar değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için *SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows* yazılımının 15.0 versiyonu kullanıldı.

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası birinci ay, üçüncü ay ve altıncı aylarda DEİGK, SMK ve GİB değişiminin incelenmesi için gruplar düzgün dağılımlı ise *tekrarlı ölçümler*, düzgün dağılımlı değilse *Friedman testi* kullanıldı. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda iki grup arasındaki DEİGK ve SMK farkı *Man Whitney U testi* ile, üç grup arasındaki DEİGK ve SMK farkı *Kruskal Wallis testi* ile incelenmiştir. Tedavi öncesi-tedavi sonrası birinci ay, tedavi öncesi-üçüncü ay ve tedavi öncesi-altıncı ay arasındaki fark ile birinci-üçüncü aylar, birinci-altıncı aylar, üçüncü-altıncı aylar arasındaki DEİGK ve SMK farkının incelenmesinde gruplar düzgün dağılıyorsa *paired samples t test*, düzgün dağılmıyorsa *Wilcoxon testi* kullanılmıştır.

Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Veriler

Çalışmaya toplam 61 hastanın 63 gözü dahil edildi. Hastaların 34'ü (%55.7) kadın, 27'si (%44.3) erkekti. Hasta gözlerin 27'sinde (%42.9) SRVT mevcutken, 36'sında (%57.1) RVDT mevcuttu. Hastaların ortalama yaşı 63.5 ± 12.1 (38-91) idi. Dokuz hastanın (%14.7) yaşı 50 ve altındaydı. SRVT'li hastalarda ortalama yaş 64.9 iken; RVDT'li hastalarda 62.5 idi. Hastaların 19'unda (%31.1) diyabet, 42'sinde (%68.9) hipertansiyon, 28'inde (%45.9) hiperlipidemi, dokuzunda (%14.8) karotiste ateroskleroz mevcuttu. Karotiste ateroskleroz olan dokuz hastanın ikisine, ciddi obstrüksiyon olması nedeniyle, karotis endarterektomi yapılmıştır. Kırkdört hastanın sigara öyküsü sorgulanmış ve bu hastaların 22'sinin (%50) hayatlarının bir bölümünde sigara kullandıkları görüldü. Hastaların altısında (%9.8) koroner arter hastalığı ve stent öyküsü, ikisinde konjestif kalp yetmezliği (%3.2), birinde (%1.6) aritmi, beşinde (%8.1) kapak yetmezliği (bir hastada aortik valv replasmanı) mevcuttu. Hastaların ikisinde (%3.2) kronik böbrek yetmezliği, birinde (%1.6) proteinüri, birinde (%1.6) serebrovasküler olay öyküsü mevcuttu. Yaşı 50 ve altında olan hastalarda hematolojik ve romatolojik faktörler araştırılmış, hastaların hiçbirinde koagülasyon problemi, hematolojik malignite veya romatolojik hastalık saptanmamıştır. Enjeksiyon öncesi hiçbir hastada glokom öyküsü ve rubeozis yoktu. Hastaların 39'unda sağ, 24'ünde sol göz etkilenmişti. Gözlerin 53'ü (%84.1) fakik, 10'u (%15.9) psödofakikti. SRVT ve RVDT hastaları arasında yaş, DM, HT, HL, sigara kullanımı, lens durumu ve iskemi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. (tümünde $p > 0.05$). Hastaların demografik verileri tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri

	TÜM HASTALAR	SRVT	RVDT	p değeri*
Yaş (Ort±SS)	63.5±12.1	64.9±14.4	62.5±10.1	0.656
Cinsiyet				
Kadın	34 (%57.1)	10 (%38.5)	24 (%68.6)	0.020
Erkek	27 (%44.3)	16 (%61.5)	11 (%31.4)	
Toplam	61	26	35	
Diyabet	19 (%31.1)	7 (%26.9)	12 (%34.3)	0.543
Hipertansiyon	42 (%68.9)	18 (%69.2)	24 (%68.6)	0.957
Hiperlipidemi	28 (%45.9)	13 (%50)	15 (%52.9)	0.583
Sigara **	22 (%50)	7/19 (%36.8)	15/25 (%60)	0.132
Lens durumu				
Fakik	53 (%84.1)	23 (%85.2)	30 (%83.3)	0.843
Psödo fakik	10 (%15.9)	4 (%14.8)	6 (%16.7)	
Toplam göz sayısı	63	27 (%42.9)	36 (%57.1)	
İskemi	23 (%36.5)	7 (%25.9)	16 (%44.4)	0.118
DEİGK (logMAR)	0.93±0.50	1.15±0.49	0.75±0.43	<0.001
SMK (µm)	628±266	717±320	558±190	0.022

Ort:Ortalama, SS: Standart Sapma

*SRVT ve RVDT grupları arasındaki fark Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

**44 hastanın verisine ulaşılmıştır

SRVT tanılı 27 gözün birinde non iskemik tip hemisferik RVT mevcuttu. Geriye kalan 26 gözün yedisinde iskemik tip SRVT, 19’unda iskemik olmayan tip SRVT mevcuttu. Toplam 27 gözün yedisinde (%25.9) iskemik mevcutken, 20’sinde (%74.1) iskemik yoktu.

RVDT tanılı 36 gözün 22’sinde (%61.1) üst temporal ven tıkanıklığı, 7’sinde (%19.4) alt temporal ven tıkanıklığı, yedisinde (%19.4) maküler ven tıkanıklığı mevcuttu. Gözlerin 16’sında (%44.4) tanı anında tıkalı venin drene ettiği bölgede iskemik mevcuttu.

SRVT’li hastalarda ortalama DEİGK 1.15±0.49 logMAR ve SMK 717±320 µm iken; RVDT’li hastalarda 0.75±0.43 logMAR ve 558±190 µm saptanmış olup, GK ve SMK açısından aradaki fark istatistiksel anlamlı bulundu (sırasıyla p<0.001, p=0.022).

SRVT ve RVDT hastalarının başlangıç ortalama DEİGK ve SMK değerleri tablo 3’te yer almaktadır.

Tablo 3: SRVT ve RVDT alt gruplarında başlangıç ortalama DEİGK ve SMK

	Sayı (göz)	DEİGK (logMAR)	SMK (µm)
SRVT	27	1.15±0.49	717±320
İskemik SRVT	7	1.20±0.55	767±424
Non iskemik SRVT	20	1.13±0.47	696±271
p değeri*		0.873	0.965
RVDT	36	0.75±0.43	558±190
Üst temporal RVT	22	0.78±0.47	559±209
Alt temporal RVT	7	0.78±0.33	609±180
Maküler RVT	7	0.64±0.39	505±123
p değeri**		0.482	0.490

* İskemik ve non iskemik tip SRVT arasındaki fark Man Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

** Üst temporal, alt temporal ve maküler RVT arasındaki fark Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

Ortalama takip süresi 9.8±4.9 (6-23) aydı. Toplam enjeksiyon sayısı 92, ortalama enjeksiyon sayısı 1.4±0.7 (1-4) idi. Gözlerin 43'üne (%68.3) bir, 13'üne (%20.6) iki, altısına (%9.5) üç, birine (%1.6) dört enjeksiyon yapıldı. İki enjeksiyon arasındaki süre ortalama 6.4±2.7 ay; birden fazla enjeksiyon yapılanlarda altıncı ay dolmadan enjeksiyon yapılan hastaların oranı %50, beşinci ay dolmadan enjeksiyon yapılanların oranı %25 saptandı. Takip süresince 34 gözdeki (11 SRVT, 23 RVDT) periferik retinal iskemi alanlarına argon lazer fotokoagülasyon uygulandı. Hastaların 15'ine öncesinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmıştır.

Tüm Hastalarda Görme Keskinliği Seyri

Tüm hastalar değerlendirildiğinde enjeksiyon öncesi ortalama DEİGK 0.93±0.50 logMAR idi. İntravitreal deksametazon implant uygulamasından sonraki birinci ayda 0.65±0.44 logMAR, üçüncü ayda 0.67±0.45 logMAR, altıncı ayda 0.81±0.49 logMAR saptandı (Şekil 3). Enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda görme keskinliğinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). DEİGK'da başlangıca göre, enjeksiyon sonrası birinci ayda ortalama fark 0.26 logMAR (p<0.001), üçüncü ayda 0.24 logMAR (p<0.001), altıncı ayda 0.10 logMAR (p=0.004) saptandı. Enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylar arasında DEİGK'daki fark -0.02 logMAR (p=0.24), birinci ve altıncı aylar arasında -0.16 logMAR (p<0.001), üçüncü ve altıncı aylar arasında -0.14 logMAR (p<0.001) saptandı (tablo 4).

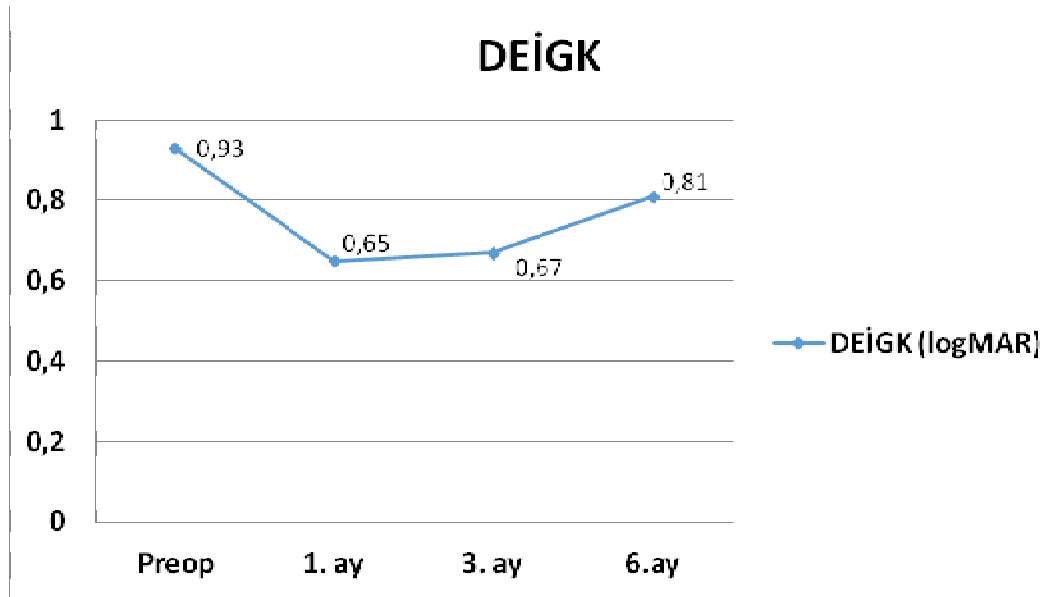
Tablo 4: Deksametazon implant enjeksiyonu sonrası takiplerde DEİGK değişimi

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 6. ay	p değeri*
DEİGK (logMAR) (Ort±SS)	0.93±0.50	0.65±0.44	0.67±0.45	0.81±0.49	<0.001
DEİGK değişim (logMAR)		0.26	0.24	0.10	<0.001
p değeri**		<0.001	<0.001	0.004	
Fonksiyonel başarı (sayı/oran)		21/%33.9	21/%33.9	9/%14.5	

Ort:Ortalama, SS: Standart Sapma

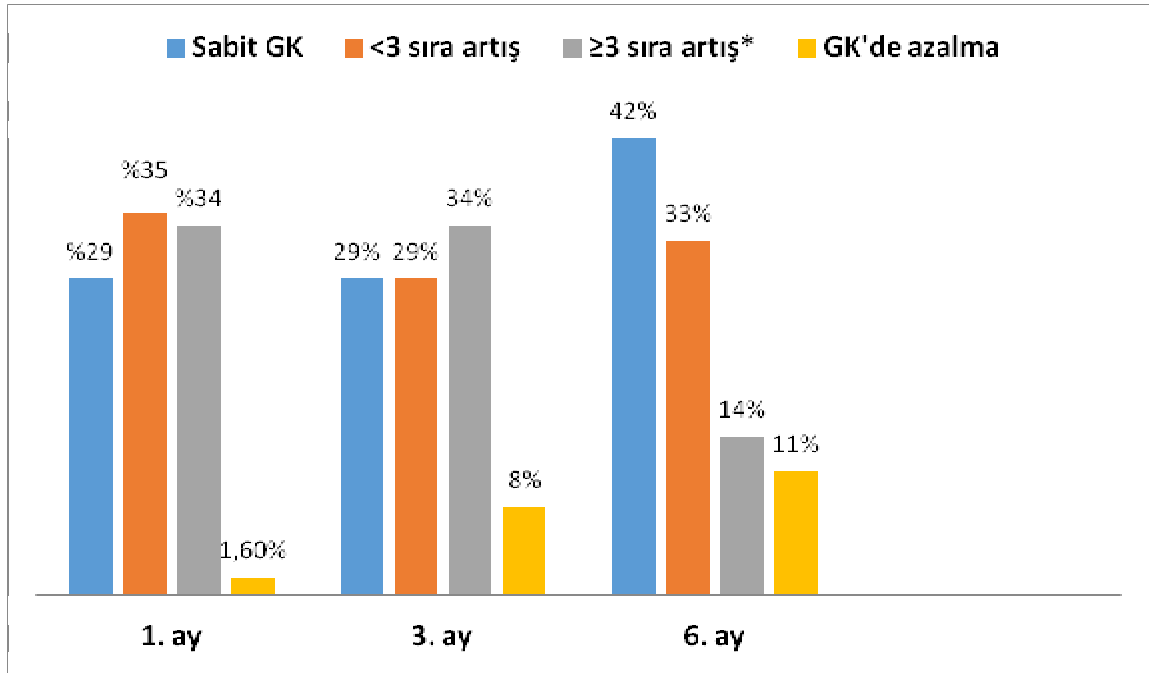
*0, 1, 3, 6. aylardaki değişim Friedman testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

** 0-1, 0-3, 0-6. aylar arasındaki fark Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Şekil 3:** Deksametazon implant enjeksiyonu sonrası takip döneminde DEİGK değişimi

Enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası birinci ayda 62 gözün 18'inde (%29) görme keskinliği sabit kalmış, 22'sinde (%35.5) <3 sıra artış, 21'inde (%33.9) ≥3 sıra artış, birinde (%1.6) <3 sıra kayıp saptandı. Üçüncü ayda 18 gözde görme keskinliği sabit kalmış, 18'inde (%29) <3 sıra artış, 21'inde (%33.9) ≥3 sıra artış, 5'inde (%8.1) <3 sıra kayıp saptandı. Altıncı ayda 26 gözde (%41.9) görme keskinliği sabit kalmış, 20'sinde (%32.3) <3 sıra artış, dokuzunda (%14.5) ≥3 sıra artış, altısında (%9.7) <3 sıra azalma, birinde (%1.6) ≥3

sıra azalma saptandı (şekil 4). Sonuç olarak, fonksiyonel başarı oranı; postoperatif birinci ve üçüncü aylarda %33.9, altıncı ayda %14.5 saptandı (tablo 4).



Şekil 4: Enjeksiyon sonrası takiplerde DEİGK seyri

*Fonksiyonel başarı oranı

Tüm Hastalarda Santral Maküla Kalınlığı Seyri

Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama SMK enjeksiyon öncesi $628 \pm 266 \mu\text{m}$ idi. Enjeksiyon sonrası birinci ayda $324 \pm 186 \mu\text{m}$, üçüncü ayda $366 \pm 200 \mu\text{m}$, altıncı ayda $530 \pm 233 \mu\text{m}$ saptandı. Başlangıca göre birinci, üçüncü ve altıncı aylardaki SMK'daki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Enjeksiyon sonrası birinci ay ile üçüncü ay arasındaki fark $-41 \mu\text{m}$ ($p = 0.04$), birinci ay ile altıncı ay arasındaki fark $-206 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$), üçüncü ay ile altıncı ay arasındaki fark $-168 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$) saptandı (tablo 5). Enjeksiyon sonrası anatomik başarı ($\text{SMK} \leq 250 \mu\text{m}$) elde edilen gözlerin sayısı; birinci ayda 37 (%59.7), üçüncü ayda 30 (%48.4), altıncı ayda 12 (%19.4) saptandı (tablo 5).

Enjeksiyon sonrası anatomik ve fonksiyonel iyileşme oranları şekil 5'te gösterilmiştir.

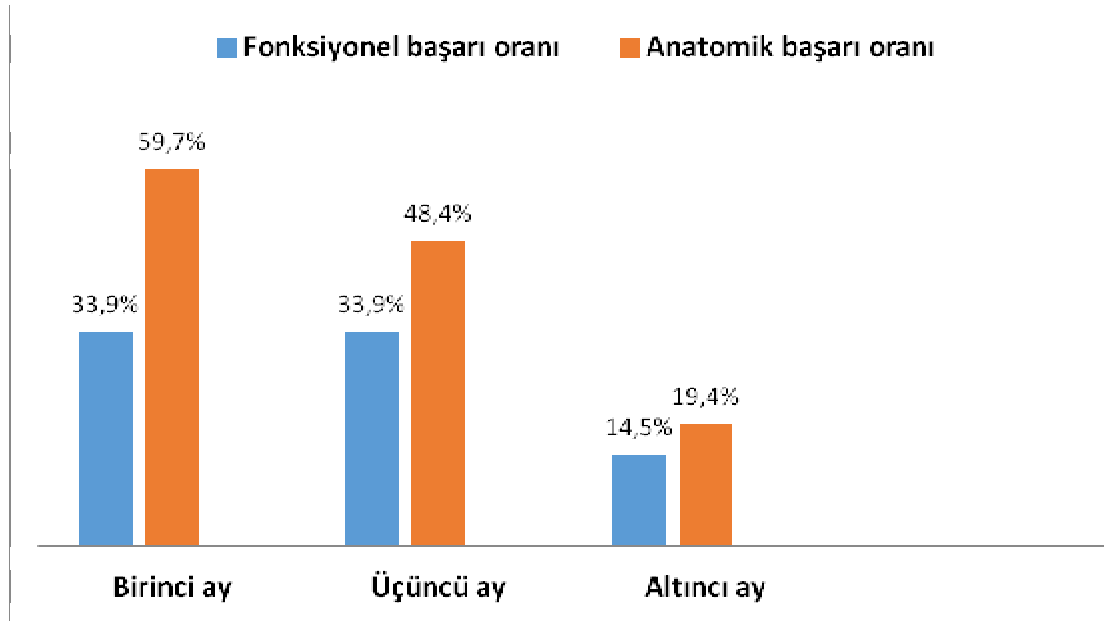
Tablo 5: Deksa­metazon implant en­jek­si­yonu son­ra­sı tak­ip dö­ne­min­de SMK de­ğiş­i­mi

	En­jek­si­yon ön­ce­si	En­jek­si­yon son­ra­sı 1. ay	En­jek­si­yon son­ra­sı 3. ay	En­jek­si­yon son­ra­sı 6.ay	p de­ğeri*
SMK (µm) (Ort±SS)	628±266	324±186	367±200	530±233	<0.001
SMK de­ğışim (µm)		304	263	95	<0.001
p de­ğeri**		<0.001	<0.001	<0.001	
Anatomik ba­şarı (sayı/oran)		37/59.7	30/48.4	12/19.4	

Ort:Ortalama, SS: Standart Sapma

*0, 1, 3, 6. aylardaki de­ğışim Friedman testi kullanılarak de­ğeri­len­diril­miş­ti­r.

** 0-1, 0-3, 0-6. aylar ara­sın­da­ki fark Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılarak de­ğeri­len­diril­miş­ti­r.



Şekil 5: En­jek­si­yon son­ra­sı anatomik ve fonksiyonel başarı oranları

SRVT ve RVDT’de Görme Keskinliği ve Santral Maküla Kalınlığı Seyri ve Kıyaslaması

SRVT’li gözlerde başlangıç DEİGK 1.15 ± 0.49 logMAR, başlangıç SMK 717 ± 320 µm; RVDT’lilerde DEİGK 0.75 ± 0.43 logMAR, SMK 558 ± 190 µm saptandı. Bu iki grup

kıyaslandığında RVDT'li gözlerin başlangıç görme keskinlikleri istatistiksel anlamlı yüksek, maküla kalınlıklarının istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu görüldü (tablo 6) (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.022$). Enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda DEİGK RVDT'lilerde istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.005$, $p<0.001$). SMK, enjeksiyon sonrası birinci ve altıncı aylarda RVDT'lilerde istatistiksel anlamlı daha düşükken, üçüncü ayda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tablo 6) (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.003$, $p=0.742$).

SRVT ve RVDT'li gözlerin enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası DEİGK ve SMK seyri şekil 6 ve şekil 7'de gösterilmiştir.

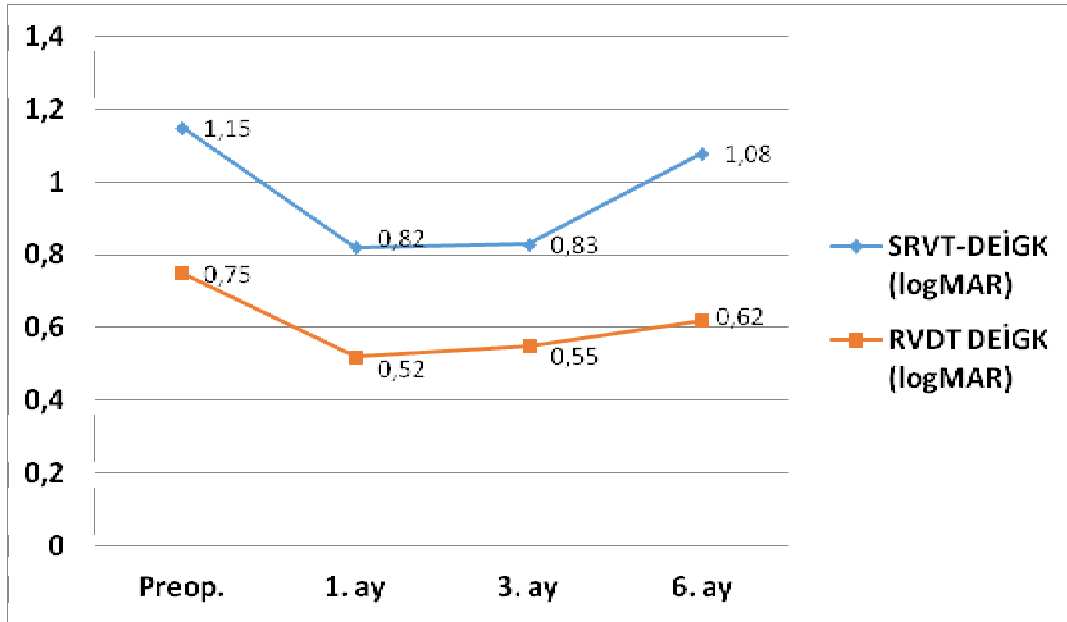
SRVT'lilerde enjeksiyon sonrası anatomik başarı ($SMK \leq 250 \mu m$) elde edilen gözlerin sayısı birinci ayda 11 (%42.3), üçüncü ayda 14 (%53.8), altıncı ayda dört (%15.4) saptandı. RVDT'lilerde ise birinci ayda 26 (%72.2), üçüncü ayda 16 (%44.4), altıncı ayda sekiz (%22.2) olarak saptandı.

Tablo 6: SRVT ve RVDT hastalarında enjeksiyon öncesi ve sonrası DEİGK ve SMK'ların kıyaslanması

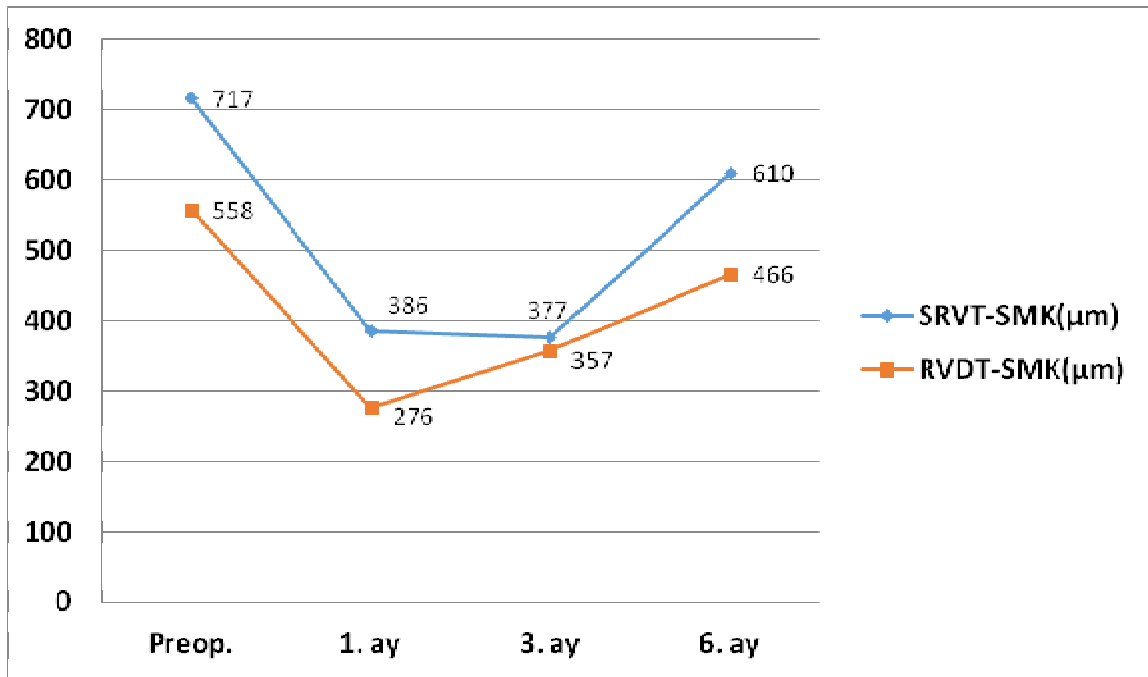
	SRVT	RVDT	p değeri*
DEİGK (logMAR) (Ort±SS)			
0. Ay	1.15±0.49	0.75±0.43	<0.001
1. Ay	0.82±0.50	0.52±0.35	0.004
3. Ay	0.83±0.50	0.55±0.37	0.005
6. Ay	1.08±0.52	0.62±0.37	<0.001
SMK (μm) (Ort±SS)			
0. Ay	717±320	558±190	0.022
1. Ay	386±233	276±123	0.003
3. Ay	377±207	357±196	0.742
6. Ay	610±236	466±212	0.003

Ort:Ortalama, SS: Standart Sapma

*Gruplar arası fark Man Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir.



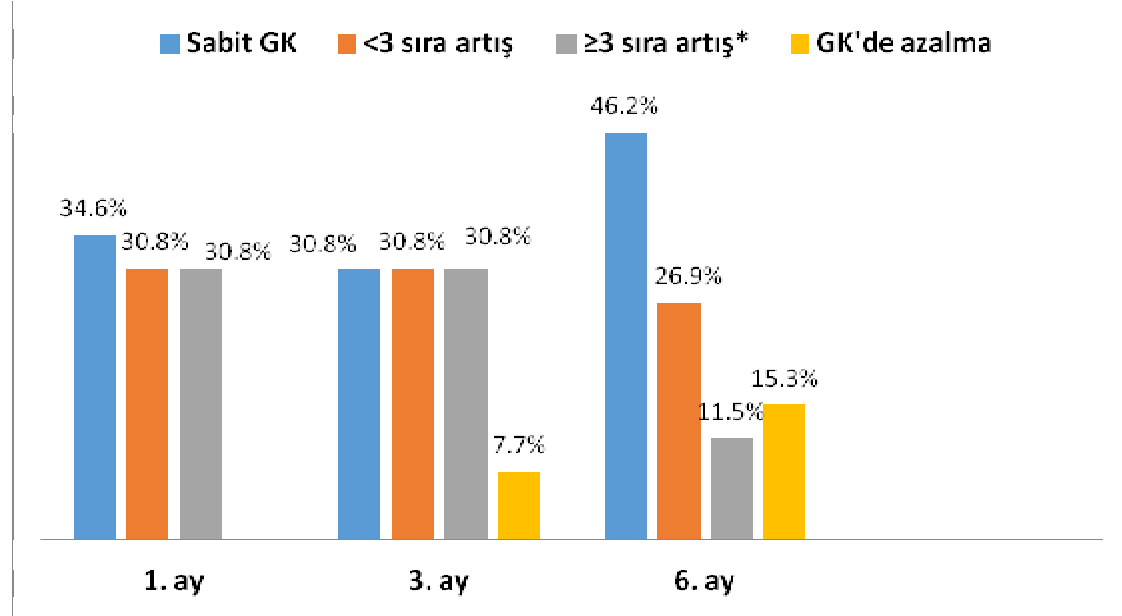
Şekil 6: SRVT ve RVDT hastalarında enjeksiyon sonrası DEİGK seyri



Şekil 7: SRVT ve RVDT hastalarında enjeksiyon sonrası SMK seyri

SRVT tanılı 26 gözüün dokuzunda (%34.6) enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası birinci ayda görme keskinliği sabit kalmış, dokuzunda (%30.8) <3 sıra artış, sekizinde (%30.8) ≥3 sıra artış saptandı. Üçüncü ayda hastaların sekizinde (%30.8) görme keskinliği sabit kalmış, sekizinde (%30.8) <3 sıra artış, sekizinde (%30.8) ≥3 sıra artış, ikisinde (%7.7)

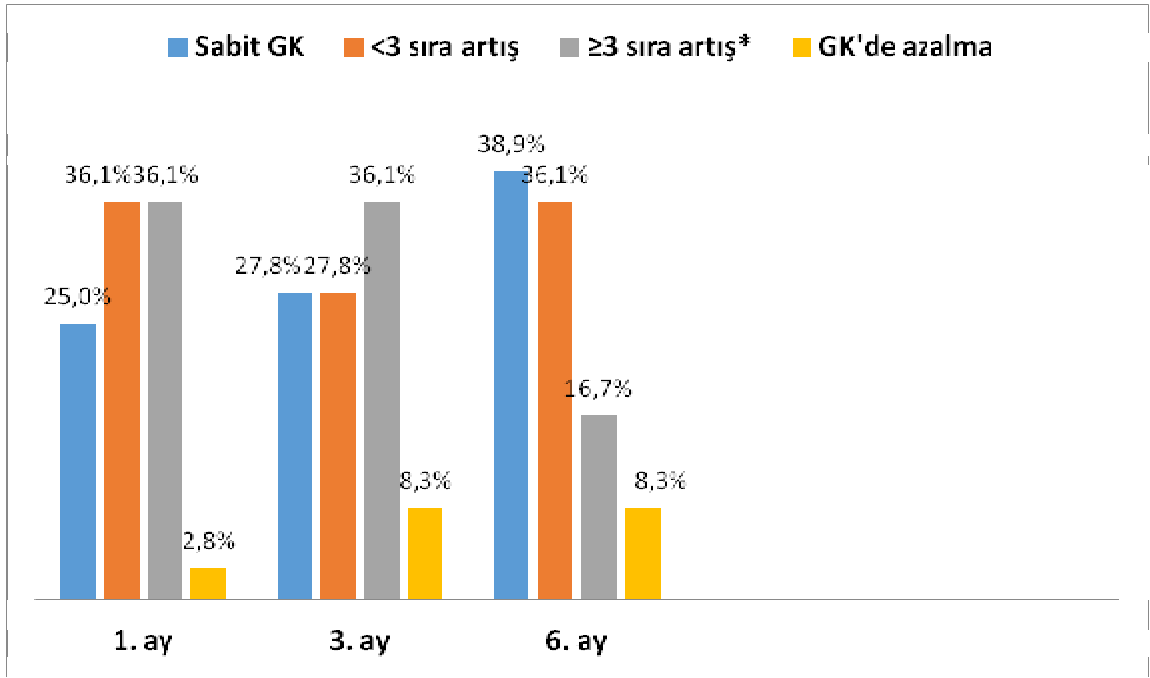
<3 sıra azalma saptandı. Altıncı ayda 12 hastada (%46.2) görme keskinliği sabit kalmış, yedisinde (%26.9) <3 sıra artış, üçünde (%11.5) ≥ 3 sıra artış, üçünde (%11.5) <3 sıra azalma, birinde (%3.8) ≥ 3 sıra azalma saptandı (şekil 8). Sonuç olarak SRVT hastalarında birinci ve üçüncü aylarda %30.8, altıncı ayda %11.5 oranında fonksiyonel başarı elde edildi.



Şekil 8: SRVT'li gözlerde enjeksiyon sonrası takip döneminde DEİGK seyri

*Fonksiyonel başarı

RVDT tanılı 36 gözün dokuzunda (%25) başlangıca göre enjeksiyon sonrası birinci ayda görme keskinliği sabit kalmış, 13'ünde (%36.1) <3 sıra artış, 13'ünde (%36.1) ≥ 3 sıra artış, birinde (%2.8) <3 sıra azalma saptandı. Üçüncü ayda enjeksiyon öncesine göre hastaların 10'unda (%27.8) görme keskinliği sabit kalmış, 10'unda (%27.8) <3 sıra artış, 13'ünde (%36.1) ≥ 3 sıra artış, üçünde (%8.3) <3 sıra azalma saptandı. Altıncı ayda enjeksiyon öncesine göre 14 hastada (%38.9) görme keskinliği sabit kalmış, 13'ünde (%36.1) <3 sıra artış, altısında (%16.7) ≥ 3 sıra artış, üçünde (%8.3) <3 sıra azalma saptanmıştır. Hiçbir hastada ≥ 3 sıra harf kaybı saptanmadı (şekil 9). Sonuç olarak RVDT hastalarında birinci ve üçüncü aylarda %36.1, altıncı ayda %16.7 oranında fonksiyonel başarı elde edildi.



Şekil 9: RVDT'li gözlerde enjeksiyon sonrası takiplerde DEİGK seyri

**Fonksiyonel başarı*

SRVT Hastalarında Görme Keskinliği ve Santral Maküla Kalınlığı Seyri

SRVT'li gözlerde enjeksiyon öncesi ortalama DEİGK 1.15 ± 0.49 logMAR idi. Enjeksiyon sonrası birinci ayda 0.82 ± 0.50 logMAR, üçüncü ayda 0.83 ± 0.50 logMAR, altıncı ayda 1.08 ± 0.52 logMAR saptandı (tablo 7). Enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda görme keskinliğinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası elde edilen görme keskinliği artışı birinci ayda 0.30 logMAR ($p < 0.001$), üçüncü ayda 0.29 logMAR ($p < 0.001$), altıncı ayda 0.04 logMAR ($p = 0.535$) saptandı. Enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylar arasında görme keskinliğindeki fark -0.01 logMAR saptanmış olup; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.710$). Görme keskinliğindeki fark enjeksiyon sonrası birinci ve altıncı aylar arasında -0.25 logMAR, üçüncü ve altıncı aylar arasında -0.24 logMAR olup istatistiksel anlamlı fark saptandı (tablo 7) ($p < 0.001$).

Tablo 7: SRVT’li gözlerde enjeksiyon sonrası DEİGK değişimi

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 6.ay	p değeri*
DEİGK (logMAR) (Ort±SS)	1.15±0.49	0.82±0.50	0.83±0.50	1.08±0.52	<0.001
DEİGK değişim (logMAR)		0.30	0.29	0.04	<0.001
p değeri**		<0.001	<0.001	0.535	

Ort:Ortalama, SS: Standart Sapma

*0, 1, 3, 6. aylardaki değişim tekrarlı ölçümler testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

** 0-1, 0-3, 0-6. aylar arasındaki fark bağımlı örneklem t testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

SRVT’li gözlerde enjeksiyon öncesi ortalama SMK 717±320 µm, enjeksiyon sonrası birinci ayda 386±233 µm, üçüncü ayda 377±207 µm, altıncı ayda 610±236 µm saptandı. Enjeksiyon öncesine göre birinci, üçüncü ve altıncı aylardaki SMK’daki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası birinci ayda SMK’da ortalama 334 µm ($p<0.001$), üçüncü ayda 343 µm ($p<0.001$), altıncı ayda 111 µm ($p=0.065$) azalma olduğu görüldü. Enjeksiyon sonrası birinci ay ile üçüncü ay arasındaki fark 9 µm ($p=0.794$), birinci ay ile altıncı ay arasındaki fark -223 µm ($p<0.001$), üçüncü ay ile altıncı ay arasındaki fark -232 µm ($p<0.001$) saptandı (tablo 8).

Tablo 8: SRVT’li gözlerde enjeksiyon sonrası SMK değişimi

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 6.ay	p değeri*
SMK (µm) (Ort±SS)	717±320	386±233	377±207	610±236	<0.001
SMK değişim (µm)		334	343	111	<0.001
p değeri**		<0.001	<0.001	0.065	

Ort:Ortalama, SS: Standart Sapma

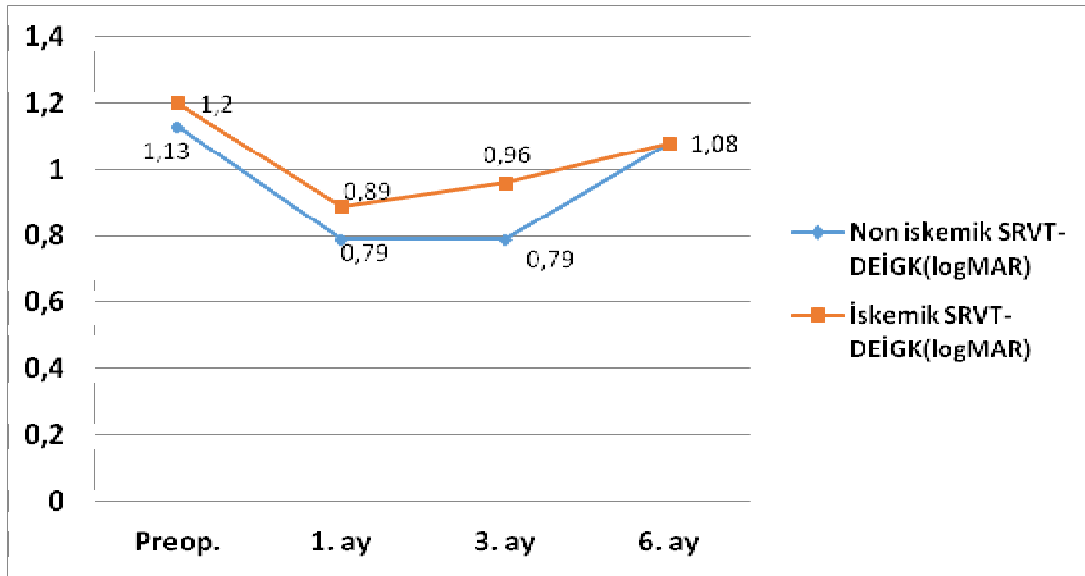
*0, 1, 3, 6. aylardaki değişim Friedman testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

** 0-1, 0-3, 0-6. aylar arasındaki fark Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılarak değerlendirilmiştir.

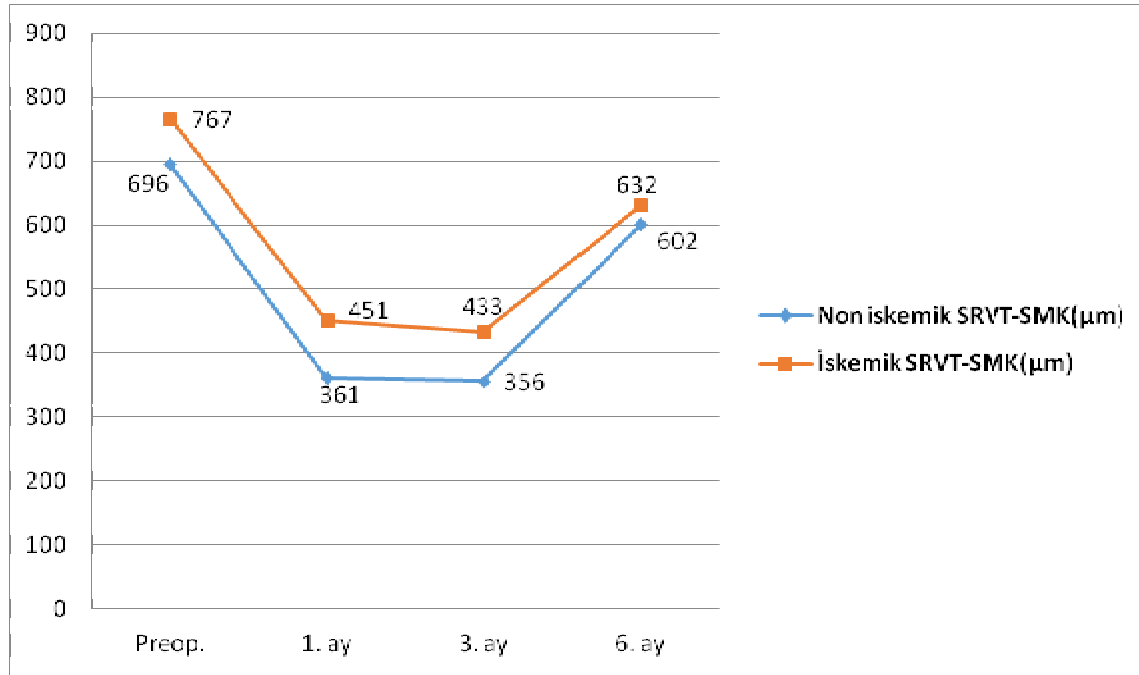
SRVT Alt Gruplarında Görme Keskinliği ve Santral Maküla Kalınlığı Seyri

İskemik SRVT'li gözlerde enjeksiyon öncesi ortalama DEİGK 1.20 ± 0.55 logMAR, ortalama SMK 767 ± 424 μ m; iskemik olmayan tip SRVT'lilerde ortalama DEİGK 1.13 ± 0.47 logMAR, ortalama SMK 696 ± 271 μ m idi. İki grup arasında başlangıç DEİGK ile SMK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.87$, $p=0.96$). Enjeksiyon öncesi ve sonrası tüm kontrollerde iskemik olmayan SRVT'de görme keskinliği daha yüksek ve SMK daha düşükken istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tablo 9). İskemik olmayan tip SRVT'li gözlerde başlangıca göre, enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylarda DEİGK'da istatistiksel anlamlı artış saptanmışken ($p<0.001$, $p=0.001$), iskemik tip SRVT'de sadece birinci ayda istatistiksel anlamlı artış saptandı ($p=0.042$, $p=0.068$). Her iki grupta başlangıca göre enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylarda SMK'da istatistiksel anlamlı azalma saptanmışken, altıncı ayda anlamlı azalma saptanmadı ($p<0.001$). İskemik tip SRVT'de başlangıca göre üçüncü ayda SMK'da istatistiksel anlamlı düşme ($p=0.028$) olmasına rağmen DEİGK'da istatistiksel anlamlı artma saptanmadı ($p=0.068$).

SRVT alt gruplarının enjeksiyon öncesi ve sonrası DEİGK ve SMK seyri şekil 10 ve şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 10: İskemik olmayan ve iskemik tip SRVT'li hastalarda enjeksiyon sonrası DEİGK seyri



Şekil 11: İskemik olmayan ve iskemik tip SRVT’de enjeksiyon sonrası SMK seyri

Tablo 9: İskemik ve iskemik olmayan tip SRVT’li gözlerde enjeksiyon sonrası DEİGK, SMK seyri ve kıyaslaması

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 6.ay	p değeri*
DEİGK (logMAR)					
İskemik SRVT	1.20±0.55	0.89±0.58	0.96±0.59	1.08±0.52	0.014
Non iskemik SRVT	1.13±0.47	0.79±0.48	0.79±0.47	1.08±0.52	<0.001
p değeri**	0.873	0.656	0.346	0.939	
SMK (μm)					
İskemik SRVT	767±424	451±325	433±226	632±243	0.003
Non iskemik SRVT	696±271	361±187	356±199	602±237	<0.001
p değeri**	0.965	0.770	0.301	0.914	

*0, 1, 3, 6. aylardaki değişim Friedman testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

**İskemik ve non iskemik SRVT arasındaki fark Man Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

RVDT Hastalarında Görme Keskinliği ve Santral Maküla Kalınlığı Seyri

RVDT’li gözlerde enjeksiyon öncesi ortalama DEİGK 0.75±0.43 logMAR idi. Enjeksiyon sonrası birinci ayda 0.52±0.35 logMAR, üçüncü ayda 0.55±0.37 logMAR, altıncı ayda 0.62±0.37 logMAR saptandı. Başlangıca göre enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve

altıncı aylarda görme keskinliğinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Başlangıca göre enjeksiyon sonrası elde edilen görme keskinliği artışı birinci ayda 0.23 logMAR ($p<0.001$), üçüncü ayda 0.20 logMAR ($p<0.001$), altıncı ayda 0.13 logMAR ($p=0.002$) saptandı (tablo 10). Birinci ve üçüncü aylar arasında görme keskinliğindeki fark -0.02 logMAR ($p=0.158$), birinci ve altıncı aylar arasında -0.09 logMAR ($p=0.002$), üçüncü ve altıncı aylar arasında -0.06 logMAR ($p=0.009$) saptandı.

Tablo 10: RVDT’li gözlerde enjeksiyon sonrası DEİGK değişimi

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 6.ay	p değeri*
DEİGK (logMAR) (Ort±SS)	0.75±0.43	0.52±0.35	0.55±0.37	0.62±0.37	<0.001
DEİGK değişim (logMAR)		0.23	0.20	0.13	<0.001
p değeri**		<0.001	<0.001	0.002	

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

*0, 1, 3, 6. aylardaki değişim Friedman testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

** 0-1, 0-3, 0-6. aylar arasındaki fark Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılarak değerlendirilmiştir.

RVDT’li gözlerde enjeksiyon öncesi ortalama SMK 558±190 µm, enjeksiyon sonrası birinci ayda 276±123 µm, üçüncü ayda 357±196 µm, altıncı ayda 466±212 µm saptandı. Başlangıca göre birinci, üçüncü ve altıncı aylardaki SMK’daki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Başlangıca göre enjeksiyon sonrası birinci ayda SMK’da ortalama 281 µm, üçüncü ayda 201 µm, altıncı ayda 83 µm azalma olduğu saptandı (tümü için ayrı ayrı $p<0.001$). Enjeksiyon sonrası 1. ay ile 3. ay arasındaki fark -80 µm, birinci ay ile altıncı ay arasındaki fark -192 µm, üçüncü ay ile altıncı ay arasındaki fark -117 µm saptandı (tablo 11) (tümü için ayrı ayrı $p<0.001$).

Tablo 11: RVDT’li gözlerde enjeksiyon sonrası SMK değişimi

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 6.ay	p değeri*
SMK (μm) (Ort $\pm$ SS)	558 $\pm$ 190	276 $\pm$ 123	357 $\pm$ 196	466 $\pm$ 212	<0.001
SMK değişim (μm)		281	201	83	<0.001
p değeri**		<0.001	<0.001	<0.001	

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

*0, 1, 3, 6. aylardaki değişim Friedman testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

** 0-1, 0-3, 0-6. aylar arasındaki fark Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılarak değerlendirilmiştir.

RVDT Alt Gruplarında Görme Keskinliği ve Santral Maküla Kalınlığı Seyri

Enjeksiyon öncesi ortalama DEİGK üst temporal RVT’li gözlerde 0.78 $\pm$ 0.47 logMAR, alt temporal RVDT’lilerde 0.78 $\pm$ 0.33 logMAR, maküler RVT’lilerde 0.64 $\pm$ 0.39 logMAR; ortalama SMK üst temporal RVT’lilerde 559 $\pm$ 209 μm , alt temporal RVT’lilerde 609 $\pm$ 180 μm , maküler RVT’lilerde 505 $\pm$ 123 μm idi.. Gruplar arasında başlangıç DEİGK ve SMK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.482, p=0.490). Enjeksiyon öncesi ve sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda DEİGK ve SMK açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tablo 12). Üst temporal, alt temporal ve maküler RVT’li gözlerde başlangıca göre enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda görülen DEİGK ve SMK değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (tablo 12) (DEİGK için sırasıyla p<0.001, p=0.005, p=0.037; SMK için sırasıyla p<0.001, p=0.001, p<0.001).

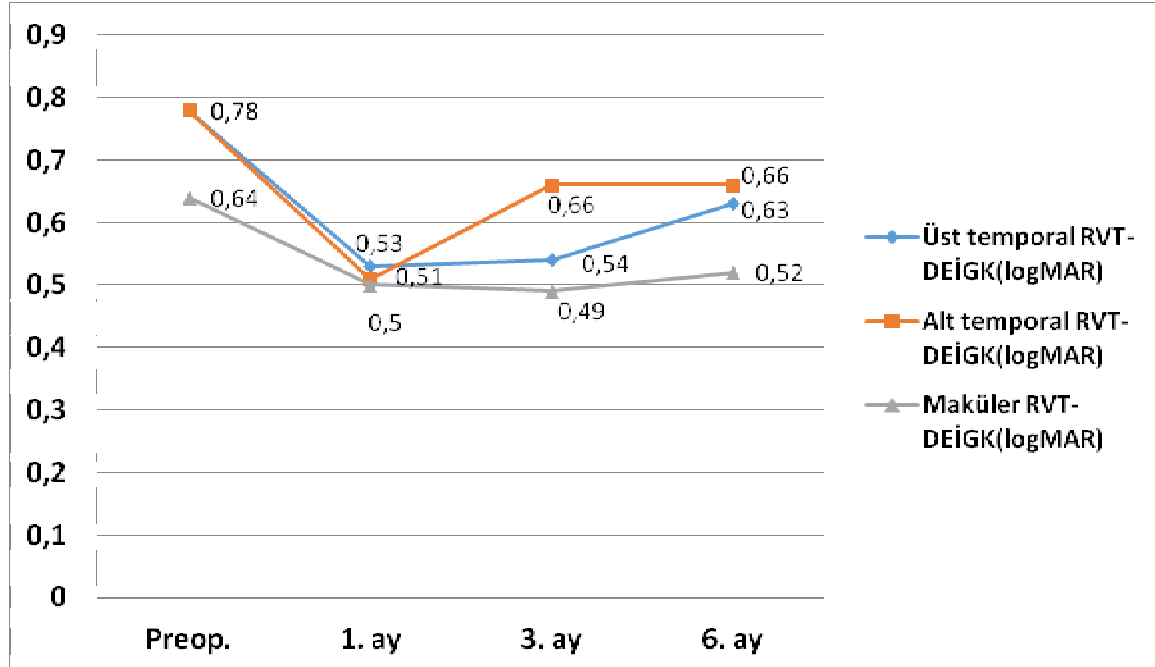
RVDT alt gruplarının enjeksiyon öncesi ve sonrası DEİGK ve SMK seyirleri şekil 12 ve şekil 13’te gösterilmiştir.

Tablo 12: Üst temporal, alt temporal ve maküler RVT’de enjeksiyon sonrası DEİGK, SMK seyri ve kıyaslaması

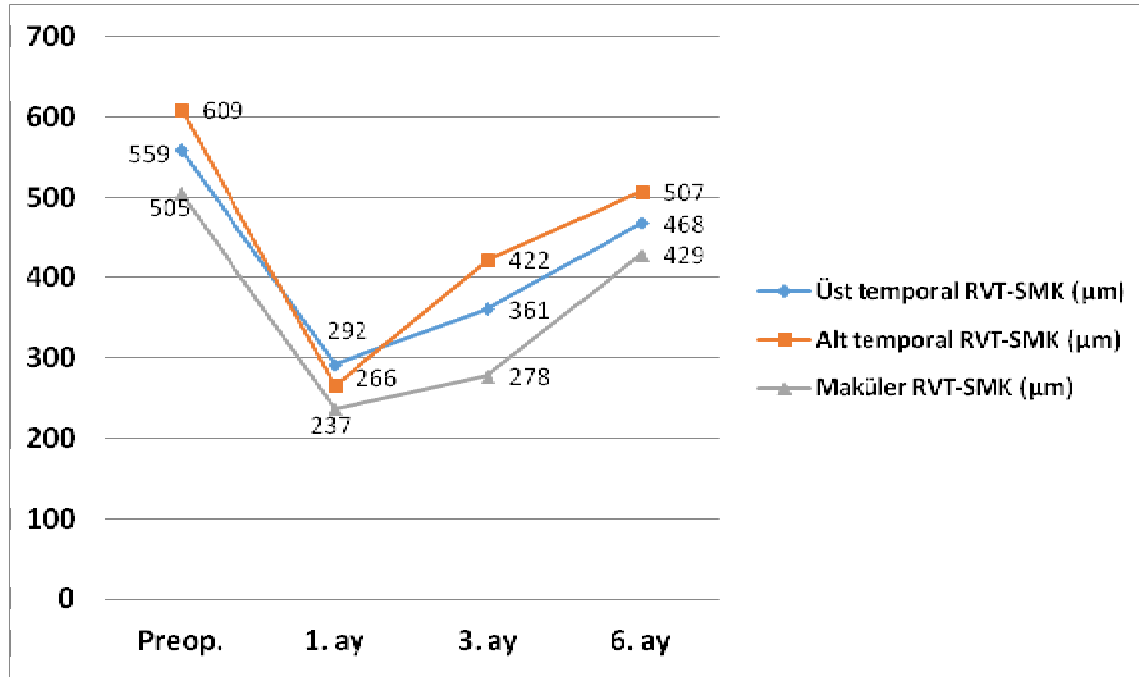
	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. Ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 6.ay	p değeri*
DEİGK (logMAR)					
Üst temporal RVT	0.78±0.47	0.53±0.37	0.54±0.37	0.63±0.36	<0.001
Alt temporal RVT	0.78±0.33	0.51±0.24	0.66±0.37	0.66±0.34	0.005
Maküler RVT	0.64±0.39	0.50±0.40	0.49±0.42	0.52±0.43	0.037
p değeri**	0.482	0.872	0.479	0.431	
SMK (µm)					
Üst temporal RVT	559±209	292±143	361±218	468±226	0.001
Alt temporal RVT	609±180	266±93	422±154	507±221	0.001
Maküler RVT	505±123	237±64	278±141	429±170	<0.001
p değeri**	0.490	0.702	0.124	0.697	

*0, 1, 3, 6. aylardaki değişim Friedman testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Gruplar arası fark Kruskal Wallis Test kullanılarak değerlendirilmiştir.



Şekil 12: Üst temporal, alt temporal ve maküler RVT’de enjeksiyon sonrası DEİGK seyri



Şekil 13: Üst temporal, alt temporal ve maküler RVT’de enjeksiyon sonrası SMK seyri

RVDt hastaları majör (üst temporal, alt temporal RVT) ve maküler RVT olarak iki gruba ayrılıp enjeksiyona verdikleri cevaplar kıyaslandığında da DEİGK ve SMK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (birinci, üçüncü ve altıncı aylar; DEİGK için sırasıyla $p=0.907$, $p=0.938$, $p=0.538$; SMK için $p=0.725$, $p=0.287$, $p=0.617$).

OKT’de Saptanan İntraretinal Kist Çapına Göre Görme Keskinliği ve Santral Maküla Kalınlığı Seyri

Hasta gözler OKT’de saptanan aksiyel intraretinal kist çapına göre üç gruba ayrıldı ve kist çapının prognoza etkisi araştırıldı. Kist çapı <300 µm arasında olanlar grup 1, $300-600$ µm arasında olanlar grup 2, >600 µm olanlar grup 3’e dahil edildi. Grup 1’de 18 göz, grup 2’de 33 göz, grup 3’te 11 göz mevcuttur. Başlangıç ortalama DEİGK grup 1’deki gözlerde 0.89 ± 0.44 logMAR, grup 2’dekilerde 0.86 ± 0.42 logMAR, grup 3’tekilerde 1.45 ± 0.61 logMAR saptandı. Başlangıç ortalama SMK grup 1’dekilerde 496 ± 259 µm, grup 2’dekilerde 631 ± 226 µm, grup 3’tekilerde 953 ± 335 µm saptandı. Grup 1 ve 2’deki hastalar arasında başlangıç DEİGK açısından istatistiksel anlamlı fark yokken; grup 1 ve 3 ile grup 2 ve 3 arasında DEİGK ve SMK açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (tablo 13) (sırasıyla DEİGK için $p=0.719$, $p=0.019$, $p=0.006$; SMK için $p=0.005$, $p<0.001$, $p=0.001$). Enjeksiyon

sonrası birinci ve üçüncü aylarda grup 1-grup 2, grup 1-grup 3 ve grup 2-grup 3 arasında SMK açısından istatistiksel anlamlı fark yokken; DEİGK açısından grup 1-grup 2 arasında anlamlı fark saptanmamış, grup 1-grup 3 ile grup 2-grup 3 arasında ise istatistiksel anlamlı fark saptandı (tablo 13) (sırasıyla SMK birinci ay için $p=0.511$, $p=0.857$, $p=0.636$, üçüncü ay için $p=0.903$, $p=0.910$, $p=0.945$; DEİGK birinci ay için $p=0.489$, $p=0.011$, $p=0.033$, üçüncü ay için $p=0.516$, $p=0.022$, $p=0.048$). Grup 1 ve grup 2 arasında altıncı ayda da DEİGK ve SMK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.855$, $p=0.438$). Grup 1 ve grup 3 arasında altıncı ayda DEİGK ve SMK açısından anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.047$, $p=0.048$). Her üç grupta da enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda görülen DEİGK ve SMK değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (tablo 14) (tümü için $p<0.001$). Grup 1'deki 18 gözün birinci ayda dokuzunda (%50), üçüncü ayda altısında (%33.3), altıncı ayda ikisinde (%11.1) ≥ 3 sıra harf artışı saptandı. Grup 2'deki 32 gözün birinci ayda 10'unda (%31.3), üçüncü ayda 13'ünde (%40.6), altıncı ayda altısında (%18.8) ≥ 3 sıra harf artışı saptandı. Grup 3'teki 11 gözün birinde (%9.1) birinci, üçüncü ve altıncı aylarda ≥ 3 sıra harf artışı saptandı. Grup 3'teki gözlerde enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylarda beş gözde (%45.5) $SMK \leq 250 \mu m$ saptandı. Bu gözlerde anatomik başarı sağlansa da fonksiyonel başarı sağlanamamaktadır.

Tablo 13: Kist çapına göre enjeksiyon öncesi ve sonrası gruplar arasındaki farkın analizi

		Başlangıç	1. ay	3. ay	6. ay
Grup 2-Grup 1	DEİGK farkı (logMAR)	-0.03	0.11	0.11	-0.03
	p değeri*	0.719	0.489	0.516	0.855
	SMK farkı (μm)	135	-14	26	40
	p değeri*	0.005	0.511	0.903	0.438
Grup 3- Grup 1	DEİGK farkı (logMAR)	0.56	0.52	0.49	0.42
	p değeri*	0.019	0.011	0.022	0.047
	SMK farkı (μm)	457	85	43	225
	p değeri*	<0.001	0.857	0.910	0.048
Grup 3- Grup 2	DEİGK farkı (logMAR)	0.59	0.41	0.37	0.46
	p değeri*	0.006	0.033	0.048	0.026
	SMK farkı (μm)	321	99	17	185
	p değeri*	0.001	0.636	0.945	0.076

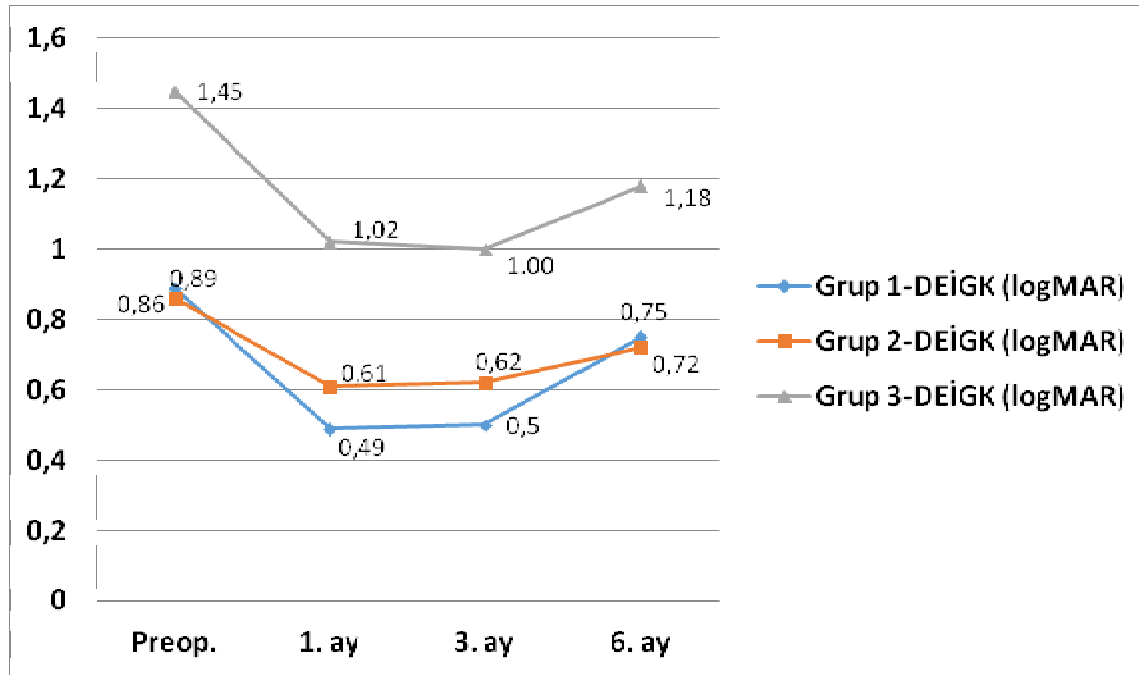
*Gruplar arası fark analizi Man Whitney U testi ile yapılmıştır.

Tablo 14: Kist çapına göre enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası DEİGK ve SMK seyri

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. Ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 6.ay	p değeri*
DEİGK (logMAR)					
Grup 1	0.89±0.44	0.49±0.34	0.50±0.36	0.75±0.51	<0.001
Grup 2	0.86±0.42	0.61±0.43	0.62±0.44	0.72±0.42	<0.001
Grup 3	1.45±0.61	1.02±0.53	1.00±0.52	1.18±0.60	<0.001
SMK (µm)					
Grup 1	496±259	325±148	348±153	473±256	<0.001
Grup 2	631±226	310±205	374±231	513±229	<0.001
Grup 3	953±335	410±294	391±266	699±299	<0.001

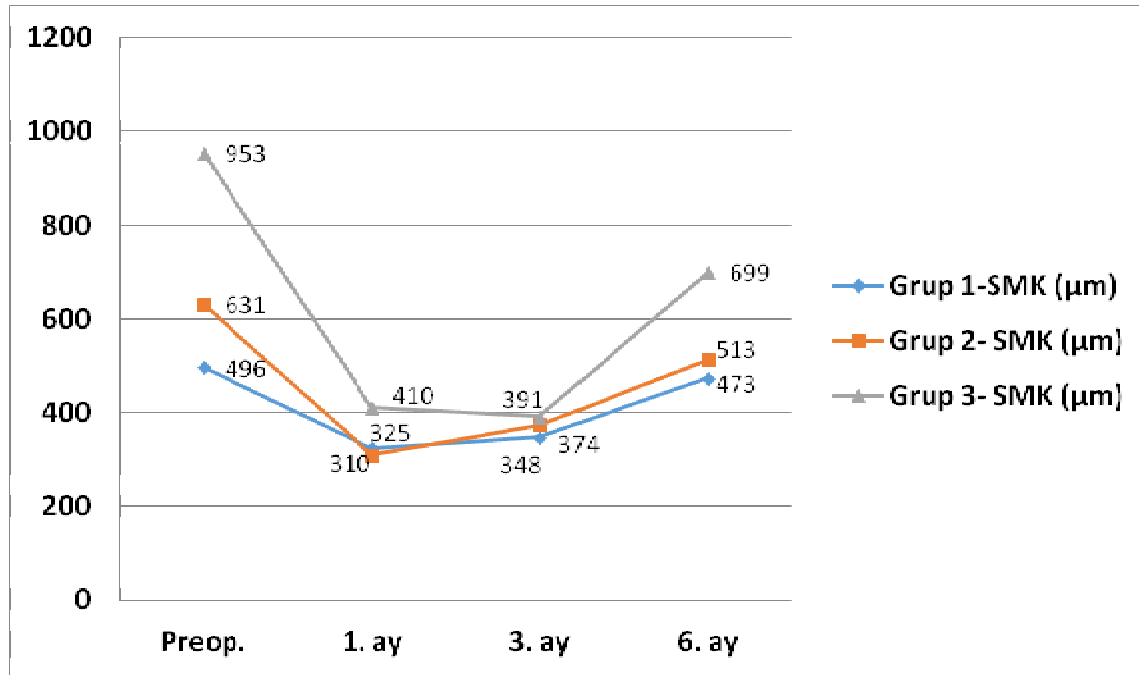
*0, 1, 3, 6. aylardaki değişim Friedman testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Üç grubun enjeksiyon öncesi ve sonrası DEİGK ve SMK seyirleri şekil 14 ve şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 14: Kist çapına göre ayrılan üç grupta DEİGK seyri

(Grup 1: <300 µm, Grup 2: 300-600 µm, Grup 3: >600 µm)



Şekil 15: Kist çapına göre ayrılan üç grupta enjeksiyon sonrası SMK seyri

(Grup 1: <300 µm, Grup 2: 300-600 µm, Grup 3: >600 µm)

Makülada Seröz Retina Dekolmanı (SRD) Varlığına Göre Görme Keskinliği Seyri

Enjeksiyon öncesi OKT’de 63 gözün 30’unda (%47.6) makülada SRD saptanmıştır. SRD olan gözlerde başlangıç ortalama DEİGK 0.88 ± 0.43 logMAR, enjeksiyon sonrası birinci ay 0.51 ± 0.36 logMAR, üçüncü ay 0.55 ± 0.45 logMAR, altıncı ay 0.70 ± 0.50 logMAR idi. Başlangıç ortalama SMK 688 ± 330 µm, enjeksiyon sonrası birinci ay 321 ± 220 µm, üçüncü ay 393 ± 225 µm, altıncı ay 581 ± 270 µm saptandı. SRD olmayan gözlerde başlangıç ortalama DEİGK 1.05 ± 0.56 logMAR, enjeksiyon sonrası birinci ay 0.77 ± 0.50 logMAR, üçüncü ay 0.73 ± 0.46 logMAR, altıncı ay 0.90 ± 0.49 logMAR idi. Başlangıç ortalama SMK 614 ± 256 µm, enjeksiyon sonrası birinci ay 341 ± 198 µm, üçüncü ay 348 ± 203 µm, altıncı ay 494 ± 243 µm saptandı. Her iki grupta da enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda gözlenen DEİGK ve SMK değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). İki grup arasında birinci aydaki DEİGK dışında, DEİGK ve SMK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tablo 15). SRD olan gözlerde enjeksiyon sonrası birinci ayda 13’ünde (%43.3), üçüncü ayda 15’inde (%50), altıncı ayda sekizinde (%26.7) ≥ 3 sıra harf artışı saptandı. SRD olmayan gözlerde enjeksiyon sonrası birinci ayda sekizinde (%25),

üçüncü ayda sekizinde (%25), altıncı ayda altısında (%18.8) ≥ 3 sıra harf artışı saptandı. Her iki grupta üç gözde üçüncü ve altıncı aylarda harf kaybı gözlemlendi.

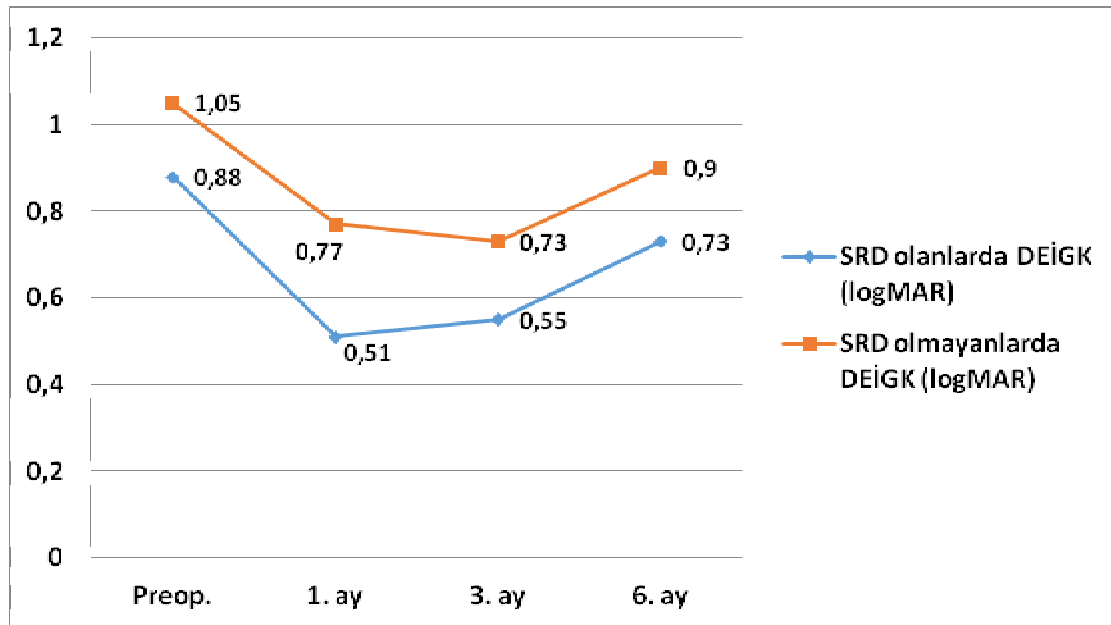
Tablo 15: SRD olan ve olmayan gözlerde enjeksiyon sonrası DEİGK ve SMK seyri

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. Ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 6.ay	p değeri*
DEİGK (logMAR)					
SRD +	0.88±0.43	0.51±0.36	0.55±0.45	0.70±0.50	<0.001
SRD -	1.05±0.56	0.77±0.50	0.73±0.46	0.90±0.49	<0.001
p değeri**	0.212	0.033	0.117	0.095	
SMK (µm)					
SRD +	688±330	321±220	393±225	581±270	<0.001
SRD -	614±256	341±198	348±203	494±243	<0.001
p değeri**	0.386	0.871	0.512	0.224	

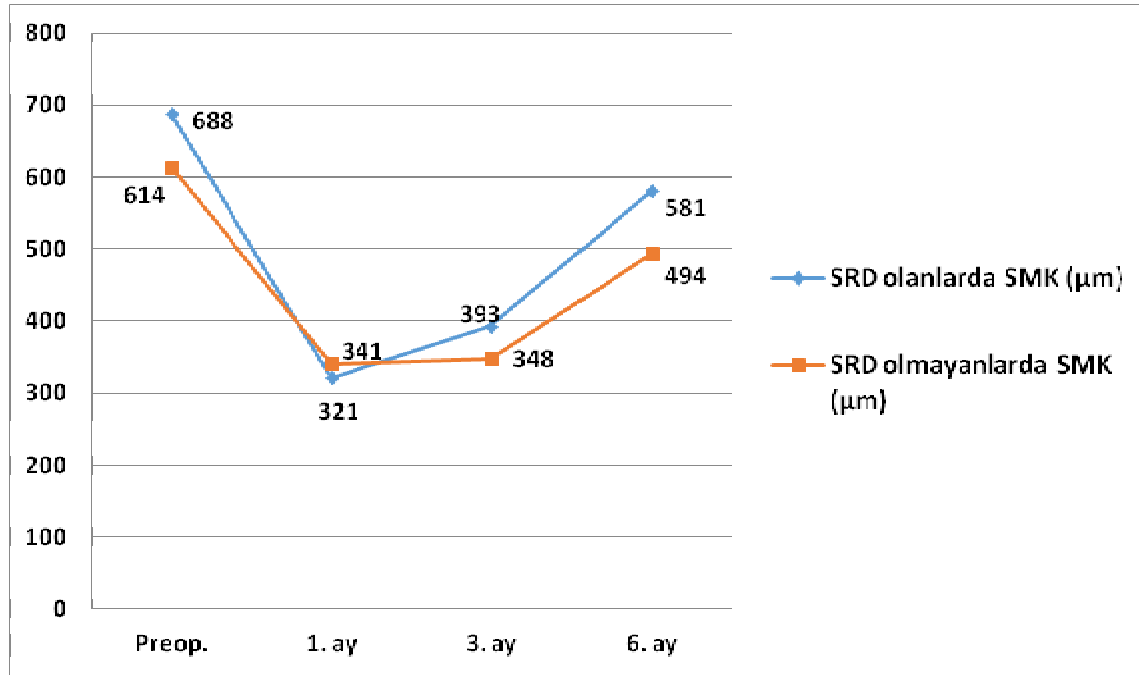
*0, 1, 3, 6. aylardaki değişim Friedman testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

**SRD olan ve olmayanlar arasındaki fark Man Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

SRD olan ve olmayan gözlerin enjeksiyon öncesi ve sonrası DEİGK ve SMK seyirleri şekil 16 ve şekil 17’de gösterilmiştir.



Şekil 16: SRD olan ve olmayan gözlerde enjeksiyon sonrası DEİGK seyri



Şekil 17: SRD olan ve olmayan gözlerde enjeksiyon sonrası SMK seyri

ISOS Bandı ve RPE Değişiklikleri ile ERM Varlığında Görme Keskinliği Seyri

Enjeksiyon öncesi OKT’de 63 gözün sekizinde (%12.69) ISOS bandı bütünlüğü bozuktur. ISOS bandı bütünlüğü bozuk olan gözlerin ortalama başlangıç DEİGK’sı 1.27 ± 0.49 logMAR iken; enjeksiyon sonrası birinci ay 1.01 ± 0.34 logMAR, üçüncü ay 0.97 ± 0.27 logMAR, altıncı ay 1.00 ± 0.24 logMAR saptandı. Hastaların dördünde (%50) birinci, üçüncü ve altıncı aylarda harf kazancı saptanmadı. Enjeksiyon sonrası birinci ayda dört hastada (%50) anatomik başarı elde edilebilirken; hiçbir hastanın takibinde fonksiyonel başarı elde edilemedi.

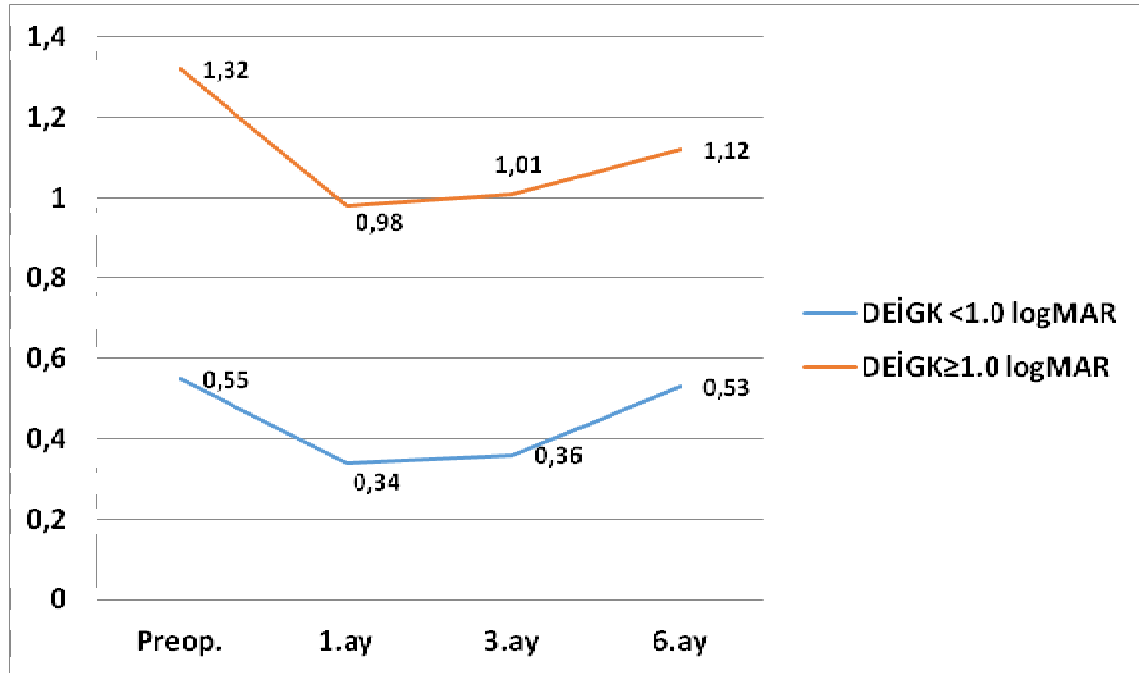
Enjeksiyon öncesi OKT’de 63 gözün altısında (%9.52) RPE atrofisi saptanmıştır. RPE atrofisi olan gözlerin ortalama başlangıç DEİGK’sı 1.20 ± 0.47 logMAR iken; enjeksiyon sonrası birinci ay 1.10 ± 0.35 logMAR, üçüncü ay 1.02 ± 0.29 logMAR, altıncı ay 1.02 ± 0.28 logMAR saptandı. Hastaların dördünde (%66.7) birinci, üçüncü ve altıncı aylarda harf kazancı saptanmadı. Enjeksiyon sonrası birinci ayda iki hastada (%33.3) anatomik başarı elde edilebilirken; hiçbir hastada fonksiyonel başarı elde edilemedi.

Enjeksiyon öncesi OKT’de 63 gözün sekizinde (%12.69) ERM mevcuttu. ERM saptanan gözlerin ortalama başlangıç DEİGK’sı 1.01 ± 0.43 iken; enjeksiyon sonrası birinci ay 0.95 ± 0.48 logMAR, üçüncü ay 0.94 ± 0.47 logMAR, altıncı ay 1.05 ± 0.39 logMAR saptandı. Hastaların altısında (%75) birinci, üçüncü ve altıncı aylarda harf kazancı saptanmadı.

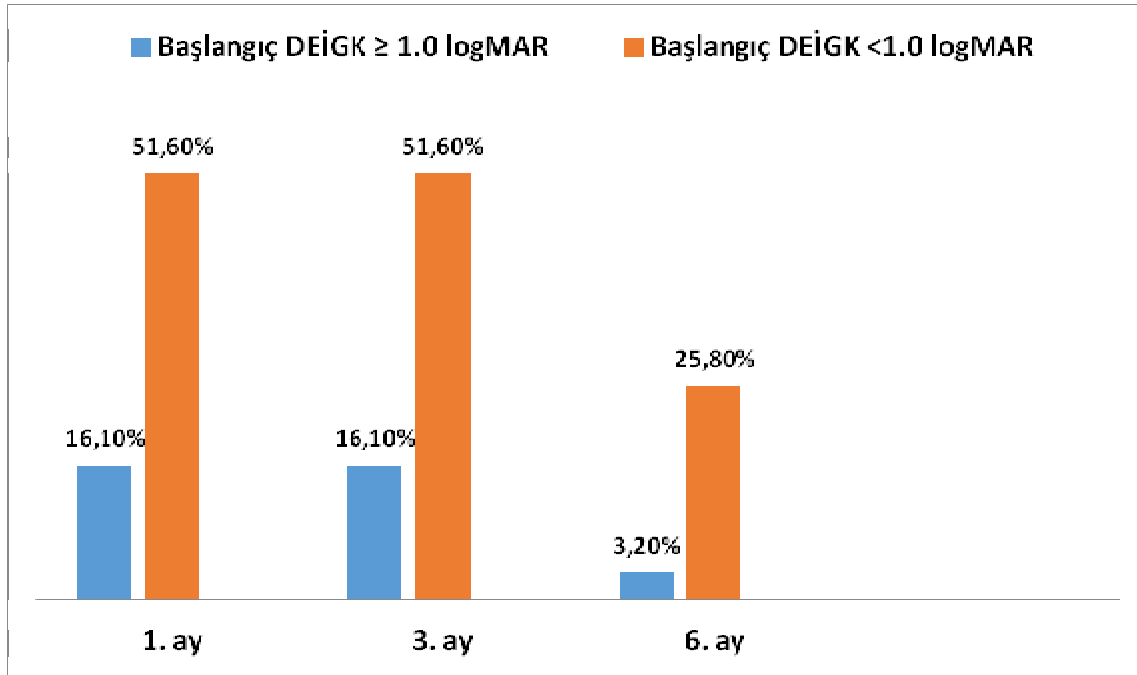
Enjeksiyon sonrası birinci ayda dört hastada (%50) anatomik başarı elde edilebilirken; hiçbir hastada fonksiyonel başarı elde edilemedi.

Başlangıç Görme Keskinliğine Göre Görme Keskinliği Seyri

Enjeksiyon öncesi görme keskinliğine göre hastalar <1.0 logMAR (n=31) ve ≥ 1.0 logMAR (n=31) olarak ikiye bölünüp başlangıç DEİGK'sının görme prognozuna etkisi araştırılmıştır. Başlangıç DEİGK'sı <1.0 logMAR olanlarda ortalama DEİGK 0.55 ± 0.19 logMAR, ≥ 1.0 logMAR olanlarda ise 1.32 ± 0.40 logMAR saptandı. Enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylarda her iki grupta elde edilen görme keskinliği artışı istatistiksel anlamlı saptandı ($p < 0.001$). Enjeksiyon sonrası tüm aylarda iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). İki gruptaki enjeksiyon sonrası görme keskinliği seyri şekil 18'de gösterilmiştir. Başlangıç DEİGK'sı ≥ 1.0 logMAR olanlarda görme keskinliğinde fonksiyonel başarı elde edenlerin sayısı birinci ve üçüncü aylarda beş (%16.1), altıncı ayda bir (%3.2) iken; başlangıç DEİGK <1.0 logMAR olanlarda birinci ve üçüncü aylarda 16 (%51.6), altıncı ayda sekiz kişi (%25.8) olduğu görüldü (şekil 19).



Şekil 18: Başlangıç DEİGK <1.0 logMAR ve ≥ 1.0 logMAR olanlarda GK seyri



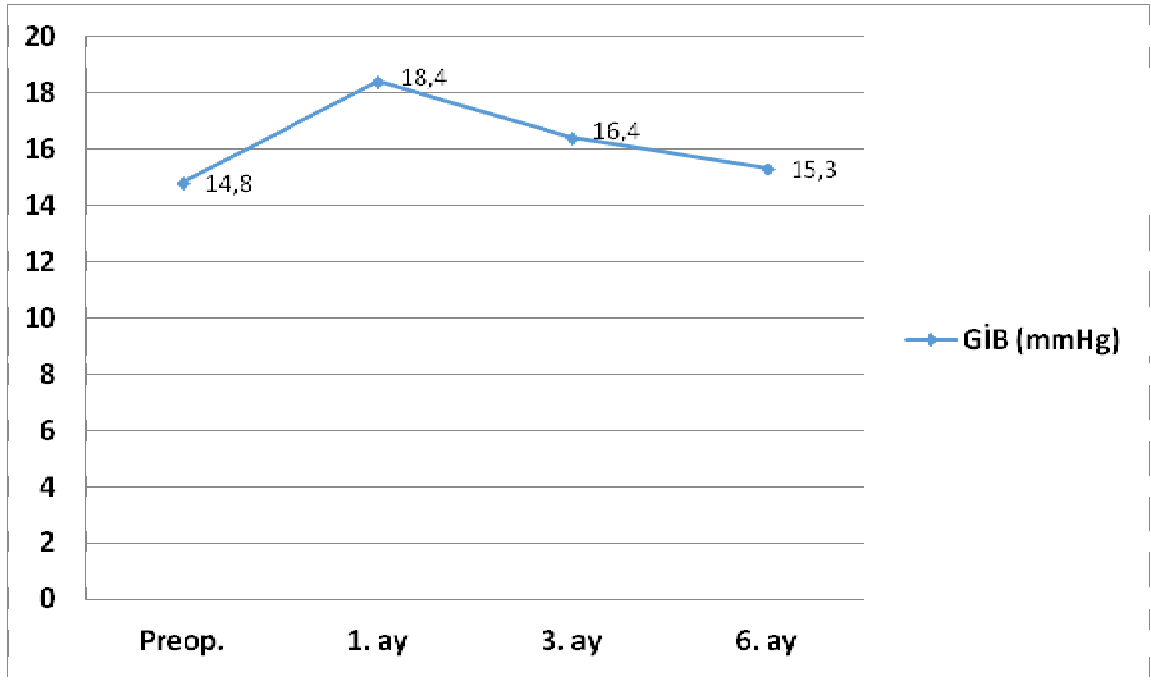
Şekil 19: Başlangıç görme keskinliğine göre, takiplerde fonksiyonel başarı elde etme oranı

Güvenlik Profili

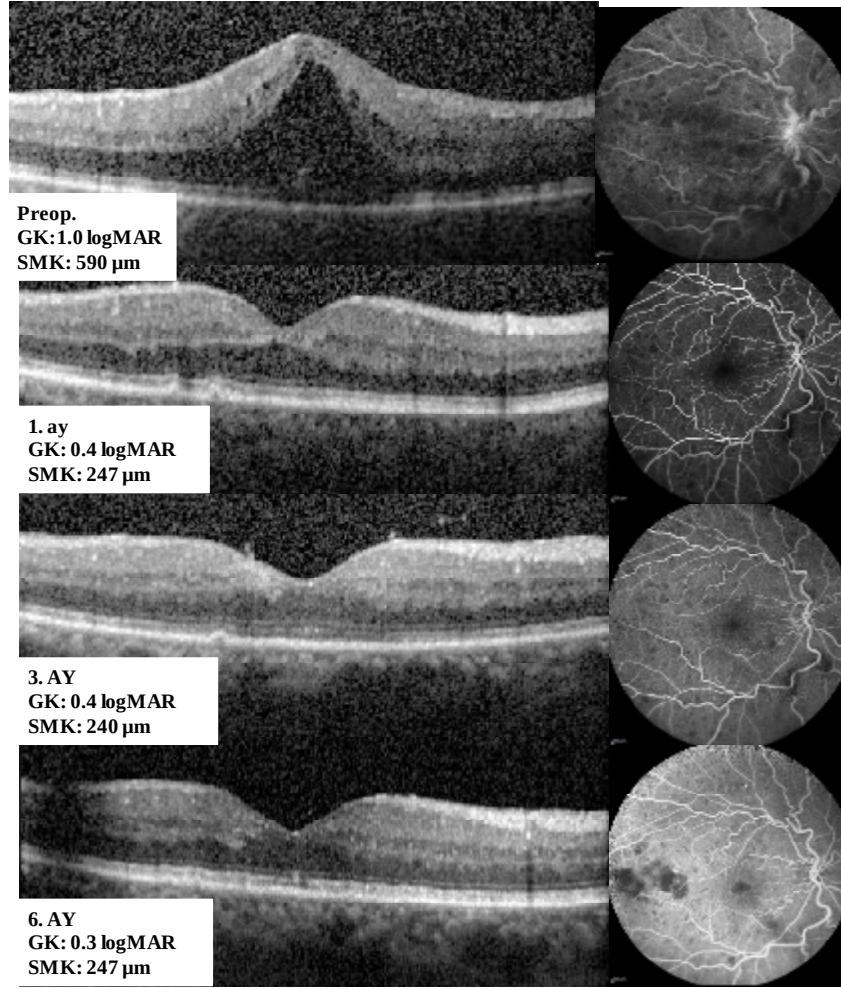
Enjeksiyon öncesi ortalama göz içi basıncı 14.8 ± 2.3 mmHg idi. Enjeksiyon sonrası birinci ayda 18.4 ± 5.9 mmHg, üçüncü ayda 16.4 ± 3.1 mmHg, altıncı ayda 15.3 ± 2.2 saptandı (şekil 20) ($p < 0.001$). Yapılan toplam 92 enjeksiyonun 21'inde (%22.8) enjeksiyon sonrası birinci ayda GİB'in 21 mmHg'nın, 6'sında (%6.5) ise 30 mmHg'nın üstüne çıktığı görüldü. Enjeksiyon sonrası üçüncü ayda altı hastada (%6.5), altıncı ayda bir hastada (1.08) GİB'in 21 mmHg'nin üstüne çıktığı görüldü. Enjeksiyon sonrası birinci ayda bazale göre ≥ 10 mmHg artış oranı %13.5 saptandı. Enjeksiyon sonrası düzeltilmiş GİB 21 mmHg'nin üstünde saptanan hastalara topikal antiglokomatöz verilmiştir. Bir hastada üç doz deksametazon implant sonrası topikal antiglokomatözlerle kontrol edilemeyen GİB artışı olmuş, bu nedenle de trabekülektomi yapılmıştır.

Takip süresince 53 fakik gözün yedisinde (%13.20) katarakt geliştiği görülmüştür. Hastaların ikisinde birinci dozdan sonra, üçünde ikinci dozdan sonra, ikisinde üçüncü dozdan sonra katarakt saptanmış ve cerrahi uygulanmıştır.

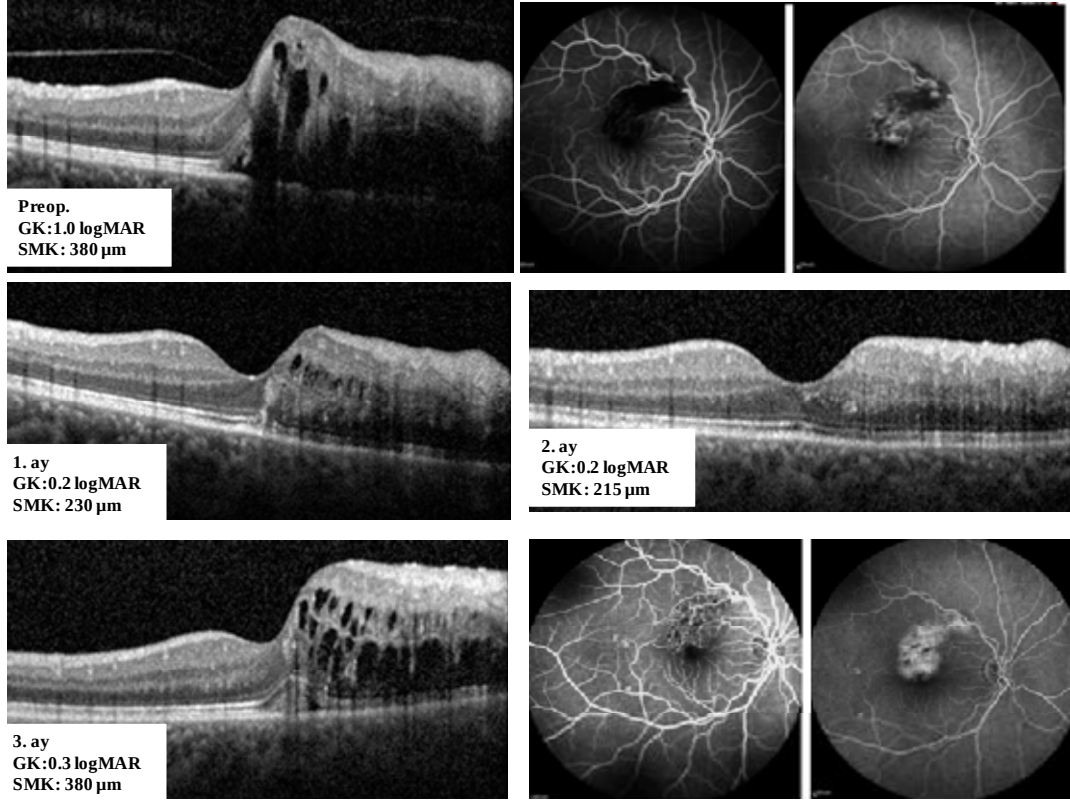
Hiçbir hastada enjeksiyon sonrası retina dekolmanı ve endoftalmi saptanmamıştır. Hiçbir hastada neovasküler glokom veya retina ve optik diskte neovaskülarizasyon gelişmemiştir.



Şekil 20: Deksametazon implant sonrası GİB seyri



Resim 1: İskemik olmayan SRVT’li bir hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrası OKT ve FA görüntüleri. Birinci aydan itibaren maküla ödeminin gerilediği görülmektedir.



Resim 2: Maküler ven tıkanıklığı olan bir hastada enjeksiyon öncesi ve sonrası OKT ve FA görüntüleri. Bu hastada üçüncü ayda yeniden maküla ödemi gelişmiştir.



Resim 3: Alt temporal RVT'li bir hastada vitreus kavitesinde dexametazon implant görülmekte

TARTIŞMA

RVT, diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır (1). SRVT ve RVDT olmak üzere iki tipi vardır. Uluslararası Göz Hastalıkları Konsorsiyumu 2010 yılında yayımladığı bir raporda RVDT sıklığının, SRVT'ye göre 4 kat daha fazla olduğunu belirtmiştir. RVDT prevalansı %0.5-1.2 olarak saptanmışken; SRVT prevalansı %0.1-0.5 arasında saptanmıştır (16-18).

RVT gelişiminde en iyi bilinen risk faktörleri yaş ve sistemik hastalıklardır (19,28). Vakaların yarısında yaş 65 ve daha fazladır (19). Çalışmamızda ortalama yaş 63.5 ± 12.1 (38-91) saptandı. Yapılan çalışmalarda RVT gelişen hastalarda %48 oranında HT, %20 oranında HL, %5 oranında DM saptanmıştır (30). SRVT'li hastaların çoğunda metabolik sendrom komponentlerinin en az biri saptanmıştır (33). Glokom ve oküler hipertansiyon SRVT gelişimiyle ilişkili ana oküler risk faktörleridir (31). RVDT gelişiminin temel sebebi venöz kompresyona yol açan arteriyel sertliktir. HT, HL, DM gibi sistemik vasküler hastalıklarla RVDT arasında güçlü bir ilişki vardır (34). Çalışmamızdaki hastalarda HT oranı %68.9, HL oranı %45.9, DM oranı %31.1 saptandı. Ayrıca 9 hastada (%14.8) karotiste ateroskleroz saptanmış; ciddi tıkanıklık olması nedeniyle iki hastaya karotis endarterektomi uygulanmıştır. Sigara öyküsü sorgulanan 44 hastanın 22'sinin (%50) hayatlarının bir bölümünde sigara kullandıkları saptandı. SRVT ve RVDT hastaları yaş, DM, HT, HL, sigara kullanımı açısından kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tümünde $p > 0.05$).

SRVT'nin tedavisiz doğal seyrini araştıran çalışmalarda iskemik olmayan SRVT'de başlangıç GK 20/40'tan düşükken; iskemik tipte 20/200'ün altında saptanmıştır. Hastalar tedavisiz izlendiğinde, hem iskemik hem de iskemik olmayan tipte görme keskinliği düşmektedir. İskemik olmayan tipte altı aylık izlemde ortalama harf kaybı 10, 12 aylık izlemde üç harf iken; iskemik tip SRVT'de altı aylık izlemde ortalama harf kaybı 15, 12 aylık izlemde 35 harf olarak bulunmuştur (40). Çok merkezli CVOS çalışmasında, görmesi 20/40 veya daha iyi olan olguların %67'si iyi görmeyi korumuştur. Başlangıç görme keskinliği ara düzeyde ise yani 20/50 - 20/200 arasında ise olguların %21'inde son görme 20/50 den iyi, %41'inde 20/50 ile 20/200 arasında, %38'inde ise $< 20/200$ olduğu görülmüştür. Başlangıç görme keskinliği $< 20/200$ olanların ise sadece %20'sinde görmede artma olmuştur (41).

RVDT'nin tedavisiz doğal seyrini araştıran bir çalışmada hastaların 1/3'ü ile 3/4'ünde görme keskinliğinde iki sıra ve daha fazla kazanç olduğu saptanmıştır (40). Bu çalışmada üçüncü ayda ortalama bir harf kazancı olurken 18. ay takiplerinde ortalama harf kazancı 15 olarak saptanmıştır. Ancak görme keskinliğinin genelde 20/40'ın üstüne çıkmadığı görülmüştür. Tedavisiz izlenen maküler ven dal tıkanıklığı olgularının %20'sinde görme keskinliğinde spontan düzelme görüldüğü belirtilmiştir (23).

RVT'de görme kaybının en sık sebebi maküla ödemi'dir. Maküla ödeminin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. VEGF, IL-6, IL-8, PDGF, PlGF gibi inflamatuvar sitokinlerin artışına bağlı vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış ve endotelial sıkı bağlantıların bozulmasına bağlı iç kan-retina bariyerinin yıkılmasının patogeneizde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (2-6).

RVT'de uzun vadede görmeyi tehdit eden iki komplikasyonu kronik maküla ödemi ve neovaskülarizasyondur. Üç ay içinde gelişebilecek geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarını önlemek amacıyla maküla ödemi erken dönemde tedavi edilmelidir (7). Kortikosteroidler; prostoglandin ve lökotrien oluşumunu inhibe etmekte, makrofaj aktivitesini baskılamakta, VEGF, IL-6, IL-8, MCP-1 gibi anjiyojenik ve inflamatuvar moleküllerin üretimini azaltmakta ve vazokonstriksiyona yol açarak hem hücre içi hem de hücre dışı ödemi azaltmaktadır (8,9). Campochiaro ve ark. yaptıkları bir çalışmada RVT'li hastalarda deksametazon implantın birçok permeabilite arttırıcı vazoaktif protein düzeyini ve maküla ödemi azalttığı görülmüştür (96).

RVT'ye bağlı maküla ödeminin tedavisi için birçok yöntem öne sürülmüştür. Bunlar arasında antikoagülasyon, hemodilüsyon, lazer fotokoagülasyon, intravitreal steroidler, intravitreal anti VEGF ajanlar, vitrektomi sayılabilir. Ancak son zamanlardaki çalışmalar ışığında intravitreal kortikosteroid ve anti VEGF ajanların görsel iyileşmede daha iyi bir perspektife sahip olduğu söylenebilir.

Yapılan geniş kapsamlı prospektif bir çalışma olan BVOS'da grid patern argon lazer tedavisinin RVDT'ye bağlı gelişen maküla ödemi azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı bulunmuştur (45). Üç yıllık takip süresi sonunda lazer tedavisi uygulanan hastaların %65'inde, tedavisiz izlenen hastaların ise %37'inde görme keskinliğinde iki sıra veya daha fazla artış gözlenmiştir. İki sıradan fazla görme kaybı görülen gözlerin sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca makülanın iskemik olduğu olgularda lazer tedavisi etkili olmamaktadır (97). Makülaya lazer fotokoagülasyon uygulanması ile geri dönüşümsüz parasantral retinal doku hasarı ve parafoveal skotom gelişebilmektedir.

CVOS grubu, SRVT'ye bağlı maküla ödeminde maküler grid fotokoagölasyonun etkinliğini göstermiştir. Ancak maküler grid fotokoagölasyon, anjiyografik kistoid maküla ödeminin azaltılmasına rağmen; görme keskinliği açısından tedavi edilen ve edilmeyen gruplarda fark saptanmamıştır. Bu nedenle SRVT'ye bağlı kistoid maküla ödeminde maküler grid fotokoagölasyon tedavisi önerilmemiştir (64).

Son yıllarda intravitreal kullanılabilen kortikosteroidler ve anti-VEGF ajanlar retinal vasküler hastalıklara bağlı maküla ödemi tedavisinde sistemik yan etkiler en az düzeyde tutularak, hedef dokuda yüksek lokal ilaç konsantrasyonu sağlayabilmesi nedeniyle popülerlik kazanmıştır.

SRVT ve RVDT'ye bağlı gelişen maküla ödeminde bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept gibi anti-VEGF ajanların etkin olduğu prospektif çalışmalarda kanıtlanmıştır (84-87). SRVT'ye bağlı maküla ödeminde altı ay boyunca, altı haftada bir intravitreal 1.25 mg bevacizumab uygulanmış ve görme keskinliğinde ortalama 14.9 harf kazancı saptanmıştır (85). CRUISE alışmasında SRVT'li hastalara altı ay boyunca ayda bir intravitreal 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab uygulanmış, 0.3 mg yapılan grupta ortalama 12.7, 0.5 mg yapılanlarda ortalama 14.9 harf kazancı saptanmıştır (86). BRAVO çalışmasında aynı tedavi rejimi RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalara uygulanmış, 0.3 mg ranibizumab uygulanan hastalarda ortalama 16.6 harf, 0.5 mg yapılanlarda 18.3 harf kazancı saptanmıştır (89). COPERNİCUS çalışmasında hastalara altı ay boyunca dört haftada bir 2 mg intravitreal aflibercept uygulanmış ve altıncı ayda ortalama 17.3 harf kazancı saptanmıştır (87).

SCORE-SRVO alışmasında SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalara 1 mg ve 4 mg İVTA uygulanan hastalarda bir yıllık takipte gözlem grubuna göre istatistiksel anlamlı görme keskinliği artışı saptanmıştır (65). Bir mg İVTA yapılan hastaların %27'sinde; 4 mg İVTA yapılan hastaların %26'sında; tedavisiz izlenen hastaların ise sadece %7'sinde ≥ 15 harf kazanç saptanmıştır. On ikinci ayda 1 mg ve 4 mg İVTA uygulanan hastaların görme keskinlikleri stabilleşirken, kontrol grubunda ortalama 12.1 harf kaybı gözlenmiştir. Kontrol grubundaki hastaların %44'ünde ≥ 15 harf kaybı gözlenmişken, bu oran 1 mg İVTA yapılanlarda %25, 4 mg İVTA yapılanlarda %26 olarak saptanmıştır. Yıllık ortalama enjeksiyon sayısı 1 mg yapılanlarda 2.2, 4 mg yapılanlarda 2.0 bulunmuştur. Katarakt ve GİB artışı en fazla 4 mg yapılan grupta olmuştur (%33'ünde katarakt, %35'inde GİB artışı).

SCORE-BRVO alışmasında RVDT'ye bağlı maküla ödeminde birinci yılın sonunda 1 mg ve 4 mg İVTA yapılan hastalarla maküler grid fotokoagölasyon yapılan hastalar arasında görme artışı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (66). Bir yılın

sonunda görme keskinliğinde artış olan hastaların oranı; 1 mg yapılanlarda %26, 4 mg yapılanlarda %27, grid lazer fotokoagülasyon yapılanlarda %29 olarak saptanmıştır. Tüm gruplarda görme keskinliğinde dört ile beş harf kazanç sağlanmıştır. Ortalama enjeksiyon sayısı 1 mg yapılanlarda 2.2, 4 mg yapılanlarda 2.1, ortalama grid lazer fotokoagülasyon sayısı 1.8 olarak saptanmıştır.

Parodi ve ark. RVDT hastalarında İVTA ile eşik altı grid lazer fotokoagülasyonun etkinliklerini karşılaştırmak için kombinasyon grubu (grid lazer fotokoagülasyon ile 4 mg İVTA) ve kontrol grubu (grid lazer fotokoagülasyon) oluşturmuştur (98). Kombinasyon grubundaki hastaların %54'ünde, kontrol grubundaki hastaların %38'inde ≥ 15 harf kazancı saptanmıştır. Kombinasyon grubunda görme keskinliğinde ortalama 17 harf artışı sağlanmışken, kontrol grubunda 6.5 harf artışı sağlanmıştır. Sonuç olarak eşik altı lazer fotokoagülasyon ile İVTA kombinasyonunun, tek başına eşik altı lazer fotokoagülasyona göre görme keskinliğinde istatistiksel anlamlı daha fazla kazanç sağladığı ileri sürülmüştür (98).

İVTA uygulanan hastalardaki sınırlı etki süresi ile yan etki profili, sürekli salınımlı intravitreal steroid gelişimini teşvik etmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda sürekli salınımlı intravitreal deksametazon implantın (Ozurdex®) etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, SRVT ve RVDT'ye bağlı maküla ödeminde kullanımı onay almıştır (13,71,99). Deksametazon implant 0.7 mg deksametazon taşır ve etki süresi altı aydır. İlk iki ay içinde salınım hızlı olmakta, sonrasında salınım yavaşlamaktadır. Bu sürenin sonunda deksametazon biter, implant su ve karbondioksit dönüştürerek kaybolur.

Chang-Lin ve ark. sürekli salınımlı deksametazon implantın farmakokinetik ve farmakodinamiğini araştırmak için 34 maymunun (*Macaca fascicularis*) her iki gözüne 0.7 mg deksametazon implant uygulamışlardır (100). Uygulamadan sonra belli aralıklarla 270. güne kadar kan, vitreus ve retina örnekleri toplanıp analiz edilmiştir. Uygulamadan sonra altıncı aya kadar retina ve vitreusta deksametazon saptanmış; altıncı aydan sonra ise ölçülebilecek düzeyin altına inmiştir. Maksimum konsantrasyon ilk iki ay boyunca, pik konsantrasyon ise ikinci ayda elde edilmiştir. İkinci aydan sonra implant parçalara ayrılmaya başlamakta ve ilaç salınımı düşük konsantrasyonda devam etmektedir (100). Klinik çalışmalarda da maksimum etki ikinci ayda elde edilmekte sonrasında etki azalmaktadır (13,71,101-103).

Kuppermann ve ark.'nın 2007'de yaptıkları çalışmada; DM, SRVT, RVDT, Irvine Gass sendromu ve üveite bağlı dirençli (tedaviye rağmen en az 90 gün sebat eden) maküla ödeminde deksametazon sürekli salınımlı implant uygulanmıştır (103). Doksanıncı günde

görme keskinliğinde ≥ 10 harf iyileşme olanların oranı 0.7 mg deksametazon implant uygulananlarda %35, izlem grubunda ise %13; ≥ 15 harf iyileşme oranı ise %18 ve %6 saptanmıştır. Tüm hasta gruplarında benzer etkinlik saptanmıştır. SHASTA çalışmasında ≥ 2 deksametazon implant enjeksiyonunun RVT'ye bağlı maküla ödeminde etkili ve güvenli olduğu belirtilmiştir (104,105).

GENEVA çalışmasında SRVT ve RVDT hastalarında, sürekli salınlı deksametazon implantın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır (71). Bu çalışmada hastalar üç gruba bölünmüş; ilk gruba 0.7 mg deksametazon implant (n=427), ikinci gruba 0.35 mg deksametazon implant (n=414) yapılmış, üçüncü grup ilaçsız takip (n=426) edilmiştir. Çalışmanın temel amacı enjeksiyon öncesine göre ≥ 15 harf kazancına ulaşma süresi; ikincil sonuçları ise görme keskinliğinde 10-14 harf iyileşme oranı, ≥ 15 harf kötüleşme oranı ve SMK sonuçları olarak belirtilmiştir. Bir doz uygulamadan sonra, deksametazon uygulanan hastalarda 30. günde görme keskinliğinde ≥ 15 harf kazancına ulaşma hızı ve oranı, ilaç yapılmayan gruba göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Altmışıncı günde görme keskinliğinde ≥ 15 harf kazancına ulaşma oranı pik yapmış ve 90. güne kadar korunmuştur. Ancak 180. günde ≥ 15 harf kazanç oranında deksametazon yapılan hastalar ile yapılmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Görme keskinliğinde başlangıca göre en az 10-14 harf iyileşme oranı 30, 60 ve 90. günlerde her iki deksametazon implant (0.7 mg ve 0.35 mg) grubunda ilaç yapılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek saptanmıştır (71). Yüz sekseninci günde başlangıca göre 10-15 harf iyileşme oranı 0.7 mg deksametazon implant grubunda ilaç yapılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksekken; 0.35 mg deksametazon implant ile ilaç yapılmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma boyunca deksametazon implant yapılan grupta, ilaçsız izlem grubuna göre ortalama görme keskinliğinde istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır.

GENEVA çalışması boyunca deksametazon implant ile tedavi edilen grupta, ilaç yapılmayan gruba göre görme keskinliğinde ≥ 15 harf kaybı yaşama olasılığı daha düşük saptanmıştır (13,71). Bu bulgu RVT'nin tedavisiz doğal seyrine bırakıldığında görme keskinliğinin düşmeye devam edeceğini; deksametazon implantın daha ileri görme kaybı riskini azalttığı ve görme keskinliğinde iyileşme ihtimalini arttırdığını göstermektedir.

GENEVA çalışmasında ortalama santral retina kalınlığında azalma, 0.7 mg (208 ± 201 μm) ve 0.35 mg (177 ± 197 μm) deksametazon implant gruplarında ilaç yapılmayan gruba

(85±173 µm) göre 90. günde anlamlı daha fazlayken; 180. günde (0.7 mg grubunda 119±203 µm, 0.35 grubunda 123±212 µm, ilaçsız grupta 119±188 µm) istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (71). Doksanıncı günde retina kalınlığı ≤250 µm olanların oranı deksametazon implant yapılan gruplarda anlamlı daha yüksek saptanmıştır (0.7 mg grubunda %36.3; 0.35 mg grubunda %34.1; ilaçsız grupta %15.6). Çalışmamızda bu oran %48.3 olarak saptandı.

GENEVA çalışmasında SRVT (n=437) ve RVDT (n=830) için alt grup analizi de yapılmış; SRVT'nin görme keskinliğini daha çok bozduğu ve deksametazon implanta daha az cevap verdiği saptanmıştır (71). RVDT hastalarında ≥15 harf iyileşme oranı SRVT'den daha yüksek saptanmıştır. RVDT'lilerde üçüncü ayda ortalama görme keskinliği artışı sekiz harf, SRVT'lilerde ise dört harf bulunmuştur.

SRVT ve RVDT hastalıkları farklı antitelerdir. Doğal seyirleri, prognozları, tıkanıklık bölgeleri farklıdır; ancak yine de sistemik risk faktörleri gibi bazı ortak yönleri de vardır. Bu nedenle çalışmamızda başta SRVT ve RVDT hastaları beraber analiz edilmiş sonrasında ise ayrıca alt grup analizleri yapılmıştır.

Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde deksametazon implant yapılmadan önceki ortalama DEİGK 0.93±0.50 logMAR saptandı. Enjeksiyon sonrası birinci ayda görme keskinliğinde ortalama 0.26±0.28 logMAR, üçüncü ayda 0.24±0.33 logMAR, altıncı ayda 0.10±0.38 logMAR artış saptandı. Başlangıca göre enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda görme keskinliğinde saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p=0.004). Çalışmamızda üçüncü ayda ≥0.3 logMAR kazanç elde edenlerin oranı %39.1 saptandı. GENEVA çalışmasında üçüncü ayda görme keskinliğinde ortalama 7 harf kazanç sağlanmış; ≥0.3 logMAR kazanç elde eden hasta oranı %22 olarak saptanmıştır (71). Joshi ve ark. bu oranı SRVT'li hastalarda %30, RVDT'lilerde %38 saptamışlardır (106). Chiquet ve ark.'nın çok merkezli, geriye dönük çalışmalarında 102 RVT'li hastanın 64'üne anti VEGF, 38'ine deksametazon implant uygulanmıştır. Her iki grupta da üçüncü ayda elde edilen ortalama görme keskinliği artışının istatistiksel anlamlı olduğu; ancak deksametazon implantın görme keskinliğini anti VEGF ajanlara göre daha çok arttırdığı görülmüştür (deksametazon implant yapılanlarda 0.4 ± 0.4 logMAR; anti VEGF yapılanlarda 0.1 ± 0.3 logMAR) (107).

Çalışmamızda enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde ≥3 sıra iyileşme (fonksiyonel başarı) oranı birinci ayda %33.9, üçüncü ayda %33.9, altıncı ayda %14.5; en az bir sıra

iyileşme oranı ise birinci ayda %69.4, üçüncü ayda %62.9, altıncı ayda %46.8 saptandı. GENEVA çalışmasında üçüncü ayda görme keskinliğinde ≥ 3 sıra iyileşme oranı %21, kümülatif iyileşme oranı %41 saptanmıştır (71). Joshi ve ark. ≥ 3 sıra iyileşme oranını %30, en az bir sıra iyileşme oranını %70 saptamışlardır (106). Querques ve ark. ≥ 3 sıra iyileşme oranını %30.3 bulmuşlardır (108). Maggio ve ark. yeni gelişen RVT'ye sekonder maküla ödemi olan hastalara gerektiğinde tedavi (pro re nata, PRN) temelinde tekrarlayıcı deksametazon implant enjeksiyonu uygulamışlardır (109). Enjeksiyon sonrası üçüncü ayda ilk enjeksiyonda hastaların %30.2'sinde, ikinci enjeksiyonda %38.7'sinde, üçüncü enjeksiyonda %30.7'sinde, dördüncü enjeksiyonda %50'sinde görme keskinliğinde ≥ 3 sıra iyileşme saptamışlardır. OCTOME çalışmasında altıncı ayda görme keskinliğinde ≥ 15 harf kazanç elde edenlerin oranı %20 saptanmıştır. Çalışmamızda görme keskinliğinde üçüncü ayda elde edilen ≥ 3 sıra iyileşme ve en az bir sıra iyileşme oranları literatür ile uyumludur. GENEVA çalışmasında deksametazon implant yapılan hastalarda görme keskinliğinde ≥ 3 sıra kötüleşme olma ihtimalinin, yapılmayanlara göre daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (71). Çalışmamızda sadece bir hastada (%1.6) enjeksiyon öncesine göre ≥ 3 sıra harf kaybı gözlemlendi. Maggio ve ark. 43 hastalık olgu serisinde hiçbir hastada ≥ 3 sıra harf kaybı gözlemlenmemişlerdir (109). Querques ve ark. 33 göz içeren olgu serisinde iki hastada (%6.1) ≥ 3 sıra harf kaybı gözlemlenmişlerdir (108).

Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde deksametazon implant enjeksiyonu öncesi ortalama SMK 628 ± 266 μm saptandı. Enjeksiyon sonrası, SMK'da birinci ayda 304 ± 202 μm , üçüncü ayda 263 ± 256 μm , altıncı ayda 95 ± 257 μm azalma saptandı. Enjeksiyon öncesine göre SMK'da elde edilen inceltme üçüncü aydan sonra azalmakla birlikte tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı saptandı (tümünde $p < 0.001$). Enjeksiyon sonrası SMK ≤ 250 μm olan gözlerin (anatomik başarı) oranı birinci ayda %59.7, üçüncü ayda %48.4, altıncı ayda %19.4 saptandı. GENEVA çalışmasında 0.7 mg deksametazon yapılan grupta üçüncü ayda SMK'da ortalama 208 ± 201 μm inceltme saptanmış ve 90. günde SMK ≤ 250 μm olanların oranı 0.7 mg deksametazon implant yapılanlarda %36.3 saptanmıştır. Veritti ve ark. SMK'da birinci ayda ortalama 316 μm , üçüncü ayda 304 μm azalma saptamışlardır (110). SHASTA çalışmasında ≥ 2 deksametazon implant yapılan hastalarda başlangıca göre SMK'da 165-230 μm azalma saptanmış; takip sonunda SMK ≤ 250 μm saptananların oranı %63.1 saptanmıştır (104,105). OCTOME çalışmasında SMK'da birinci ayda ortalama 190 ± 54 μm , ikinci ayda 226 ± 53 μm , üçüncü ayda 180 ± 68 μm , altıncı ayda 121 ± 73 μm saptanmıştır (14).

SMK $\leq$ 300 olanların oranı birinci ayda %40, ikinci ayda %63.3, üçüncü ayda %46.6, altıncı ayda %20 saptanmıştır.

Çalışmamızda enjeksiyon sonrası birinci ayda elde edilen görme keskinliği artışının üçüncü aya kadar korunduğu, ancak üçüncü aydan sonra hem ortalama görme keskinliği hem de ≥ 3 sıra iyileşme kaydeden hastaların oranının azaldığı görüldü. Ortalama DEİGK'da enjeksiyon sonrası altıncı ayda, birinci ve üçüncü aya göre istatistiksel anlamlı düşme saptandı ($p < 0.001$). SMK'da da ilk üç ayda elde edilen iyileşmenin altıncı aya kadar korunamadığı görüldü. Ortalama takip süresi 9.8 ± 4.9 (6-23) ay, iki enjeksiyon arasındaki süre ortalama 6.4 ± 2.7 ay olarak hesaplandı. Birden fazla enjeksiyon yapılanlarda altıncı ay dolmadan enjeksiyon yapılan hastaların oranı %50, beşinci ay dolmadan enjeksiyon yapılanların oranı %25 saptandı. Joshi ve ark. deksametazon implantın etki süresini de araştırmışlardır (106). Bu çalışmada yıllık ortalama enjeksiyon sayısı 1.9 bulunmuş ve hastaların %25'inin gerektiğinde tedavi protokolü uygulandığında yılda üç ve daha fazla enjeksiyona ihtiyaç duyduklarını saptamışlardır (106). Bu enjeksiyon sıklığı SCORE çalışmasında 4 mg İVTA yapılanlarla benzerdir. OCTOME çalışmasında SMK'da maksimum incelme sekizinci haftada, DEİGK'da en fazla kazanç 12. haftada elde edilmiştir (14). Başlangıca göre SMK'daki incelmenin 32. haftaya kadar istatistiksel olarak anlamlı olduğu; ancak 20. haftada SMK'nın en düşük ölçüldüğü döneme göre ortalama ≥ 100 μ m arttığı, DEİGK'nın ≥ 5 harf azaldığı görülmüş ve ideal yeniden tedavi zamanının 20. hafta olduğu ileri sürülmüştür. Maggio ve ark. ikinci enjeksiyon zamanının ortalama beşinci ayda olduğunu saptamışlardır (109). SOLO çalışmasında altıncı ay dolmadan yeniden tedavi gerektirme oranı SRVT'lilerde %50 (ortalama 17.6 hafta), RVDT'lilerde %40.7 (ortalama 17.5 hafta) saptanmıştır (111). Querques ve ark. birinci deksametazon implantından ortalama 4.7 ± 1.1 ay, ikinci dozdan 5.1 ± 1.5 ay sonra görme keskinliğinin başlangıca göre kötüleştiğini, SMK'nın ise başlangıç seviyesine çıktığını gözlemlemişlerdir (108). Bizim çalışmamızda takip süresince ortalama görme keskinliğinin başlangıç seviyesine düşmediği, ortalama santral maküla kalınlığının da başlangıç seviyesine çıkmadığı görüldü. Kuppermann ve ark. deksametazon implant uygulamasının yedinci gününde görme keskinliğinin izlem grubuna göre artmaya başladığını ve görme keskinliğinde elde edilen ≥ 3 sıra iyileşmenin iki ay ile üç ay sürdüğünü saptamışlardır (112). Bu çalışmada da maksimum etki 60. günde elde edilmiş ve çalışmanın herhangi bir anında görme keskinliğinde ≥ 15 harf iyileşme gösterenlerin oranı %43.1 saptanmıştır. Chang-Lin ve ark.'nın in vivo yaptıkları çalışmada deksametazon implant uygulaması sonrası maksimum ilaç konsantrasyonu ilk iki ay içinde tespit edilmiş, altıncı aydan sonra ilaç düzeyi ölçülemeyecek seviyeye düşmüştür (100). Bandello ve ark.

deksametazon implantın RVT'ye bağı makula ödeminde etkin olduğı ve enjeksiyon sonrası kısa sürede fonksiyonel iyileşmenin başladığını; ancak üçüncü ayda ortalama DEİGK'daki iyileşmenin başlangıca göre istatistiksel anlamlı olmadığını ve SMK'nın da artmaya başladığını belirtmişlerdir (113). İki enjeksiyon arasında geçen süre üç ile altı ay arasında saptanmıştır (ortalama 4.5 ± 1.1 ay). Bu yüzden ilk enjeksiyondan sonra en uygun yeniden tedavi zamanının <6 ay olduğunu belirtmişlerdir. Ferrini ve ark. RVT'li hastalarda, deksametazon implantın etkisinin birinci günden itibaren başladığını; ancak literatürde daha önce belirtilenin aksine etkisinin 6 aydan kısa sürdüğünü belirtmişlerdir (114).

Çalışmamızda SRVT'li gözlerde başlangıç DEİGK 1.15 ± 0.49 logMAR, başlangıç SMK 717 ± 320 μ m; RVDT'lilerde DEİGK 0.75 ± 0.43 logMAR, SMK 558 ± 190 μ m idi. Bu iki grup kıyaslandığında RVDT'li gözlerin başlangıç görme keskinlikleri istatistiksel anlamlı yüksek, makula kalınlıklarının istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.022$). SRVT'lilerde görme keskinliğinde enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylarda başlangıca göre elde edilen artış istatistiksel anlamlı iken; altıncı ayda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 0.30 logMAR, $p < 0.001$; 0.29 logMAR, $p < 0.001$; 0.04 logMAR, $p = 0.535$). RVDT'lilerde ise tüm kontrollerde başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla 0.23 logMAR, $p < 0.001$; 0.20 logMAR, $p < 0.001$; 0.13 logMAR, $p = 0.002$). SRVT ile RVDT arasında birinci ayda 0.29 logMAR, üçüncü ayda 0.28 logMAR, altıncı ayda 0.46 logMAR fark saptandı. DEİGK, enjeksiyon sonrası tüm takip aylarında, RVDT'lilerde istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı. GENEVA çalışmasında da SRVT'nin görme keskinliğini daha çok bozduğu ve deksametazon implanta daha az cevap verdiği belirtilmiştir (71).

Çalışmamızda SRVT'li gözlerde enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde ≥ 3 sıra artış (fonksiyonel başarı) oranı birinci ayda %30.8, üçüncü ayda %30.8, altıncı ayda %11.5 saptandı. RVDT'li gözlerde enjeksiyon sonrası ≥ 3 sıra artış oranı birinci ayda %36.1, üçüncü ayda %36.1, altıncı ay %16.7 saptandı. RVDT'lilerde, görme keskinliğinde ≥ 3 sıra artış oranı SRVT'li hastalardan daha yüksek saptandı. GENEVA çalışmasında da RVDT hastalarında ≥ 15 harf iyileşme oranı SRVT'den daha yüksek saptanmıştır (13,71). Joshi ve ark. görme keskinliğinde ≥ 3 sıra artış oranını enjeksiyon sonrası üçüncü ayda SRVT'lilerde %38, RVDT'lilerde %30; Maggio ve ark. SRVT'lilerde %21.7, RVDT'lilerde %40 saptamışlardır (106,109).

Çalışmamızda SRVT'li gözlerde SMK'da elde edilen azalma enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylarda başlangıca göre istatistiksel anlamlı iken, altıncı ayda istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla 334 μm , $p<0.001$; 343 μm , $p<0.001$; 111 μm , $p=0.065$). RVDT'lilerde ise tüm kontrollerde başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla 281 μm , $p<0.001$; 201 μm , $p<0.001$; 83 μm , $p<0.001$). SMK, enjeksiyon sonrası birinci ve altıncı aylarda RVDT'lilerde istatistiksel anlamlı daha düşükken, üçüncü ayda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.003$, $p=0.742$). Üçüncü ayda iki grup arasında SMK açısından anlamlı fark yokken, DEİGK açısından anlamlı fark saptandı. Hem SRVT'lilerde hem de RVDT'lilerde enjeksiyon sonrası görme keskinliği iyileşmekte, maküla kalınlığı azalmaktadır. Her iki hasta grubunda elde edilen kazanç üçüncü aydan sonra azalmaktadır. Hatta SRVT'lilerde enjeksiyon sonrası altıncı ayda DEİGK ve SMK açısından başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. SRVT'lilerde enjeksiyon sonrası SMK ≤ 250 μm olan gözlerin (anatomik başarı) oranı birinci ayda %42.3, üçüncü ayda %53.8, altıncı ayda %15.4 saptandı. RVDT'lilerde ise birinci ayda %72.2, üçüncü ayda %44.4, altıncı ayda %22.2 saptandı. SRVT'li gözlerde anatomik iyileşme olmasına rağmen fonksiyonel iyileşme sonuçlarının RVDT'li gözler kadar iyi olmadığı tespit edildi. Literatürde deksametazon implant enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinin, RVDT'li hastalarda SRVT'lilere göre daha fazla iyileştiği belirtilmiştir (13,108,109).

Çalışmamızda SRVT'li gözler kendi içlerinde iskemik ve iskemik olmayan tip olarak ikiye ayrılarak, tedaviye verdikleri cevap açısından aylara göre kıyaslandı. İskemik olmayan tip SRVT'li gözlerde başlangıca göre, enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylarda DEİGK'da istatistiksel anlamlı artış saptanmışken, iskemik tip SRVT'de birinci aydan itibaren istatistiksel anlamlı artış saptanmadı. İskemik tip SRVT'de başlangıca göre üçüncü ayda SMK'da istatistiksel anlamlı azalma olmasına rağmen DEİGK'da istatistiksel anlamlı artma saptanmadı. GENEVA çalışmasında başlangıç görme keskinliği >1.0 logMAR olan hastalar çalışmaya alınmadığından iskemik tip SRVT'li hastaların çalışmaya dahil edilmediği düşünülmüştür (13,71). Maggio ve ark. iskemik olmayan tip SRVT'li gözlerde, tedavi sonrası hem DEİGK hem de SMK'da istatistiksel anlamlı iyileşme saptamışlarken; iskemik tip SRVT'li gözlerde, SMK'da istatistiksel anlamlı azalma olmasına rağmen, DEİGK'da istatistiksel anlamlı iyileşme saptamamışlardır (109).

Çalışmamızda RVDT alt grupları (üst temporal, alt temporal ve maküler RVT) analiz edildiğinde üç grupta da deksametazon implant sonrası DEİGK ve SMK'da istatistiksel anlamlı iyileşme saptanırken ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hayreh

ve ark. majör RVDT ile maküler RVT'nin başlangıç ve final fundus görünümünün ve görme keskinliklerinin farklı olduğunu belirtmişlerdir (115,116). Optik diskte solukluk, perivenöz kılflanma, lipid depozitleri, seröz retina dekolmanı, epiretinal membran gibi bulguların majör RVDT hastalarında istatistiksel anlamlı daha yüksek oranda olduğunu saptamışlardır. Retina ve disk neovaskülarizasyonun ise sadece majör RVDT'lilerde olduğunu saptamışlardır. Bu yüzden majör ve maküler RVDT'nin farklı iki antite olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda RVDT hastaları majör (üst temporal, alt temporal RVT) ve maküler RVT olarak iki gruba ayrılıp enjeksiyona verdikleri cevaplar kıyaslandığında da DEİGK ve SMK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Noma ve ark. majör RVDT hastalarında, vitreusta VEGF ve sICAM-1 düzeyini maküler RVDT'li hastalara göre anlamlı daha yüksek saptamışlardır (117). Bu bulgudan hareketle majör RVDT hastalarının tedaviye daha az yanıt vereceğini düşünmüşlerdir. Bunun için yaptıkları başka bir çalışmada RVDT hastalarını yine majör ve maküler RVDT olmak üzere iki gruba ayırıp, intravitreal triamsinolon uygulamışlardır (118). Ancak iki grup arasında fovea kalınlığı, fovea volümü, görme keskinliği ve foveal sensitivite açısından anlamlı fark saptamamışlardır (118).

RVT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalarda birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Ancak tedaviye rağmen bazı hastalarda maküla ödemi gerilese bile görme keskinliğinde iyileşme olmamaktadır. Tedavi başarısını etkileyen faktörleri belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda intraretinal kist çapı, seröz maküla dekolmanı, ISOS bandı ve RPE değişiklikleri, epiretinal membran varlığı ve başlangıç görme keskinliğinin görme prognozuna olan etkileri araştırıldı.

Çalışmamızdaki RVT'li gözler ilk başvuru anındaki intraretinal kist çapına göre üç gruba ayrıldı. Her üç grupta da enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda görülen DEİGK ve SMK değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı (tümü için $p<0.001$). İntraretinal kist çapı $<300\ \mu\text{m}$ olanlar ile $300-600\ \mu\text{m}$ olanlar arasında deksametazon implant sonrası takiplerde DEİGK ve SMK'daki iyileşme açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylarda intraretinal kist çapı $\leq 600\ \mu\text{m}$ olanlar ile $>600\ \mu\text{m}$ olan gruplar arasında SMK açısından istatistiksel anlamlı fark yokken; DEİGK, kist çapı $\leq 600\ \mu\text{m}$ olanlarda istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı. Enjeksiyon sonrası üçüncü ayda görme keskinliğinde ≥ 3 sıra harf artışı oranı kist çapı $\leq 600\ \mu\text{m}$ olanlarda %38 saptanmışken; $>600\ \mu\text{m}$ olanlarda %9.1 saptandı. Sonuç olarak kist çapı $>600\ \mu\text{m}$ olanlarda anatomik iyileşme olmasına rağmen fonksiyonel iyileşme olmamaktadır. Literatürde 1980'lerde yapılan histolojik ve elektron mikroskopik çalışmalarda intraretinal

kistoid boşlukların oluşması ve boyutlarının giderek artmasının sebebinin, Müller hücrelerinin şişmesi ve likefaksiyon nekrozu olarak gösterilmiştir (119-121). Hoeh ve ark. büyük intraretinal kistoid boşlukların, ileri ve geri dönüşümsüz hücresel yapı hasarının göstergesi olabileceğini; bu durumun da bu hastalardaki tedaviye rağmen görme keskinliğindeki artışın sınırlı kalmasının sebebi olabileceğini düşünmüşlerdir (122).

Seröz maküla dekolmanı, RVT'li gözlerde kistoid maküla ödeminden sonra en sık görülen OKT bulgusudur. OKT kullanımından önceki dönemde sık görülmeyen bir bulgu olarak düşünülmekteydi (123). OKT'nin klinik kullanıma girmesiyle birlikte bu bulgunun RVT'li gözlerde sanılandan çok daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Retina altına giren sıvının kaynağı tartışmalıdır. Otani ve ark. dış retinal tabakadaki sıvının retina altına sızdığını ileri sürmüşlerdir (124). Tsujikawa ve ark. ven tıkanıklıklarında büyük ölçekte gelişen retina içi sıvı ile birlikte retinadaki gerilme sonucu ortaya çıkan mekanik çekilmenin, Müller hücreleri vasıtasıyla dekolman sürecine etki ettiğini ileri sürmüşlerdir (125). Bu çalışmada hastaların %57.1'inde seröz maküla dekolmanı tespit etmişlerdir. Spaide ve ark. çalışmalarında, RVDT'li gözlerde makülada SRD oranını %71.5, foveanın da etkilendiği SRD oranını %42.9 olarak belirtmişlerdir (126). Noma ve ark. SRD olan RVDT'li gözlerde VEGF, ICAM-1 ve diğer inflamatuvar sitokin düzeylerinin SRD olmayanlara göre daha yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir (127). Yamaguchi ve ark. majör RVDT'li gözlerin %63'ünde seröz maküla dekolmanı tespit etmişlerdir (128). Poon ve ark. RVT'li gözlerin %34.2'sinde SRD saptamışlardır (129). Çalışmamızda RVT'li gözlerin %47.6'sında seröz maküla dekolmanı saptanmıştır. Seröz maküla dekolmanı olan ve olmayan gözler DEİGK ve SMK açısından kıyaslandığında, tedavi öncesi ve deksametazon implant enjeksiyonu sonrası üçüncü ve altıncı aylarda istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı; ancak başlangıçtan itibaren tüm kontrollerde SRD olan hastaların görme keskinlikleri daha yüksek saptandı. Her iki grupta da deksametazon implant tedavisi sonrası DEİGK ve SMK'da istatistiksel anlamlı iyileşme saptandı. Literatürde RVT'li gözlerde SRD varlığının prognoza etkisi tartışmalıdır. Maggio ve ark. SRD varlığının negatif prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (109). SRD varlığında foveadaki fotoreseptörlerin, tek nutrisyonel kaynağı olan RPE ve koryokapillaris ile bağlantılarının engellenmesi sonucu, görme keskinliğinin olumsuz etkilendiğini ileri sürmüşlerdir. Ohashi ve ark. SRD varlığında; grid lazer fotokoagülasyonun etkinliğinin azaldığı, maküla ödeminin absorbe olmasının geciktiği, bunun da görme keskinliğini düşürdüğünü tespit etmişlerdir (130). Joshi ve ark. SRD olan ve olmayan RVT'li hastalarda, deksametazon implant sonrası takiplerde görsel prognoz açısından istatistiksel anlamlı fark

saptamamışlardır (106). Bhisitkul ve ark. SRVT’li gözlerde SRD varlığının görme keskinliğini iyi ya da kötü yönde etkilemediğini belirtmişlerdir (131). Noma ve ark. SRD olan ve olmayan RVDT’li gözlerde, başlangıca göre tek doz İVTA uygulaması sonrası üçüncü ve altıncı aylarda her iki grubun da görme keskinliği, maküla kalınlığı ve maküla sensitivitesinde istatistiksel anlamlı iyileşme saptamışlardır (132). İVTA uygulaması sonrası iki grup arasında görme keskinliği ve maküla sensitivitesi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Poon ve ark. ise SRD olan RVDT’li gözlerde SRD olmayanlara göre, altı aylık bevacizumab tedavisi sonrası görme keskinliği ve maküla kalınlığındaki iyileşmenin istatistiksel anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir. Regresyon analizinde de SRD varlığının, görme iyileşmesi için bağımsız faktör olduğunu saptamışlardır (129).

ISOS bandı bütünlüğü, fotoreseptör tabakanın sağlıklı olduğunu gösteren en değerli OKT bulgusudur (133). Fotoreseptör hücre ölümü, OKT’de ISOS bandının ve dış limitan membranın bütünlüğünün bozulmasına yol açmaktadır (133-135). Ota ve ark. SRVT’li gözlerde maküla ödemi geriledikten sonra foveal fotoreseptör tabakasının bütünlüğünün görsel sonuçlarla yakın ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir (136). Benzer olarak Murakami ve ark. RVDT’li gözlerde fotoreseptör tabakasının bütünlüğünün görsel açıdan prognostik bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (137). Literatürde birçok çalışmada ISOS bandı ve dış limitan membran defekti olan RVT’li gözlerde, tedavi sonrası SMK’da iyileşme olmasına rağmen görme keskinliğinde istatistiksel anlamlı iyileşme olmadığı bildirilmiştir (134,135,138,139). Veritti ve ark. RVT nedeniyle deksametazon uygulanan hastalarda, ISOS bandı ve dış limitan membran bütünlüğü ile görme keskinliği arasındaki korelasyonun; SMK ile görme keskinliği arasındakinden daha güçlü olduğunu belirtmişlerdir (110). Çalışmamızda tedavi öncesi ISOS bandı bütünlüğü bozuk olan hastaların %50’sinde tedavi sonrası görme keskinliğinde değişiklik olmadığı görüldü. Hastaların hiçbirinde tedavi sonrası fonksiyonel başarı elde edilemedi.

Retina pigment epiteli değişikliklerinin de ISOS bandı defekti gibi kötü görsel prognoza işaret eden bir bulgu olduğu düşünülmektedir (39). Maggio ve ark. RPE atrofi olan hastalarda sonuç görme keskinliğinin kötü olduğunu belirtmişlerdir (109). Çalışmamızda enjeksiyon öncesi RPE atrofi olan gözlerin %66.7’sinde enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde değişiklik olmadığı görüldü. Hastaların hiçbirinde tedavi sonrası fonksiyonel başarı elde edilemedi.

Retina ven tıkanıklıkları, sekonder epiretinal membranın yaygın sebeplerinden biridir. ERM gelişmesi için en az 4-6 ay süre geçmesi gereklidir. Sekonder ERM’li olgularda görme

keskinliği primer ERM'li olgulardan daha kötüdür (140). Kang ve ark. RVD'T'ye sekonder gelişen ERM'li olgulara vitrektomi cerrahisi uygulamışlardır (141). Cerrahi sonrası birinci yılda hastaların %48.5'inde görme keskinliğinin artmış olduğu belirtilmiş ve ortalama görme keskinliği kazancı 0.3 logMAR saptanmıştır. Cerrahi öncesi ortalama SMK 407.3 μ m iken cerrahi sonrası 274.7 μ m saptanmıştır. Çalışmamızda enjeksiyon öncesi ERM saptanan hastaların %75'inde enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde değişiklik olmadığı ve hastaların hiçbirinde tedavi sonrası fonksiyonel başarı elde edilemediği görüldü. Hastaların başlangıç DEİGK'ları ortalama 1.01 logMAR iken enjeksiyon sonrası üçüncü ayda 0.94 logMAR olduğu görüldü. Sonuç olarak RVT'ye sekonder gelişen ERM, medikal tedaviyle görme keskinliğinde sınırlı bir artış olmasına yol açmaktadır.

RVT'ye bağlı maküla ödemi olanlarda, başlangıç görme keskinliğinin düşük olduğu hasta sayısı az değildir. Çalışmamızdaki hastaların yarısında başlangıç görme keskinliği ≥ 1.0 logMAR saptanmıştır. RVT'nin tedavisiz doğal seyrini araştıran çalışmalarda, başlangıç görme keskinliğinin ≥ 1.0 logMAR olduğu hastalarda görsel prognozun kötü olduğu belirtilmiştir (40,41,46). Bu yüzden az gören RVT'ye bağlı maküla ödemi olan hastaların deksametazon implant tedavisine vereceği cevabın incelenmesi değerlidir. Maggio ve ark. bu hastalarda deksametazon implant tedavisinin, görme keskinliğini bir yıllık takip süresi sonunda istatistiksel anlamlı arttırmadığını belirtmişlerdir (109). Bu seride enjeksiyon sonrası üçüncü ve altıncı aylarda hastaların elde ettikleri görme keskinliği artışı istatistiksel anlamlı bulunmuş; ancak elde ettikleri artışı yıl boyunca koruyamadıkları tespit edilmiştir. Bu hastaların %50'si birinci enjeksiyondan sonra görme keskinliğinde ≥ 3 sıra kazanç elde etmişken; ikinci enjeksiyonda %21.4'ü, üçüncü enjeksiyonda %7'si ≥ 3 sıra kazanç elde etmişlerdir. Bu hastalarda ilerleyici apoptoz ve RPE atrofisi ile maküler iskeminin bu kayıpta etkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Dinah ve ark. az gören SRVT hastalarında deksametazon implant tedavisinin altı aylık takipte görme keskinliğini istatistiksel anlamlı iyileştirdiğini saptamışlardır (142). Hastaların %70'inin enjeksiyon sonrası üçüncü ayda görme keskinliğinde ≥ 3 sıra kazanç elde ettiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda başlangıç görme keskinliği ≥ 1.0 logMAR olan hastaların deksametazon implant enjeksiyonu sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda görme keskinliğinde elde ettikleri artış istatistiksel anlamlı saptandı; görme keskinliğinde ≥ 3 sıra kazanç elde edenlerin oranı birinci ve üçüncü aylarda %16.1, altıncı ayda ise %3.2 saptandı. DEİGK <1.0 logMAR olanlarda ise bu oran birinci ve üçüncü aylarda %51.6, altıncı ayda %25.8 bulundu. Başlangıç görme keskinliği ≥ 1.0 logMAR olan hastalarda tedavi ile görme keskinliğinde artış elde edildiği; ancak başlangıç görme keskinliği

<1.0 logMAR olanlarla kıyaslandığında görme prognozunun daha kötü olduğu görülmektedir. Shin ve ark. başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda görsel prognoz daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (133). Subramanian ve ark. ile Sakamoto ve ark. da başlangıç görme keskinliğinin RVT'li gözlerde prognostik bir faktör olduğunu; başlangıç görme keskinliği iyi olanların sadece tedavisiz doğal seyrine bırakıldıklarında değil, aynı zamanda tedaviyle de daha iyi görme keskinliği seviyelerine ulaştığını belirtmişlerdir (143,144).

Çalışmamızda deksametazon implant enjeksiyonu sonrası birinci ayda düzeltilmiş GİB >21 mmHg olanların oranı %22.8; >30 mmHg olanların oranı %6.5 saptandı. Üç doz deksametazon implant yapılan bir hastada topikal antiglokomatözlerle kontrol edilemeyen GİB artışı olması nedeniyle trabekülektomi yapılmıştır. Diğer hastaların GİB'leri topikal antiglokomatözlerle kontrol altına alınmıştır. GENEVA çalışmasında deksametazon implant sonrası 60. günde GİB'de bazale göre ≥ 10 mmHg artış oranı %12.6 saptanmıştır (71). Çalışmamızda enjeksiyon sonrası birinci ayda bazale göre ≥ 10 mmHg artış oranı %13.5 saptandı.

Takip süresince fakik gözlerin %13.2'sinde katarakt gelişmiş ve cerrahi uygulanmıştır. Hastaların ikisinde birinci dozdan sonra, üçünde ikinci dozdan sonra, ikisinde üçüncü dozdan sonra katarakt gelişmiştir. GENEVA çalışmasında 12 ayda iki defa deksametazon yapılan hastaların %29.8'inde katarakt geliştiği bildirilmiştir (71).

Hiçbir gözde retina dekolmanı ve endoftalmi gelişmemiştir.

Hiçbir hastada takip süresinde neovasküler glokom veya retina ve optik diskte neovaskülarizasyon gelişmemiştir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda RVT tanılı 61 hastanın (27 SRVT, 36 RVDT) 63 gözüne toplam 92 doz intravitreal deksametazon implant yapılmıştır. Takip boyunca hastaların görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü yapılmış; OKT ile makülanın anatomik durumu değerlendirilip santral maküla kalınlığı ölçülmüş ve FA ile maküla ve periferik retinanın perfüzyonu ile neovaskülarizasyon gelişimi değerlendirilmiştir.

Bu çalışma ile aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Tüm hastalar (SRVT ve RVDT) göz önünde bulundurulduğunda; başlangıca göre, deksametazon implant sonrası takiplerde görme keskinliği ve santral maküla kalınlığında anlamlı iyileşme saptandı.
- Fonksiyonel başarı: Enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylarda olguların %33.9'unda, altıncı ayda %14.5'inde görme keskinliğinde başlangıca göre ≥ 3 sıra iyileşme saptandı.
- Anatomik başarı: Enjeksiyon sonrası SMK ≤ 250 μm olan gözlerin oranı birinci ayda %59.7, üçüncü ayda %48.4, altıncı ayda %19.4 saptandı.
- Görme keskinliği ve santral maküla kalınlığında başlangıca göre elde edilen iyileşme oranlarının, enjeksiyon sonrası üçüncü aydan sonra azaldığı tespit edildi.
- SRVT ve RVDT'li gözler kıyaslandığında, her iki grupta da intravitreal deksametazon implant sonrası birinci ve üçüncü aylarda DEİGK ve SMK'da anlamlı iyileşme saptanırken; SRVT'li gözlerde altıncı ayda anlamlı iyileşme saptanmadı. Fonksiyonel başarı oranı enjeksiyon sonrası tüm takip aylarında, RVDT'lilerde daha yüksek saptandı.
- SRVT'li gözlerde anatomik iyileşme olmasına rağmen; fonksiyonel iyileşme sonuçlarının RVDT'li gözler kadar iyi olmadığı tespit edildi.
- İskemik ve iskemik olmayan tip SRVT'li hastalar kıyaslandığında; iskemik olmayan tip SRVT'li gözlerde başlangıca göre, enjeksiyon sonrası birinci ve üçüncü aylarda DEİGK'da istatistiksel anlamlı artış saptanırken, iskemik tip SRVT'de sadece birinci ayda istatistiksel anlamlı artış saptandı. İskemik tip SRVT'de başlangıca göre üçüncü ayda SMK'da istatistiksel anlamlı azalma olmasına rağmen; DEİGK'da istatistiksel anlamlı artma saptanmadı.

- Majör (üst temporal, alt temporal RVT) ve maküler RVT'li gözler, enjeksiyona verdikleri cevaplar açısından kıyaslandığında DEİGK ve SMK'daki iyileşme açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
- OKT'de intraretinal kist çapı $>600 \mu\text{m}$ saptanan RVT'li gözlerde enjeksiyon sonrası anatomik iyileşme olmasına rağmen; buna paralel ölçüde fonksiyonel iyileşme olmamaktadır.
- Seröz maküla dekolmanı olan ve olmayan RVT'li gözlerde, DEİGK ve SMK'da enjeksiyon sonrası anlamlı iyileşme saptanırken; üçüncü ve altıncı aylarda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
- OKT'de tedavi öncesi fotoreseptör ISOS bandı bütünlüğü bozuk olan gözlerin %50'sinde, RPE atrofisi olanların %66.7'sinde, ERM olanların %75'inde enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde değişiklik olmadı. Bu hasta gruplarının hiçbirinde fonksiyonel iyileşme görülmedi.
- Başlangıç görme keskinliği $\geq 1.0 \log\text{MAR}$ olan RVT'li hastalarda tedavi ile görme keskinliğinde artış elde edildiği; ancak başlangıç görme keskinliği $<1.0 \log\text{MAR}$ olanlarla kıyaslandığında görme prognozunun daha kötü olduğu saptandı.
- Dekametazon implant uygulaması sonrası birinci ayda, GİB'de bazale göre $\geq 10 \text{ mmHg}$ artış oranı %13.5 saptandı. GİB $>30 \text{ mmHg}$ olanların oranı %6.5 saptandı.
- Takip süresince fakik gözlerin %13.20'sinde katarakt gelişmiş ve cerrahi uygulanmıştır.

Sonuç olarak; sürekli salınımlı deksametazon implant RVT'ye bağlı maküla ödeminde etkili ve güvenilir bir ajandır. Hem SRVT'li gözlerde hem de RVDT'lilerde görme keskinliği ve maküla kalınlığı iyileşmektedir. Ancak GENEVA çalışmasında belirtilenin aksine çoğu hastada implantın etkisi altı aydan kısa sürmektedir. Başlangıçta intraretinal kist çapı $>600 \mu\text{m}$ olan, ISOS bandı bütünlüğü bozulmuş, RPE atrofisi gelişmiş, ERM olan hastalar ile başlangıç görme keskinliği $\geq 1.0 \log\text{MAR}$ RVT'li hastalarda deksametazon tedavisine rağmen görme keskinliğinde artışın sınırlı olduğu ve bu hasta gruplarında görsel prognozun kötü (ortalama sonuç görme keskinliğinin $\geq 1.0 \log\text{MAR}$) olduğu görüldü. Bu hasta gruplarında uygulanacak tedavinin etkisinin sınırlı olacağı akıldan tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophtalmol.* 1984;98:271-82.
2. Campochiaro PA, Hafiz 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.
3. Chen KH, Wu CC, Roy S et al. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40: 2627–32.
4. 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.
5. Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2012;90:98–103.
6. Noma H, Mimura T, Yasuda K et al. Role of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptors-1 and -2, Their Ligands, and Other Factors in Branch Retinal Vein Occlusion With Macular Edema *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3878–85.
7. Larsson J, Bauer Andreasson S. The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring the early course of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:187-90.
8. Abe T, Hayasaka S, Nagaki Y et al. Pseudophakic cystoid macular edema treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1286–8.
9. Binz N, Graham CE, Simpson K et al. Long-term effect of therapeutic laser photocoagulation on gene expression in the eye. *Faseb J* 2006;20:383–5.
10. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115–28.
11. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920–7.
12. Young S, Larkin G, Branley M et al. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2001;29:2–6.

13. Haller JA, Bandello F, Belfort R et al. 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.
14. Mathew R, Pearce E, Muniraju R et al. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1) *Eye* 2014;28:318–26.
15. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995;102:1434–44.
16. 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. *Ophthalmol* 2010;117:313-19.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133–41.
18. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243–7.
19. Zhou JQ, Xu L, Wang S et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology* 2013;120:803-8.
20. 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.
21. Staurenghi G, Lonati C, Aschero M et al. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1994;117:211-3.
22. 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.
23. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE et al. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980;87:91-8.
24. Hayreh SS, Zimmerman B, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1990;117:429–41.
25. Yau JW, Lee P, Wong TY et al. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008;38:904–10.
26. Christoffersen NLB, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1999;106:2054-62.

27. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost* 2010;8:1886-94.
28. Ponto KA, Elbaz H, Peto T et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost* 2015 doi: 10.1111/jth.12982.
29. Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM et al. Interventions for central retinal vein occlusion. An evidencebased systematic review. *Ophthalmology* 2007;114:507-19.
30. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the beaver dam eye study. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2000;98:133-43.
31. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Archives of Ophthalmology* 1996;114:545-54.
32. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: the blue mountains eye study. *Archives of Ophthalmology* 1996;114:1243-7.
33. Stem MS, Talwar N, Comer GM et al. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120:362-70.
34. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Archives of Ophthalmology* 2008;126:692-9.
35. Ring CP, Pearson TC, Sanders MD et al. Viscosity and retinal vein thrombosis. *British Journal of Ophthalmology* 1976;60:397-410.
36. Jack J Kanski, Brad Bowling *Clinical Ophthalmology Seventh Edition*, 2011.
37. Duker JS: *Retina and Vitreous*. Yanoff M, Duker JS (eds): *Ophthalmology*. Mosby, 2004:8.
38. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA et al. Optical Coherence Tomography of the Human Retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:325-32.
39. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. *İstanbul Retina Enstitüsü*
40. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1094–101.
41. The Central Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*,1997;115:486-91.
42. Gutman FA, Zegera H. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins. *Surv Ophthalmol* 1984;28:462-70.
43. Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:721-6.

44. Noma H, Minamoto A, Funatsu H et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;244:309-15.
45. Branch 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.
46. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1113–23.
47. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:36–46.
48. Jo N, Wu GS, Rao NA. Upregulation of chemokine expression in the retinal vasculature in ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4054–60.
49. Kaneda S, Miyazaki D, Sasaki S et al. Multivariate analyses of inflammatory cytokines in eyes with branch retinal vein occlusion: relationships to bevacizumab treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2982–8.
50. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2007;27:419–25.
51. Ach T, Hoeh AE, Schaal KB et al. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:155–9.
52. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L et al. 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.
53. Glacet-Bernard A, Coscas G, Lelong F et al. Erythrocyte aggregation and retinal vein occlusion: preliminary data for a randomized study on the efficacy of anti-erythrocyte aggregation (troxerutin) in retinal vein occlusion [in French]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1989;89:1393– 6.
54. 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.
55. Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Klompe M et al. The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl* 1984;15:219 –29.
56. Kohner EM, Hamilton AM, Bulpitt CJ et al. Streptokinase in the treatment of central retinal vein occlusion: a controlled trial. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1974;94:599– 603.

57. Kohner EM, Pettit JE, Hamilton AM et al. Streptokinase in central retinal vein occlusion: a controlled clinical trial. *Br Med J* 1976;1:550–3.
58. Hayreh SS. Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2003;217:167-88.
59. Glacet-Bernard A, Zourdani A, Milhoub M et al. Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:909-14.
60. Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:484–7.
61. Luckie AP, Wroblewski JJ, Hamilton P et al. A randomised prospective study of outpatient haemodilution for central retinal vein obstruction. *Aust NZ J Ophthalmology* 1996;24:223–32.
62. Maár N, Luksch A, Graebe A et al. Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004;122: 987-91.
63. Lip PL, Belgore F, Blann AD et al. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2115-9.
64. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425–33.
65. Ip MS, Scott IU, Van Veldhuisen PC et al. 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 Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127(9):1101–14.
66. Scott IU, Ip MS, Van Veldhuisen PC et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115–28.
67. Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Austr N Z J Ophthalmol*. 1999;27:431-2.
68. Benhamou N, Massin P, Haouchine B at el. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:246-9.
69. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM at el. Intravitreal triamcinolone acetamide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-50.

70. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136:791-6.
71. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion *Ophthalmology* 2010;117:1134–46.
72. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med.* 2005;9:777-94.
73. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-8.
74. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin N Am* 2006;19:335-44.
75. Usui T, Ishida S, Yamashiro K. VEGF164 (165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:368-74.
76. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUMB Life* 2001;52:61-6.
77. 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.
78. Bates DO, Hillman NJ, Williams B et al. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 2002;200:587-97.
79. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219-28.
80. Ishida S, Usui T, Yamashiro K et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2155-62.
81. Bell C, Cynam E, Landfair DJ et al. Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1999;35:533-42.
82. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an antivascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9.
83. Marmor MF, Megi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res* 1985;40:687-96.
84. Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina* 2007;27:1004–12.

85. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G et al. Bevacizumab for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: A Prospective, Randomized, Double-Masked Clinical Study. *Ophthalmology* 2012;119:1184–9.
86. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:2041–9.
87. Brown DM, Heier JS, Clark WL et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. *Am J Ophthalmol* 2013;155:429–37.
88. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L et al. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Long-term Follow-up in the HORIZON Trial. *Ophthalmology* 2012;119:802–9.
89. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:1594–602.
90. Fekrat S, Goldberg MF, Finkelstein D. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1998;116:43-52.
91. Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica* 2005;219:267–271.
92. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T et al. 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.
93. Yamamoto S, Saito W, Yagi F et al. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;138:907-14.
94. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1329-32.
95. Opremcak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* 2006;26:297-305.
96. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA et al. Pro-permeability Factors after Dexamethasone Implant in Retinal Vein Occlusion; the Ozurdex for Retinal Vein Occlusion (ORVO) Study, *American Journal of Ophthalmology* (2015) [Epub ahead of print].

97. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective trial. *Ophthalmologica* 1993;206:1-14.
98. Parodi MB, Iacono P, Ravalico G. Intravitreal triamcinolone acetonide combined with subthreshold grid laser treatment for macular oedema in branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1046–50.
99. London NJ, Chiang A, Haller JA. The Dexamethasone Drug Delivery System: Indications and Evidence. *Adv Ther* 2011;28:351-66.
100. 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.
101. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:1048–54
102. Merkoudis N, Granstam E. Treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion using sustained-release dexamethasone implants in a clinical setting. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:558-63.
103. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA et al. Randomized Controlled Study of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Persistent Macular Edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:309-17.
104. Singer MA, Capone Jr A, Dugel PU et al. Two or more dexamethasone intravitreal implants as monotherapy or in combination therapy for macular edema in retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study. *BMC Ophthalmology* 2015;15:33.
105. Capone Jr A, Singer MA, Dodwell DG et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for the treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (SHASTA study). *Retina*. 2014;34:342–51.
106. 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
107. Chiquet C, Dupuy AM, Bron F et al. Intravitreal dexamethasone implant versus anti-VEGF injection for treatment-naïve patients with retinal vein occlusion and macular edema: a 12-month follow-up study Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2015 [Epub ahead of print]
108. Querques L, Querques G, Lattanzio R et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (ozurdex ®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2013;229:21–5.

109. Maggio E, Polito A, Guerriero M et al. Intravitreal Dexamethasone Implant for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: 12-month Follow-Up and Prognostic Factors. *Ophthalmologica* 2014;232:207-15.
110. Veritti D, Macor S, Lanzetta P. Early Effects of Dexamethasone Implant on Macular Morphology and Visual Function in Patients with Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica* 2014;232:144-8.
111. Bezatis A, Spital G, Höhn F et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up – The SOLO study. *Acta Ophthalmologica* 2013;91:340-7.
112. Kuppermann BD, Haller JA, Bandello F et al. Onset and duration of visual acuity improvement after dexamethasone intravitreal implant in eyes with macular edema due to retinal vein occlusion. *Retina* 2014;34:1743–9.
113. Bandello F, Parravano M, Cavallero E et al. Prospective Evaluation of Morphological and Functional Changes after Repeated Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex®) for Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Res* 2015;53:207-16.
114. Ferrini W, Ambresin A. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema after retinal vein occlusion in a clinical setting. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013;230:423-6.
115. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2015;35:1016-27.
116. Hayreh S, Zimmerman M. Branch Retinal Vein Occlusion: Natural History of Visual Outcome. *JAMA Ophthalmol* 2014;13:13-22.
117. Noma H, Funatsu H, Mimura T et al. Inflammatory factors in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica.* 2012;227:146–52.
118. Noma H, Shimada K, Mimura T. Foveal Sensitivity and Morphology in Major and Macular Branch Retinal Vein Occlusion. *The Open Ophthalmology Journal* 2012;6:104-9.
119. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ et al. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984; 28:505–11.
120. Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1981;92:466–81.
121. TsoMO. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1982;89:902–15.
122. Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T et al. OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1567–72.

123. Ravalico G, Battaglia PM. Exudative retinal detachment subsequent to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 1992;205:77–82.
124. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Movement of intraretinal fluid from distant branch retinal vein occlusion to the submacular space. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* 2013;7:81-6.
125. Tsujikawa A, Sakamoto A, Ota M et al. Serous retinal detachment associated with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149: 291–301.
126. Spaide RF, Lee JK, Klancnik JM et al. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina* 2003;23:343–7.
127. Noma H, Funatsu H, Mimura T et al. Vitreous inflammatory factors and serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2012;32:86–91.
128. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2006;26:1029–33.
129. Poon YC, Chen CH, Kuo HK et al. Clinical Implications of Serous Retinal Detachment in Branch Retinal Vein Occlusion and Response After Primary Intravitreal Bevacizumab Injection *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2013;29:319-24.
130. Ohashi H, Nishiwaki H, Nonaka A et al. Delayed absorption of macular edema accompanying serous retinal detachment after grid laser treatment in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004;111:2050–6.
131. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H et al. Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013;120:1057-63.
132. Noma H, Funatsu H, Mimura T et al. Comparison of the efficacy of intravitreal triamcinolone acetate for cystoid macular edema with versus without serous retinal detachment in branch retinal vein occlusion: influence on macular sensitivity and morphology. *BMC Ophthalmology* 2012;12:39.
133. Shin H J, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica* 2011;89:35–40.
134. Wolf-Schnurrbusch UE, Framme C, Rothenbuehler SP et al. Predictors for visual outcome prior to anti-VEGF therapy in vascular occlusive disease. May, Fort Lauderdale, FL: ARVO. (2010)
135. Kang HM, Chung EJ, Kim YM et al. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:501–8.

136. Ota M, Tsujikawa A, Kita M et al. Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina* 2008;28:1502–8.
137. Murakami T, Tsujikawa A, Ota M et al. Photoreceptor status after resolved macular edema in branch retinal vein occlusion treated with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 2007;143:171–3.
138. Lima VC, Yeung L, Castro LC et al. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and visual outcomes in central retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology* (Auckland, NZ). 2011;5:299-305.
139. Coscas G, Coscas F, Zucchiatti I et al. SD-OCT pattern of retinal venous occlusion with cystoid macular edema treated with Ozurdex® *Eur J Ophthalmol* 2011;21:631–6.
140. Sakimoto S, Saito Y, Nakata K et al. Surgical outcomes of epiretinal membrane removal after successful pars plana vitrectomy for retinal diseases. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:227–30.
141. Kang HM, Koh HJ, Lee SC. Visual outcome and prognostic factors after surgery for a secondary epiretinal membrane associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:543–50.
142. Dinah C, Nenova K, Pushpoth S et al. Intravitreal dexamethasone for central retinal vein occlusion with low visual acuity: a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2013;97:796–7.
143. Sakamoto A, Tsujikawa A, Ota M et al. Evaluation of potential visual acuity in eyes with macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37:208–16.
144. Subramanian ML, Heier JS, Esrick E et al. Preoperative visual acuity as a prognostic indication for laser treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:462–7.