



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI OLAN HASTALARDA KOMBİNE
İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT VE ANTİ-VEGF
ENJEKSİYONU SONRASI ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sefa YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2017



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI OLAN HASTALARDA KOMBİNE
İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT VE ANTI-VEGF
ENJEKSİYONU SONRASI ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sefa YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet Âli YÜCEL

BURSA - 2017

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	17
Bulgular.....	20
Tartışma	36
Kaynaklar.....	45
Teşekkür.....	53
Özgeçmiş.....	54

ÖZET

Bu çalışmada kombine deksametazon implant ve anti-VEGF (aflibercept) enjeksiyonunun retina ven dal tıkanıklığına (RVDT) bağlı olan maküla ödemi üzerine etkisi ve komplikasyonları irdelenmiştir.

RVDT'ye bağlı kistoid maküla ödemi (KMÖ) nedeni ile Nisan 2014 ile Nisan 2017 tarihleri arasında kombine intravitreal deksametazon implantasyonu ve anti-VEGF (aflibercept) enjeksiyonu yapılmış 30 hastanın 30 gözü ve sadece deksametazon implantasyonu yapılmış 30 hastanın 30 gözüne ait dosyalar geriye dönük olarak incelendi.

Enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyondan sonra her ay maküla ödemi nüks edene kadar hastaların "Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS) eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK) ve göz içi basınçları (GİB) ölçülerek, optik koherens tomografisi (OKT) ile vitreomaküler ara yüzey değerlendirilerek santral maküler kalınlık (SMK) ölçüldü ve kaydedildi.

Tüm enjeksiyonlar sonrasında her iki grupta da anlamlı ve benzer anatomik ve fonksiyonel iyileşme gözlemlendi. Her iki grupta yaklaşık 8 aylık izlem süresince ortalama enjeksiyon sayısı 2,23 olarak bulundu. İlk enjeksiyon sonrasında DEİGK'ye ve en düşük SMK değerine ulaşma süresi kombine tedavi grubunda (sırasıyla 1,66 ve 2,03 ay) deksametazon grubuna (sırasıyla 2.36 ve 2.63 ay) göre anlamlı olarak daha kısa olarak saptandı (sırasıyla p:0,022 ve 0,037). Tekrar enjeksiyon zamanı her iki grupta ortalama 3,7 aydı. Deksametazon grubunda 2 gözde (%6) enfeksiyöz endoftalmi gelişti. Diğer komplikasyonlar ise her iki grupta benzer saptandı.

Sonuç olarak, deksametazon implanta anti-VEGF ilavesi, özellikle ilk enjeksiyon sonrasında daha hızlı anatomik ve görsel iyileşme ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, özellikle hızlı iyileşmenin hedeflendiği yoğun maküla ödemli RVDT olgularında kombine deksametazon implant ve anti-VEGF tedavisi tercih edilebilir bir seçenek olarak görülebilir.

Anahtar kelimeler: retina ven dal tıkanıklığı, deksametazon implant, anti-VEGF

SUMMARY

In this study, we evaluated the effects and the complications of combined dexamethasone intravitreal implant (DEX implant) and anti-VEGF injection (aflibercept) for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

A total of 30 eyes of the 30 patients in DEX implant group and 30 eyes of the 30 patients in the combination therapy group who had cystoid macular edema due to the branched retinal vein occlusion, got hospitalized between April 2014 and April 2017 were retrospectively evaluated upon their patient records.

Best-corrected visual acuity (BCVA) with Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) scale and intraocular pressure (IOP) of the patients were thoroughly evaluated; vitreomacular intermediate surface was evaluated with spectral-domain optic coherence tomography (OCT) and central macular thickness (CMT) were measured and recorded before injection and monthly after injections until macular edema relapses.

Significant and similar anatomical and functional improvements were observed in both groups after all injections. The average number of injections was 2.23 during the approximately 8 months follow-up period in both groups. Time to reach the BCVA and the lowest CMT value was significantly shorter in the combined treatment group (1.66 and 2.03 months respectively) than the dexamethasone group (2.36 and 2.63 months respectively) ($p:0.022$ ve 0.037 respectively). The re-injection time was 3.7 months in both groups. In the dexamethasone group, infectious endophthalmitis developed in 2 eyes (6%). Other complications were similar in both groups.

In conclusion, DEX implant results in a faster anatomical and visual improvement after anti-VEGF addition, especially after the first injection. Therefore, combined DEX implant and anti-VEGF treatment may be preferred, especially in cases of intense macular edema with BRVO targeted to rapid healing.

Keywords : Branched retinal vein occlusion, dexamethasone implant, anti-VEGF



GİRİŞ

Retina ven tıkanıklıkları (RVT) vasküler hastalıklar arasında diyabetik retinopatiden sonra ikinci en sık görülen hastalıktır (1). Kan-retina bariyerinin bozulması sonucunda plazma eksudasyonuna bağlı maküla ödemi sıklıkla meydana gelmektedir. Maküla ödemi RVT'de görme kaybının en sık sebebidir.

Ülkemizde retinal ven tıkanıklığı konusunda bir prevalans veya insidans çalışması mevcut değildir. Klein ve ark. yaptığı 15 yıllık bir insidans çalışmasında 100.000 kişilik bir popülasyonda 500 yeni retina ven kök tıkanıklığı (RVKT) olgusu ve 1800 yeni retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) olgusu tespit etmişlerdir (2). Rogers ve ark. tarafından değişik yaş ve etnik gruplardan oluşan 15 popülasyonun verileri toplanarak analiz edilmiştir (3). Bu prevalans çalışmasının verilerine göre her 1000 kişinin 4,42'sinde RVDT; 0,8'inde ise RVKT olduğu belirtilmiştir.

RVT genellikle tek taraflı olmakla beraber; RVKT %10 oranında, RVDT ise %5-6 oranında bilateral olmaktadır. Tek taraflı vakalarda bir sene içinde diğer gözün de etkilenme olasılığı RVKT için %5, RVDT için ise %10 oranındadır (4).

1. Anatomi ve Histoloji

Retina gözün iç yüzeyinde arka 2/3-3/4'lük bir alanını kaplayan nöronal, glial ve damarsal yapılardan oluşan histolojik olarak çok katlı bir dokudur. Maküla, major vasküler arkların arasında kalan fovea merkezli 4,5-6 mm'lik dairesel bir alandır; makülanın santralindeki 1,5 mm çapındaki alan ise fovea olarak adlandırılırken, foveanın merkezindeki 0,35 mm'lik alana da foveola denir. Umbo ise foveolanın merkezinde 150 µm çapındaki halkaya verilen isimdir. Maküla histolojik olarak iki ve daha fazla gangliyon hücre tabakasından oluşan alan iken, fovea fotoreseptör olarak yalnızca kon

hücrelerinin bulunduğu alandır. Foveola ise bu alanın santralinde iç nükleer tabaka ve gangliyon hücrelerinin laterale doğru deplase olduğu bölgedir.

Foveada sadece kon hücreleri bulunmaktadır (140.000kon/mm²). Rod hücreleri ise santral 20 derecelik alanda maksimum yoğunluğa ulaşıp (160.000rod/mm²) periferde doğru azalır.

Retinanın gerisinde bulunan koroid, vasküler yapılardan oldukça zengin bir yapıdır. İçte ise vitreusla komşuluğu bulunan retina içten dışa doğru şu tabakalardan oluşmaktadır (5);

- 1- İnternal limitan membran
- 2- Sinir lifleri tabakası
- 3- Ganglion hücreleri
- 4- İç pleksiform tabaka
- 5- İç nükleer tabaka
- 6- Dış pleksiform tabaka
- 7- Dış nükleer tabaka
- 8- Dış limitan membran
- 9- Fotoreseptör hücreleri
- 10- Pigment epitel tabakası

2. Retinanın Dolaşımı

Retinanın dolaşımı uveal ve retinal olmak üzere iki damar sistemi tarafından sağlanır. Uveal vasküler sistem iris, silyer cisim ve koroid tarafından oluşturulur. Optik diskte bu iki sistem birbiriyle anastomoz yapar. Normal insanlarda buradaki venöz anastomozların hemodinamik açıdan önemi pek yoktur, fakat santral retinal ven tıkanıklığında bu bağlantılar önem kazanır ve genişlemiş optosilyer venleri oluşturup retinal venöz drenajın önemli bir kısmını sağlamış olurlar (6).

Fotoreseptörler ve pigment epitel tabakası da dahil olmak üzere retinanın dış katları koroidden (posterior silyer arterlerden) beslenirken, iç katları ise retinal sistemden (santral retinal arterden) beslenir. Her iki sistemin de arteri oftalmik arterdir. Oftalmik arter %98 oranında internal karotis arterden, %2 oranında orta meningeal arterden çıkar (7). Oftalmik arterin tüm

çapı yaklaşık 300 µ'dur. Santral retinal arterin lümeninin çapı yaklaşık 170 µ'dur (8). Santral retinal venin lümeninin çapı yaklaşık 200 µ'dur (9). Oftalmik arterden santral retinal arter ve posterior silyer arterler oluşur.

Vücudun diğer kısımlarında olduğu gibi gözde de arterler ve venler birbirine yakın seyreder, aynı ya da benzer isimlerle adlandırılır; yani santral retinal arter ve santral retinal ven, optik sinirin içinde birlikte yol alır ve dallanmaları benzer şekildedir. Optik sinir içinde santral retinal arter, santral retinal venin nazalinde yer alır.

3. Retinal Ven Tıkanıklığı (RVT)

3.1. Retinal Ven Tıkanıklığı Sınıflaması

İntrauterin dönemde santral retinal ven aralarında anastomoz ağı bulunan iki daldan meydana gelmektedir. Doğumdan önce bir dal spontan regrese olur; ancak popülasyonda %20,5 oranında bu regresyon olmaz ve iki adet santral retinal ven bulunabilir (10). Bu iki dal üst alt, nazal temporal veya çapraz olarak bulunabilir. Bu bilgiler doğrultusunda olgular tıkanıklığın yerine göre anatomik olarak üç grupta incelenebilir. Santral retinal venin lamina kribrozadan geçişi esnasında meydana gelen trombozdan kaynaklanan klinik tabloya retinal ven kök tıkanıklığı (RVKT), bunun öncesinde retinada arter ve venlerin çaprazlaşma yerlerinde meydana gelen trombozdan kaynaklanan klinik tabloya retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT), iki adet santral retinal veni bulunan olgularda ise bu venlerden bir tanesinde meydana gelen trombozda görülen klinik tabloya hemiretinal ven tıkanıklığı (HRVT) ismi verilir.

Tıkanıklığın yeri yanı sıra kapiller perfüzyona göre de bu olgular iskemik ve iskemik olmayan olarak da sınıflandırılabilir. İskemi varlığında vazoendotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve diğer sitokinlerin salınımının artmasına bağlı olarak iriste, iridokorneal açıda ve retinada neovaskülarizasyon gelişebilmektedir. Sonucunda ise neovasküler glokom, vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanı gibi sonuçlar ile karşılaşılabılır. Santral Retinal Ven Oklüzyonu çalışma grubu iskemiye

flöresein fundus anjiyografide (FFA) 10 optik disk çapından daha geniş bir alanda kapiller non-perfüzyon olması olarak tanımlamıştır (11,12).

3.1.1 Retinal Ven Dal Tıkanıklığı (RVDT)

Oftalmoskopide tıkalı venin drenajını sağladığı alanda intraretinal hemorajiler, retinal ödem ve sinir lifi infarktları olan eksudasyonlar görülür. Eksudasyonların yoğun olması olgunun iskemik komponenti olduğu yönünde değerlendirilebilir. Görme keskinliğindeki azalma maküladaki ödemin miktarı ile ilişkilidir (13). Bunun yanında blokajın olduğu yerde arteriyovenöz çaprazlaşmalar görülebilir, çaprazlaşmanın olmadığı alanlarda meydana gelen tıkanıklıklarda koryoretinit ve retinal vaskülit ön tanıları mutlaka değerlendirilmelidir. RVDT olgularında ön segment neovaskülarizasyonu diyabet gibi iskemik bir vasküler hastalık eşlik etmemesi durumunda nadiren görülür, fakat olguların %20'sinde 6-12 ay içerisinde retinada neovaskülarizasyon gelişebilmektedir. Neovaskülarizasyon varlığında uygun tedavi protokollerinin uygulanmaması halinde olguların %60'ında preretinal hemoraji ve vitreus hemorajisi oluşur. Zamanla oklüde olan ven sklerotik bir görünüm kazanır, venin komşuluğundaki arterde de gliotik değişiklikler ve attenüasyon görülür. Kronik fazda ise hemorajilerin absorpsiyonu sonrasında etkilenen retina segmentinde mikrovasküler anomaliler ve kollateraller saptanabilir.

3.1.2 Retinal Ven Kök Tıkanıklığı (RVKT)

Oftalmoskopide dört kadranı da tutan yaygın nokta ve alev şeklinde hemorajiler, genişlemiş ve kıvrımı artmış retinal venler ile optik disk ödemi görülür. İskemik tipte ise yoğun olarak eksudasyonlar vardır ve hemoraji yoğunluğu retinanın izlenmesini engelleyecek kadar fazla olabilir. Bu kanamalar bazı olgularda iç limitan membranı aşarak vitreus hemorajisi şeklinde de oluşabilir.

Erken dönemde iskemik tip RVKT'de eksudatif retina dekolmanı sonucu aç kapanması glokomu da görülebilir. Erken dönemde görülen aç kapanması glokomu neovaskülarizasyon ile ilişkili değildir; fakat olguların en

az %23'ünde 15 ay içerisinde neovasküler glokom gelişebilmektedir (14). Üç ay içerisinde gelişen glokom 90 gün glokomu olarak adlandırılır. Neovasküler glokom öncesinde neovaskülarizasyon ilk olarak gonyoskopik muayenede trabeküler ağda sonrasında pupil sınırında görülür.

İskemik olmayan tipte benzer fundus bulguları vardır fakat hemorajilerin ve eksudasyonların yoğunluğu çok daha azdır ve neovaskülarizasyon görülme ihtimali %2'den daha azdır. İskemik olmayan tip RVKT'de 15 ay içerisinde neovasküler glokom gelişimi riski %0-33 arası olarak tespit edilmiştir . Bu aralığın bu kadar geniş olmasının sebebinin iskemik olmayan tipten iskemik tipe olan dönüşümden olduğu düşünülmektedir (14). Çünkü, Santral Retinal Ven Okluzyonu çalışma grubunun verilerine baktığımızda 4 ay içinde olguların %15'inde, 3 yıl içinde ise toplamda %34'ünde iskemik olmayan tip RVKT'den iskemik tip RVKT'ye dönüşüm görülebilmektedir (11). Aynı çalışmada ayrıca iskemik tipe dönüşümün özellikle ilk 4 ay içinde çok hızlı olduğuna dikkat çekilmektedir.

3.2 Retinal Ven Tıkanıklığı Etiyolojisi

RVT'nin etiolojisinde en önemli etken trombüs oluşumudur. Arterin lamina kribrozada veya çaprazlaşma yerlerinde vene yaptığı mekanik baskı nedeniyle damar endotelinde hasar meydana gelmekte, hemodinamik faktörlerin de etkisiyle trombüs oluşmaktadır. Bunun yanında nadiren de olsa tiroid orbitopatisi, retrobulber hemoraji veya kitleye bağlı da RVT gelişebilmektedir. Etiyolojide primer trombüs oluşumunun rolü halen tartışmalı da olsa risk faktörleri arasında yer almaktadır.

3.3 Retinal Ven Tıkanıklığı Risk Faktörleri

Etiyolojide trombüs oluşumu söz konusu olduğundan primer risk faktörü aterosklerozis olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte hiperviskozite ve retinal vende türbülant akım oluşması da risk faktörleri arasında yer aldığı varsayılmaktadır (15). Bu patolojik süreç göz önünde bulundurulduğunda retinal ven tıkanıklığı oluşumunda sistemik risk faktörleri ise şunlardır;

- 1- Hipertansiyon (16)

2- Diyabetes mellitus (15-18)

3- Hiperlipidemi (19)

4- Hiperhomosisteinemi (20)

5- Koagülasyon bozuklukları (21)

a. Hiperviskozite; Lösemi, Multiple Myeloma, Waldenström Makroglobulinemisi

b. Faktor V Leiden Mutasyonu

6-Sistemik enflamatuar hastalıklar (22)

a. Behçet Hastalığı,

b. Sarkoidozis,

c. Poliarteritis Nodoza.

Oküler risk faktorleri ise glokom, kısa aksiyel uzunluk ve retrobulber bası yapan nedenlerdir (15).

Sistemik hipertansiyon ateroskleroz gelişiminde rol oynadığından RVT olgularının bütün tiplerinde önemli bir risk faktörüdür (15). Diyabet ise RVT olgularında normal popülasyondaki oranından daha fazla değildir ama ateroskleroz patogenezindeki rolü nedeniyle risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve diyabet tanısı olmayanların mutlaka kontrolü, olanların da HbA1C seviyelerinin < 7,5 mmol/mol tutulması önerilmektedir (15-18). Yapılan iki meta-analiz çalışmasında faktor V Leiden mutasyonunun RVT riskini %50-60 oranında arttırdığı gösterilmiştir; fakat diğer protrombotik hastalıklar (Antitrombin-3, Protein-C, Protein-S eksikliği) ile arasında benzer bir ilişki bulunamamıştır (23,24).

Oküler risk faktörü olarak ise açık açılı glokom ilk sırada yer alır ve yüksek göz içi basıncının venöz dışı akımın bozulmasına ve staz oluşumu nedeniyle ven tıkanıklığına yol açtığı düşünülmektedir (17,25). Glokomun hem RVKT'ye hem de RVDT'ye yol açtığını bildiren yayınlar mevcuttur (26,27). Oral kontraseptif kullanımı tromboemboli riskini arttırmaktadır fakat yapılan çalışmalarda aralarında bir korelasyon gösterilememiştir (28,29).

3.4 Retinal Ven Tıkanıklığı Fizyopatolojisi

RVT temelde retinanın drenajını sağlayan vasküler yapıların blokajı ve buna bağlı olarak artan damar içi basınç nedeniyle meydana gelen ekstrasvazasyondur. Bunun maküla komşuluğunda olması durumunda ise maküla ödemi meydana gelmektedir. Blokaj ise intraluminal trombüs oluşumu ile ilişkili bir durumdur. İntraluminal trombüs oluşumunu açıklayan mekanizma Virchow triadıdır (staz, endotel hasarı ve hiperkoagulabilite).

Retinada ve lamina kribrozanın lamelleri arasında arterler ve venler ortak bir kılıfın içinde yer almaktadır ve fizyopatolojik mekanizmanın temelini bu yakın komşuluk oluşturmaktadır. Arter ve venler yakın komşulukta buldukları alanlarda ortak bir adventisya kılıfı içinde yer alırlar; bu nedenle aterosklerozise bağlı sertleşen arter duvarı komşuluğundaki venöz damara bası yaparak türbülansa neden olur. Buna bağlı da endotel hasarı ve trombüs oluşumu görülür (30). Meydana gelen intraluminal basınç artışına bağlı oluşan ekstrasvazasyon sonucunda inflamasyon kaskadı devreye girer ve birçok sitokin salınır (31).

Noma ve ark.'nın RVDT'de salınan enflamatuar sitokinler ile ilgili yaptığı çalışmada VEGF, çözünebilir intersellüler adhezyon molekülü (SICAM-1), IL-6, monosit kemotaktik protein (MCP-1), pentraxin-3 (PTX3) ve pigment epiteli kaynaklı enflamatuar faktörlerin RVDT'de artmış olduğu, bununla birlikte artmış vasküler permeabilite ve maküla ödemi ile aralarında güçlü bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (32). Ayrıca VEGF'nin vitreustaki seviyesi ile ön kamaradaki seviyesi arasında da güçlü bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (33). Enflamatuar kaskadın tetiklenmesi ile salınan mediatörlerin endotelde hasara yol açtığı ve kan retina bariyerini bozduğu bilinmektedir (34-36). Bunlara bağlı olarak da maküla ödemi meydana geldiği düşünülmektedir.

3.5 Retinal Ven Tıkanıklığında Maküla Ödemi

3.5.1 Maküla Ödeminin Fizyopatolojisi

Kan retina bariyerinin bozulmasına bağlı vasküler yatak dışına çıkan plazma içeriğinin miktarının, hücresel ve osmotik kontrol mekanizmalarıyla kontrol edilememesi sonucu ekstrasellüler alan genişler. Makülada dış pleksiform ve iç nükleer tabakada ekstrasellüler alanın genişlemesi maküla ödemi olarak tanımlanır (37).

3.5.2 Maküla Ödeminin Etiyopatogenezi

Maküla ödeminde ekstrasellüler alanda biriken sıvının kaynağı kan-retina bariyerinde bozukluğa yol açan herhangi bir enflamatuvar, iskemik, hidrostatik, toksik, metabolik veya herediter bir nedenden olabileceği gibi, bu sıvının ekstrasellüler alandan pompalanmasını sağlayan retina pigment epitelini etkileyen bir patoloji olabilir. İntraoküler enflamasyon varlığında salınımı artan enflamatuvar mediyatörlerden ve sitokinler kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olmaktadır (38). Hipertansiyonun ise hidrostatik basınçta ani yükselme ile kan-retina bariyerinde bozulmaya sebep olduğu düşünülmektedir (39). Diyabet hastalarındaki maküla ödeminin sebebi olan iç kan-retina bariyerinde bozulma artan mediyatör salınımı ve erken dönemde perisit hücre kaybı ve mikroanevrizma gelişimi ile bozulan damar yapısındaki patolojik değişikliklere bağlı olarak düşünülmektedir (37). Maküla ödeminde yol açan retinanın vasküler hastalıklarından birisi de retinal ven tıkanıklığıdır, ve retinal ven tıkanıklığı hastalarında görme azalmasının en sık nedeni maküla ödemidir. Radial düzlemde içi sıvı dolu kistoid yapılardan oluşan maküla ödemi, kistoid maküla ödemi olarak tanımlanır. Kistoid boşukların içinde sıvı-kan seviyelerinin görüldüğü kistoid maküla ödemi retinal ven tıkanıklığında daha sık olmakla birlikte diyabetik veya psödo fakik maküla ödeminde de görülebilmektedir. Bu nedenle sıvı-kan seviyelerinin izlendiği kistoid maküla ödemi vakalarında retinal ven tıkanıklığı ayırıcı tanıda ilk değerlendirilmesi gereken hastalıktır (40).

3.6. Retinal Ven Tıkanıklığı Muayene Bulguları

Retina ven tıkanıklığı (RVT) olan hastalar sıklıkla görsel yakınmalar ile başvururlar ve muayenelerinde görme keskinliğinde azalma veya skotom tespit edilmektedir. Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) hastalarında görme keskinliği her zaman etkilenmeyebilir; ama RVKT hastalarında mutlaka görme kaybı olur ve bu görme kaybı intermittan epizotlar ile yavaş yavaş olabileceği gibi ani olarak da olabilmektedir. Görme kaybına metamorfopsi ve mikropsi de eşlik edebilir (41).

3.7. Retinal Ven Tıkanıklığı (RVT) Yardımcı Tanı Yöntemleri

RVT tanısı çoğu olguda klinik muayene ve öykü ile konulmakta, fakat tedavi kararında ve takiplerde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bir takım yardımcı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Fundus florescein anjiyografisi (FFA) ve elektoretinografi (ERG) iskemi varlığını tespit etmede kullanılırken maküla ödeminin tedavi ve takibinde ise optik koherens tomografisi (OKT) kullanılmaktadır. İskemi varlığını göstermede FFA tekrarlanabilirliği düşük bir test iken, özellikle spektral OKT'nin tekrarlanabilirliği yüksektir (42). Hayreh ve ark. da FFA'nın erken dönemde iskemik olan olguların yalnızca %50-60'ının tespit edebildiğini, ERG bulgularının ve RAPD (Rölatif affarent pupil defekti) varlığının iskemik olan olguları %97 oranında tespit edebilmesi nedeniyle bu testlerin daha güvenilir olduğunu ifade etmişlerdir (43).

3.7.1. Optik Koherens Tomografisi (OKT)

OKT, Michelson interferometresinin prensibine uygun olarak çalışan, in vivo olarak yüksek çözünürlükte retinal kesitleri incelememizi sağlayan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi gelişen olgularda uygulanan tedavinin etkinliğinin takibini yapmak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca SCORE çalışması raporlarında fotoreseptör iç ve dış segmentlerindeki değişikliklerin görme keskinliği ile körele olduğu ifade edilmiştir (44).

3.7.2. Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA)

İntravenöz olarak verilen floresein boya maddesi ve özel bir kamera yardımıyla retinanın ve koroidin vasküler yapısını ve dinamiğini ve ilgili dokuların perfüzyonunu değerlendirmemize yarayan bir görüntüleme yöntemidir. RVT'de kullanım amacımız dokuların perfüzyonunu değerlendirip tedavi protokolümüzü ve takip sıklığımızı belirlemektir. FFA'da >10 optik disk çapı non-perfüzyon alanı olması retina ven kök tıkanıklığında (RVKT) iskemi olarak tanımlanmıştır (11). Bu olgularda optik disk ödemi de iskemik olmayan tipe göre daha fazla görülmekte ve FFA'da artan hiperfloresansa yol açmaktadır.

RVKT'de her iki tipte de basınç artışına bağlı bozulan iç kan-retina bariyerine bağlı floresein maddenin ekstravazasyonu olur ve bu kendini kapiller kaçak olarak gösterir. Diffüz ve fokal maküla ödemi de FFA ile görülebilir. FFA'da ayrıca RVT nedeniyle bozulan venöz akıma alternatif olarak retina ve koroid arasında gelişen şant damarları ile neovaskülarizasyonun ayrımı yapılabilmektedir. Şant damarları venöz fazda yavaş dolup gösterirken herhangi bir sızıntıya yol açmazlar, fakat neovaskülarizasyon (NV) odakları arteryel fazda erken dolup venöz fazda sızıntıya neden olurlar. Şant damarları venöz-venöz ya da venöz-arteryel olabilmektedir; NV odakları ise non-perfüze alanların komşuluğunda perfüzyonun olduğu alanlara yerleşir. Bu iki vasküler oluşumun ayrımı şant damarlarına lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisi uygulamamak için önemlidir. RVDT'de de bozulan iç kan retina bariyerine bağlı floresein madde ekstravazasyonu etkilenen alanda görülürken, non-perfüze alanların olması halinde kapiller floresans kaybı görülmektedir (43). RVDT olgularının %25'inden azında optik diskte veya retinada neovaskülarizasyon gelişebilmektedir (45). Non-perfüze RVDT olgularında görülen kollateral damarlar ile neovaskülarizasyon odaklarının da ayrımı FFA ile yapılabilir. Kollateral damarlarda sızıntı olmazken neovasküler yapılarda venöz fazda sızıntı vardır.

3.7.3. Optik Koherens Tomografisi Anjiyografi (OKTA)

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) hareket kontrastını kullanarak, kan akımının üç boyutlu görüntülerini oluşturan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem ile hızlı bir spektral domain optik koherens tomografi (SD-OCT) taraması yapılarak retinadaki aynı lokalizasyondan elde edilen tekrarlayan ölçümler karşılaştırılırken, görüntülerdeki değişiklikler tespit edilmektedir. Dışarıdan bir kontrast boya maddesi verilmeden, non-invaziv olarak retinanın vasküler yapısının detaylı bir haritasının elde edilmesi sağlanabilmektedir (46).

OKTA vasküler yapıları “en face” olarak değerlendirebilmektedir. “En face” görüntüleme, retinanın tüm damarlarını gösterebileceği gibi; iç, orta ve dış retina tabakalarındaki damarların da ayrı ayrı görüntülenmesidir. İstenildiği takdirde retinanın farklı damar tabakaları farklı şekilde renklendirilerek 3 boyutlu görüntü elde edilebilmektedir.

OKTA ile santral retinal ven tıkanıklıkları, ven dal tıkanıklıkları ve arter tıkanıklıkları gibi vasküler patolojiler görüntülenebilmektedir. Görüntülenen iskemi alanları floresein anjiyografidekilerle uyum göstermektedir. OKTA ile yüzeysel ve derin retinal kapiller pleksusların ayrı ayrı değerlendirilebilmesi ise floresein anjiyografide sağlanamamaktadır (47).

3.8. Retinal Ven Dal Tıkanıklığında (RVDT) Tedavi

RVT olgularında pratikte tıkanıklığın tedavisi değil görme kaybına yol açan en sık komplikasyon olan maküla ödeminin tedavisi yapılmaktadır. Bunun yanında iskemik olan vakalarda iskemiye sekonder gelişebilecek komplikasyonları engellemeye yönelik tedaviler de uygulanmaktadır.

RVDT'nin tedavisiz izlendiği birçok çalışmayı karşılaştıran bir yazıda hastaların 1/3 ile 3/4'ünde görme keskinliğinde iki sıra ve daha fazla artış olduğu tespit edilmiştir (48). Bu hastalarda üçüncü ayda ortalama bir harf kazancı olduğu gösterilmiş, 18. ayda ise 15 harf kazancı olduğu gösterilmiştir. Ancak görme keskinliğinde 20/40'ın üzerine genelde çıkılmadığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise tedavisiz izlenen maküler

ven dal tıkanıklığı olan hastaların %20'sinde görme keskinliğinde spontan düzelme görülmüştür.

RVDT'nin tedavisinin diğer pek çok seçeneği bildirilmiştir. Bunlar arasında antikoagülasyon, hemodilüsyon, lazer fotokoagülasyon, steroid ve anti-VEGF uygulamaları ve cerrahi tedavi bulunmaktadır (49-50).

Sistemik antikoagülanların RVDT'nin önlenmesi ve tedavisindeki rolü tartışmalıdır (51-52). Patogeneze yönelik olarak retinal perfüzyonun iyileştirilmesi amacıyla yapılan hemodilüsyon terapisinde ise etkili bir sonuç elde edilememiştir. (53).

3.8.1. Lazer Fotokoagülasyon

Branch Vein Occlusion Study (BVOS), RVDT tedavisinde argon lazer fotokoagülasyonun etkinliğini araştıran en geniş kapsamlı çalışma olup bu çalışma grid-patern argon lazer fotokoagülasyon tedavisinin maküla ödemi azalttığını ve görme keskinliğini arttırdığını göstermiştir (54). Lazer fotokoagülasyon RVDT'ye bağlı maküla ödeminde standart tedavi olarak belirlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada lazer fotokoagülasyon sonrası koroidden retinaya artan oksijen akımı retinal arteriollerinde vazokonstriksiyona neden olup ve buna bağlı azalmış hidrostatik basınç sonucunda sızıntının azaldığı öne sürülmüştür (55). Diğer bir çalışmada lazer tedavisi sonrası VEGF seviyesinin azaldığı bulunmuştur (56). Başka bir çalışmada lazer tedavisinin VEGF etkisiyle oluşan endotel hücre migrasyonunu azaltan ve fotoreseptör ve Müller hücreler üzerinde nöroprotektif etkisi olan PEDF (pigment epitelinden türeyen faktör) düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (57). Sonuç olarak perfüze maküla ödeminde lazer tedavisi az oranda görmeyi düzeltmektedir. Tedavi öncesi görmesi düşük olan olgularda iyi sonuçlar alınamamaktadır. İskemik maküla ödeminde ise etkileri henüz bilinmemektedir.

3.8.2. İntravitreal Kortikosteroid

Kortikosteroidler; prostaglandin ve lökotrien oluşumunu inhibe etmekte, makrofaj aktivitesini baskılmakta, VEGF, IL-6, IL-8 MCP-1 gibi

anjiyojenik ve inflamatuvar moleküllerin üretimini azaltmakta ve ayrıca vazokonstriksiyona yol açarak hücre içi ve hücre dışı ödemin azalmasını sağlamaktadır (58,59). Campochiaro ve ark. yaptıkları bir çalışmada RVT'li hastalarda deksametazon implantın birçok permeabilite artırıcı vazoaktif protein düzeyini azalttığını ve maküla ödeminde (MÖ) düzelme olduğunu göstermişlerdir (60).

SCORE çalışma grubu triamsinolon asetonidin MÖ tedavisindeki etkilerini gösteren ilk randomize ve çok merkezli çalışmadır. SCORE-BRVO çalışmasında RVDT'ye bağlı maküla ödeminde birinci yılın sonunda 1 mg ve 4 mg İVTA (İntravitreal triamsinolon) yapılan hastalar ile maküler grid fotokoagülasyon yapılan hastalar arasında görme keskinliği artışı açısından anlamlı fark görülmemiştir (61).

İVTA uygulanan hastalarda görülen sınırlı etki süresi, yan etkilerinin varlığı, sürekli salınımlı intravitreal steroid gelişimini teşvik etmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu deksametazon implantının (Ozurdex®) etkinliği kanıtlanmış ve RVDT ve RVKT' ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1,62,63). Deksametazon implantı 0,7 mg deksametazon içermektedir. Yavaş olarak salınır ve implant su ve karbondioksit dönüşerek kaybolmaktadır.

Chang-Lin ve ark. sürekli salınımlı deksametazon implantın farmakokinetik ve farmakodinamiğini araştırmışlar, 34 maymunun her iki gözüne 0,7 mg deksametazon implantasyonu yapmış ve bellik aralıklarla 270. güne kadar kan, vitreus ve retina örnekleri toplayıp analiz etmişlerdir. Uygulama sonrası altıncı aya kadar retina ve vitreusta deksametazon saptanmış, altıncı aydan sonra ise ölçülebilecek düzeyin altına inmiştir. İlk 2 ay boyunca maksimum konsantrasyon, ikinci ayda ise pik konsantrasyon elde edilmiştir. İkinci aydan sonra da ilaç daha düşük konsantrasyonlarda salınmaya devam etmektedir (64). Klinik çalışmalarda bu çalışmada olduğu gibi maksimum etki ikinci ayda olmaktadır (65-68).

3.8.3. İntravitreale Anti-VEGF

RVDT olgularında izlenen hemoraji ve ödemin artan venöz basınca bağılı erken dönemde salınımı artan VEGF de tablonun patofizyolojisinde önemli bir mediatördür (69). Buna ilave olarak VEGF konsantrasyonunun yükselmesiyle retinal iskemi tablosunun daha da arttığı hatta iskemik forma dönüşmede bu maddenin önemli bir mediatör olduğu bildirilmiştir (70). Aközde ve vitreusta bulunan VEGF miktarı ile maküla ödemi doğru orantılı görme keskinliği ise ters orantılı bulunmuştur (71). Üç ay içinde geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarı gelişebileceğinden maküla ödemi erken dönemde tedavi edilmelidir (72).

Bevacizumab VEGF'e spesifik olarak bağlanan ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan insan monoklonal antikorudur. Rosenfeld ve ark. ilk olarak İVTA sonrası nüks maküla ödemi görülen RVKT'li bir hastada intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğini bildirmişlerdir (73). Iturralde ve ark. İVTA'dan fayda görmeyen RVKT'li 16 hastada intravitreal bevacizumab ile erken dönemde maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde düzelme olduğunu göstermişlerdir (74). Prospektif başka bir çalışmada ise iskemik santral ve hemisantral retinal ven tıkanıklığı'na bağılı maküla ödemi olan olgulara 3 ay aralıklarla intravitreal 2.0 mg bevacizumab enjeksiyonu ile 6 aylık takip dönemi sonunda görme keskinliğinde artış ve maküla ödeminde azalma saptanmıştır (75). RVDT'ye bağılı maküla ödeminde intravitreal bevacizumab tedavisinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır (76-79).

Ranibizumab VEGF'nin tüm izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal antikor fragmanıdır. Monoklonal antikorun Fab kısmından oluşur ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eder. BRAVO çalışması RVDT hastalarında intravitreal ranibizumabın etkinliğini araştırmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmış, birinci gruba 0,5mg, ikinci gruba 0,3 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, üçüncü grup ise yalancı enjeksiyon grubunu oluşturmuştur. Hastalara 6 ay süre ile her ay enjeksiyon yapılmış, 6 aydan sonra ilse gerekli görüldüğü takdirde enjeksiyona devam edilmiştir.

Ranibizumab yapılan grupta kontrol grubuna göre çok daha iyi fonksiyonel ve anatomik sonuçlar elde edilmiştir (80).

Aflibercept ise bir füzyon proteini olup VEGF reseptörlerini taklit eden komponenti ile insan IgG'sinin Fc bölümünden oluşur. Böylece tüm VEGF-A'lara yüksek bir affinite ile bağlanarak onların reseptörlerine ulaşmalarını engeller. VIBRANT çalışmasında intravitreal aflibercept uygulanan RVDT hastaları, lazer grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastalara ilk 6 ay boyunca aylık, sonraki 6 ay boyunca iki ayda bir 2 mg aflibercept enjeksiyonu yapılmıştır. Aflibercept yapılan grupta lazer grubuna göre daha iyi fonksiyonel ve anatomik sonuçlar elde edilmiştir (81).

3.8.4. Cerrahi Tedavi

3.8.4.1. Vitreomaküler Ayrıştırma ile Birlikte Vitrektomi

Ven dal tıkanıklığında maküla ödemi görülme sıklığının posterior hiyaloid dekolmanı ile azaldığı gösterilmiştir (82). Saika ve ark. posterior hiyaloid ayrıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava enjeksiyonu uygulaması yapılan ven dal tıkanıklığı olan 19 olgunun %53'ünde görme keskinliğinin arttığını ve maküla ödeminin azaldığını bildirmişlerdir (83). Bu çalışmada hastalık süresi uzun olan hastaların cerrahi tedaviden daha az fayda gördüğü bildirilmiştir. Posterior vitreus dekolmanının maküla ödemi azaltmasındaki olası mekanizmalar, retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin alınması ve kollateral damarların olgunlaşması olarak açıklanmıştır (84). Bu konudaki bilgilerimiz randomize olmayan az sayıda çalışmadan ibarettir, bu konu ile ilgili daha fazla randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle RVDT olgularının tedavisinde günümüz için primer metot olarak önerilmemektedir.

3.8.4.2. Arteriyovenöz Şitotomi ile Birlikte Vitrektomi

Ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşması etyolojisine dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi olarak dekompresyonun etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart pars plana

vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulması sonrası adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması uygulanmıştır. Bu teknik ile ilgili çalışmalarda görme keskinliğinde artış, retina dolaşımında düzelme, maküla ödeminde azalma gibi sonuçlar bulunmaktadır (85-87).

İntravitreal farmakoterapi dönemi öncesinde tedavi için sadece lazer fotokoagülasyon ve/veya takip seçeneklerimiz varken, günümüzde farklı moleküllerin etkinlik ve güvenilirlikleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Bizim de çalışmamızdaki amacımız retinal ven dal tıkanıklığı olan hastalarda kombine intravitreal deksametazon implant ve anti-VEGF (aflibercept) enjeksiyonu sonrası retinadaki anatomik ve fonksiyonel sonuçların değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina polikliniğinde Nisan 2014 ile Nisan 2017 tarihleri arasında retina ven dal tıkanıklığına (RVDT) bağlı maküla ödemi tanısı alan ve tedavi olarak deksametazon implant veya kombine deksametazon implant ve anti-VEGF (aflibercept) enjeksiyonu uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dışlama kriterleri dışında kalan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Başlıca dışlama kriterleri; kontrolsüz glokom varlığı, vitrektomi öyküsü, santral korneal opasite olması, maküler ödeme neden olabilecek başka hastalıkların eşlik etmesi (diyabetik retinopati, enflamatuvar göz hastalığı), epiretinal membran varlığı, görmeyi olumsuz etkileyebilecek başka hastalıklar varlığı ve daha önceden retinal ven oklüzyonu için herhangi bir tedavi yapılmış olması olarak belirlendi. Bütün hastalara enjeksiyondan önce floresein fundus anjiyografisi (FFA) çekildi ve retinal ven oklüzyonu varlığı ve tipi doğrulandı. Ayrıca FFA'da belirgin maküler non-perfüzyonu olan ve 10 disk çapından fazla retinal iskemi alanı olan hastalar iskemik RVDT olarak değerlendirildi ve çalışmaya dahil edilmedi.

Enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyondan sonra aylık olarak Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK) ve göz içi basınçları (GİB) ölçüldü, ön ve arka segment muayeneleri eksiksiz olarak yapıldı, "spectral-domain" optik koherens tomografisi (OKT) (Heidelberg Engineering) ile vitreomaküler ara yüzey değerlendirildi ve santral maküler kalınlık (merkezi 3 mm'lik alan)(SMK) ölçüldü ve kaydedildi.

Takipler sırasında SMK değeri 350µm'nin üzerine çıkan, veya 300-350 µm arasında olup subjektif görsel azalma tarif eden hastalar, görme keskinliğinde 1 sıra veya daha fazla düşüş görülen veya SMK'da takip süresinde ölçülen en düşük değerden 150 µm veya daha fazla artış olan hastalar nüks olarak değerlendirildi. Bu hastalara aynı tedavi tekrar uygulandı.

İki grupta da her enjeksiyon siklusu sonrasında hastaların düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri, en düşük SMK değerleri ve en yüksek GİB değerleri ve hangi ayda bu değerlere ulaştıkları kaydedildi. Her enjeksiyon sonrası grup içi ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

Enjeksiyon öncesi hastalara retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalar intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için hastalara aydınlatılmış onam formları imzalatıldı. Tüm hastalarda enjeksiyondan önce tropikamid %1 ve fenilefrin %2,5 ile dilatasyon sağlandı. Proparakain HCl %0.5 ile topikal anestezi sağlandıktan sonra %5 povidon iyodür oküler yüzeye uygulandı, %10 povidon iyodür ile kapak ve etraf temizliği yapıldı ve steril drape örtüldü. Kapak ekartörü yerleştirildikten sonra %0.5 proparakain HCl ve sonrasında tekrar %5 povidon iyodür oküler yüzeye uygulandıktan sonra gözün üst temporal kadranından limbusun yaklaşık 3,5 mm gerisinden 0,7 mg deksametazon implant sklera içinde tünel oluşturularak kendi 22 gauge aplikatörü ile intravitreal olarak enjekte edildi. Üst kadrandan saat 12'den de anti-VEGF (2mg/0.05ml aflibercept) enjeksiyonu uygulandı. Enjeksiyondan sonra pamuk çubuk ile enjeksiyon yerine masaj yapıldı ve vitreus gelip gelmediği kontrol edildi, son olarak göz antibiyotikli pomad ile kapatıldı. Enjeksiyon sırasında, enjeksiyon sonrasında ve takip süresince gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

İstatistiksel analiz için *SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows* yazılımının 24.0 versiyonu kullanıldı.

Düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri Snellen eşelinden logMAR'a (Logarithm of Minimum Angle Resolution) çevrildi. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenler için normalite testleri yapıldı. Normal dağılımın olduğu durumlarda, gruplar arasında farkın incelenmesi için *Independent Samples T test*, tekrarlanan ölçümlerinin grup içi değerlendirilmesi için *Paired Samples t test* kullanıldı. Veriler normal dağılım göstermediği durumlarda bağımsız iki grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U test, tekrarlanan

ölçümlerinin grup içi değerlendirilmesi için *Wilcoxon testi* kullanıldı. Gruplar arasında niteliksel değerlerin karşılaştırılması için *Ki-Kare* testi uygulandı.

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



BULGULAR

Enjeksiyon öncesi değerlendirme

Çalışmaya deksametazon implant uygulanan 30 hastanın 30 gözü, kombine deksametazon implant ve Anti-VEGF uygulanan 30 hastanın 30 gözü olmak üzere, toplam 60 hastanın 60 gözü alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo-1'de özetlenmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet, etkilenen taraf ve sistemik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo-1. Değerlendirmeye alınan hastaların demografik verileri

		Deksametazon Grubu (n:30)	Kombine Grup (n:30)	p
Yaş (Yıl)(Ort±SS)		58,7±8,5	62,70±9,6	0,096
Cinsiyet	Kadın	14	11	0,441
	Erkek	16	19	
Sistemik Hastalık	HT	13	17	0,173
	DM	7	8	0,760
Etkilenen Göz	Sağ	13	11	0,605
	Sol	17	19	

Ort:Ortalama **SS:** Standart sapma

İki grup arasında tedaviye başlamadan önceki ortalama hastalık süreleri ve çalışma boyunca ortalama takip süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmadı ($p>0,05$) (Tablo-2).

Tablo-2. Değerlendirmeye alınan hastaların hastalık süreleri ve takip süreleri

	Deksametazon Grubu (n:30)	Kombine Grup (n:30)	p
Hastalık süresi (Hafta) (Ort±SS)	8,06±4,47	7,35±4,37	0,648
Takip süresi (ay) (Ort±SS)	8,53±2,60	7,87±3,28	0,388

Ort:Ortalama **SS:** Standart sapma

Enjeksiyon öncesi iki grup arasında düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK), santral maküla kalınlıkları (SMK) ve göz içi basıncı (GİB) değerleri karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo-3).

Tablo-3. Enjeksiyon öncesinde deksametazon ve kombine tedavi gruplarının değerlendirilen parametreler açısından karşılaştırılması

	Deksametazon Grubu (n:30)	Kombine Grup (n:30)	p
Görme keskinliği (logMAR)	0,80±0,35	1,0±1,37	0,344
Santral maküla kalınlığı (μ m) (Ort±SS)	505,96±118,22	561,70±167,41	0,151
Göz içi basıncı (mmHg) (Ort±SS)	12,41±1,68	13,27±2,49	0,129

Ort:Ortalama **SS:**Standart Sapma **logMAR:** Logarithm of Minimum Angle Resolution

Nüks ve Tekrar Enjeksiyon

Kombine gruptaki 9 hastaya (%30) tek enjeksiyon uygulanırken, deksametazon grubunda 6 hastaya (%20) tek enjeksiyon uygulandı (Tablo-4). Kombine gruptaki 9 hastanın 7'si (%23) tek enjeksiyon ile nüks etmezken 1 hasta (%3) nüks etmesine rağmen ikinci enjeksiyonu kabul etmedi, 1 hasta da (%3) kontrolsüz GİB yüksekliğinden dolayı çalışmadan çıkarıldı. Deksametazon grubundaki 6 hasta da (%20) tek enjeksiyon ile nüks etmedi. Çalışma süresince her iki gruptaki enjeksiyon sayıları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo-4. Çalışma süresinde deksametazon ve kombine tedavi gruplarındaki enjeksiyon sayıları

	Deksametazon Grubu	Kombine Grup
Tek enjeksiyon yapılan hasta sayısı	6	9
2 enjeksiyon yapılan hasta sayısı	16	10
3 enjeksiyon yapılan hasta sayısı	4	6
4 enjeksiyon yapılan hasta sayısı	3	5
5 enjeksiyon yapılan hasta sayısı	1	0

Kombine gruptaki ortalama tedavi sayısı 2.23 ± 1.07 olarak bulunurken deksametazon grubunda 2.23 ± 1.00 olarak hesaplandı ($p > 0,05$). Enjeksiyonlar sonrası ortalama nüks zamanları Tablo-5'te gösterilmiştir. Gruplar arasında birinci, ikinci ve üçüncü enjeksiyonlar sonrası ortalama nüks süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Tüm enjeksiyonlar değerlendirildiğinde ise ortalama nüks zamanı deksametazon grubunda 3.73 ± 0.79 ay olurken, kombine tedavi grubunda 3.76 ± 0.84 ay olarak hesaplandı ($p > 0,05$).

Tablo-5. Enjeksiyonlar sonrası ortalama nüks zamanları

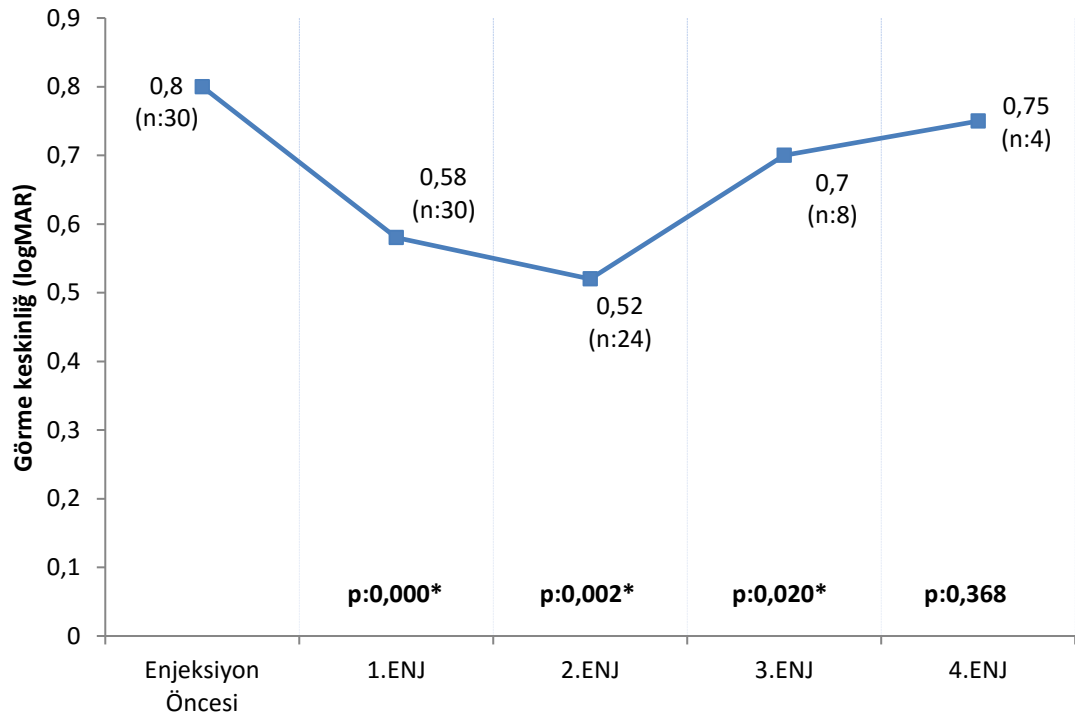
	Deksametazon Grubu	Kombine Grup	p
1. Enjeksiyon sonrası nüks (ay) (Ort \pm SS)	$3,75 \pm 0,73$ (n:24)	$3,60 \pm 0,78$ (n:23)	0,527
2. Enjeksiyon sonrası nüks (ay) (Ort \pm SS)	$3,71 \pm 0,90$ (n:21)	$3,71 \pm 0,91$ (n:14)	1,000
3. Enjeksiyon sonrası nüks (ay) (Ort \pm SS)	$3,75 \pm 0,70$ (n:8)	$4,20 \pm 0,83$ (n:5)	0,319
Tüm enjeksiyonlar	$3,73 \pm 0,79$	$3,76 \pm 0,84$	0,828

Ort:Ortalama **SS:** Standart sapma **n:**Hasta sayısı

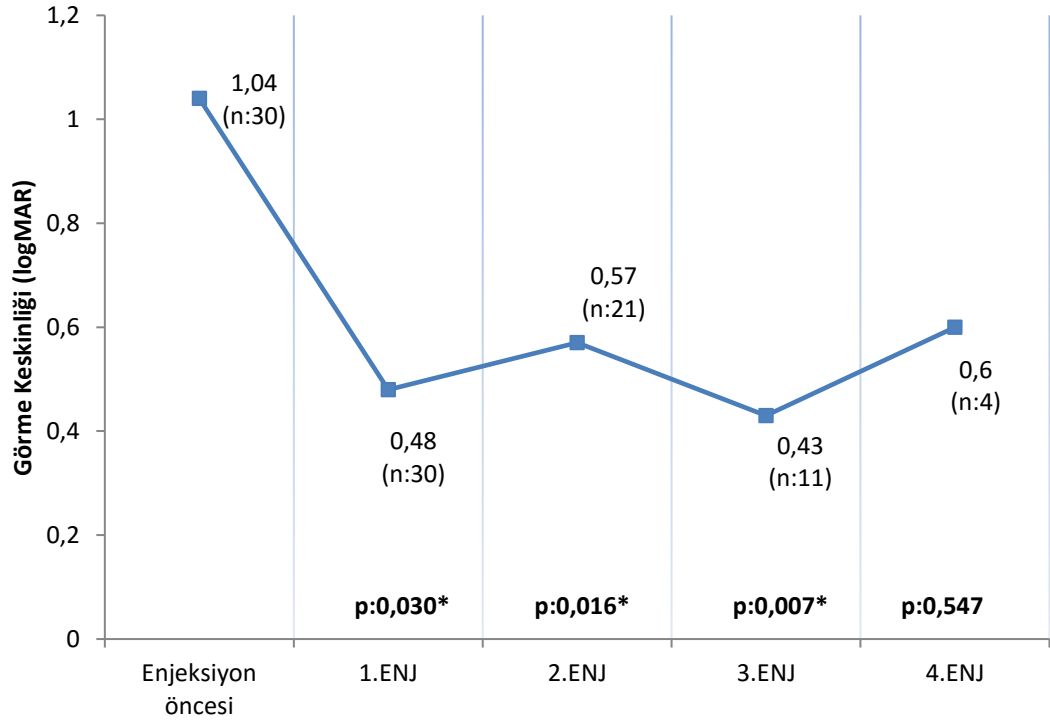
Görme Keskinliği

Her iki grupta da ilk 3 enjeksiyon siklusunda başlangıç değere göre anlamlı görsel artış saptandı. Dördüncü enjeksiyonlar sonrasında da görme keskinliğinde artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-1a ve 1b).

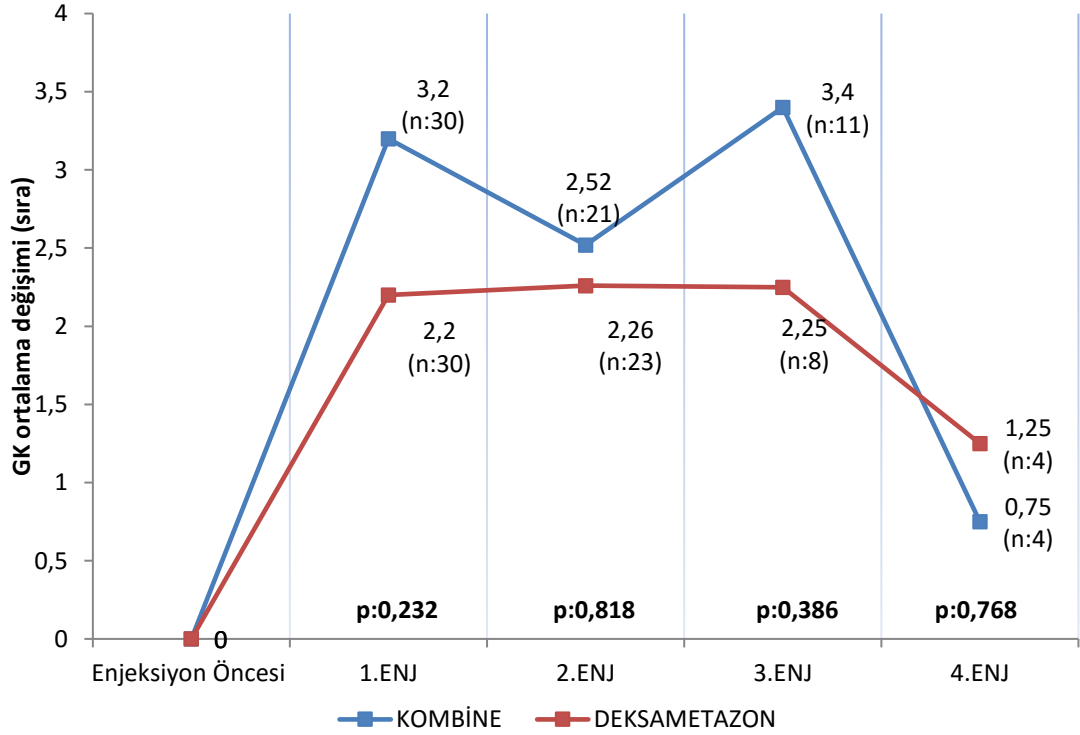
Sıra artışı olarak bakıldığında her iki grupta da bütün sikluslar sonrasında enjeksiyon öncesi değerlere göre artış olduğu görüldü fakat iki grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi (Şekil-2).



Şekil-1a. Deksametazon grubunda enjeksiyonlar sonrası ölçülen en iyi görme keskinliğindeki değişim



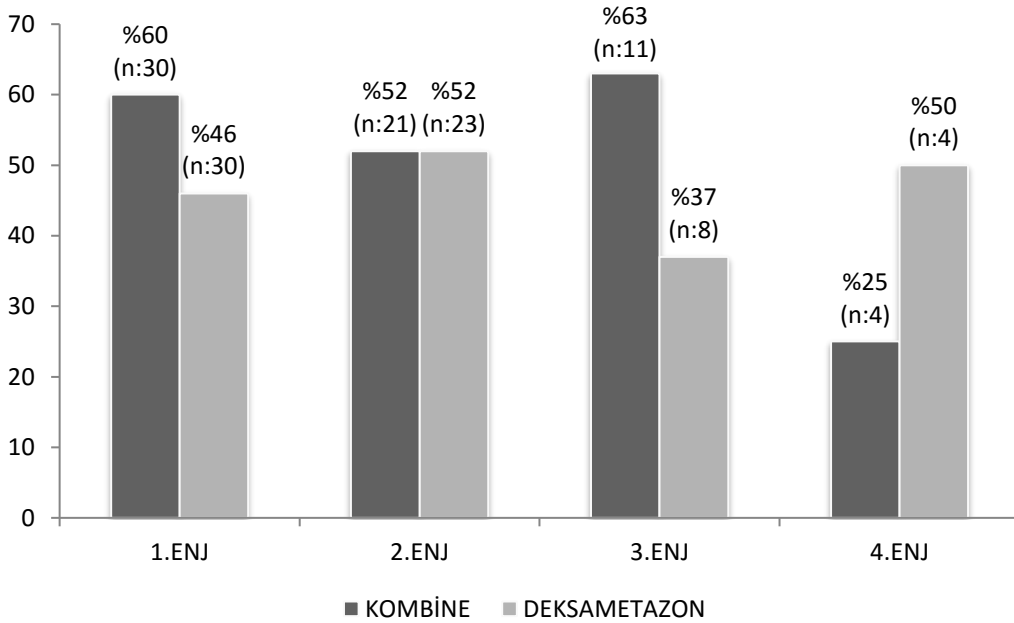
Şekil-1b. Kombine tedavi grubunda enjeksiyonlar sonrası ölçülen en iyi görme keskinliğindeki değişim



Şekil-2. Enjeksiyonlar sonrası görme keskinliğindeki ortalama değişim (sıra)

Üç sıra ve üzeri artış görülen hasta yüzdesi 1.enjeksiyonlar sonrasında kombine grupta %60 iken deksametazon grubunda %46; ikinci enjeksiyonlar sonrasında her iki grupta da %52; üçüncü enjeksiyonlar sonrasında kombine grupta %63, deksametazon grubunda %37; dördüncü enjeksiyonlar sonrasında kombine grupta %50, deksametazon grubunda ise %25 olarak saptandı (Şekil-3). Çalışma boyunca deksametazon grubunda %47.6, kombine tedavi grubunda ise %56.0 oranında 3 sıra ve üzeri görme keskinliği artışı görüldü (p:0,342).

Hastaların enjeksiyon sonrası DEİGK'ye ulaşma süreleri karşılaştırıldığında kombine grubun deksametazon grubuna göre birinci ve ikinci enjeksiyon sonrasında anlamlı olarak daha kısa sürede DEİGK'ye ulaştığı tespit edildi (p:0,033; p:0,038). Üçüncü ve dördüncü enjeksiyon sonrasındaki DEİGK'ye ulaşma süreleri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık görülmedi (Tablo-6).



Şekil-3. Enjeksiyonlar sonrası 3 veya daha fazla sıra görme artışı olan hastaların yüzdesi (Tüm enjeksiyonlarda iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi, p>0.05)

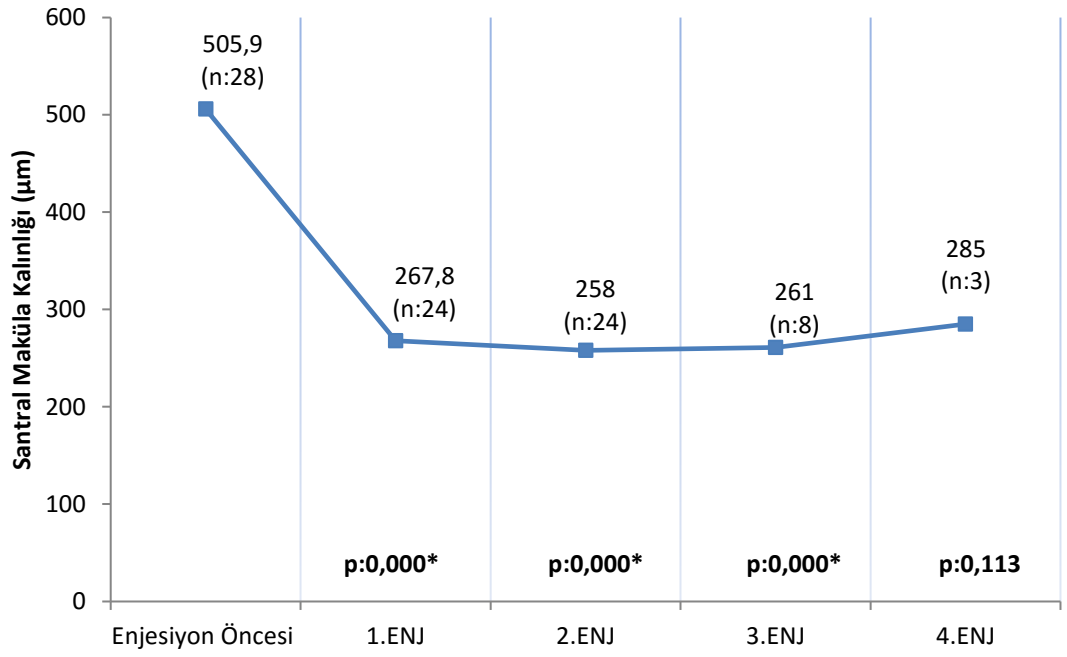
Tablo-6. Enjeksiyonlar sonrası en iyi görme keskinliğine ulaşma süresi (ay)

	Deksametazon Grubu	Kombine Grup	p
1. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	2,36±1,62 (n:30)	1,66±0,66 (n:30)	0,033*
2. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	2,08±1,01 (n:24)	1,52±0,67 (n:21)	0,038*
3. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	1,37±0,51 (n:8)	1,81±1,32 (n:11)	0,386
4. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	1,25±0,50 (n:4)	1,00±0,0 (n:4)	0,356
Tüm enjeksiyonlar	2,06±1.32	1,62±0.79	0,022*

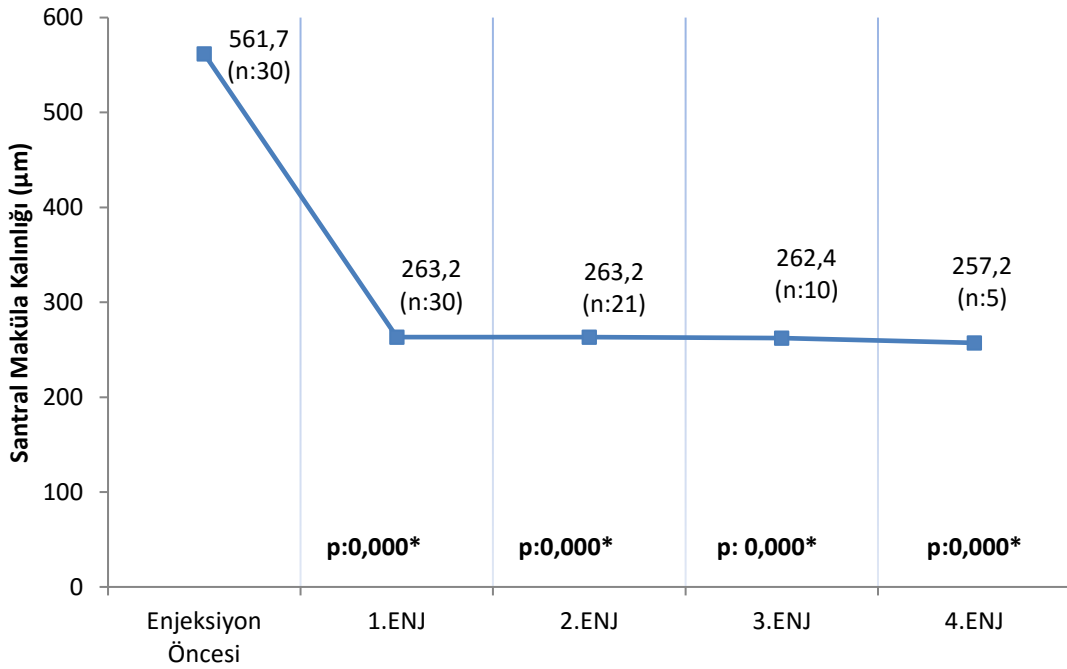
Ort:Ortalama SS: Standart sapma n: Hasta sayısı

Santral Maküla Kalınlığı (SMK)

SMK'da kombine grupta tüm enjeksiyonlar sonrasında başlangıç değere göre anlamlı olarak azalma görülürken, deksametazon grubunda da ilk 3 enjeksiyon sonrası anlamlı azalma kaydedildi (Şekil-4a ve 4b).

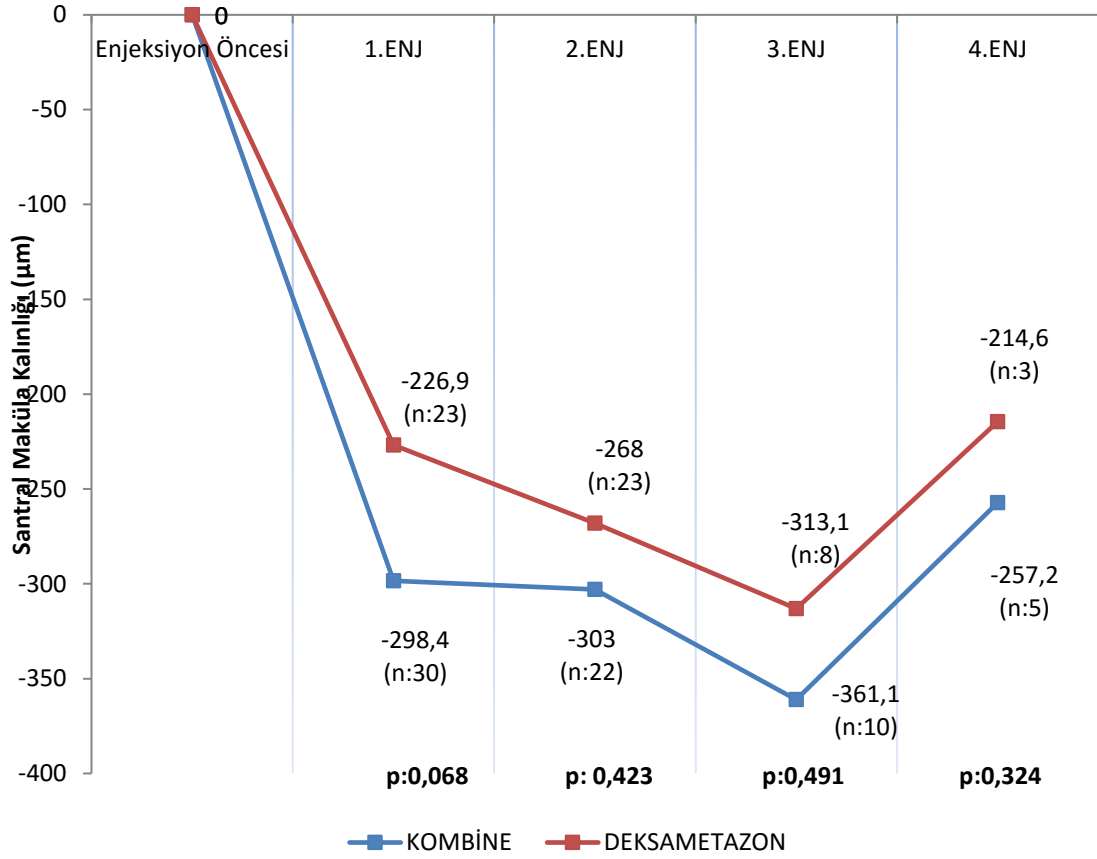


Şekil-4a. Dekametazon grubunda enjeksiyonlar sonrası ortalama santral maküla kalınlığındaki değişim



Şekil-4b. Kombine tedavi grubunda enjeksiyonlar sonrası ortalama santral maküla kalınlığındaki değişim

Gruplar arasında ortalama SMK değişimi karşılaştırıldığında bütün enjeksiyonlar sonrasında kombine gruptaki azalma daha belirgin olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (Şekil-5).



Şekil-5. Enjeksiyonlar sonrası santral maküla kalınlığındaki ortalama değişim

Enjeksiyonlar sonrası en düşük SMK değerine ulaşma süreleri karşılaştırıldığında kombine grubun birinci enjeksiyonlar sonrasında anlamlı olarak daha kısa sürede en düşük SMK'ya ulaştığı tespit edildi (p:0,037) (Tablo-7). Tüm enjeksiyonlar sonrası en düşük SMK değerine ulaşma süreleri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo-7. Enjeksiyonlar sonrası en düşük santral maküla kalınlığına ulaşma süresi

	Deksametazon Grubu	Kombine Grup	p
1. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	2,63±1,32 (n:22)	2,03±0,66 (n:30)	0,037*
2. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	1,83±0,91 (n:24)	1,61±0,58 (n:21)	0,364
3. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	1,12±0,35 (n:8)	1,40±0,51 (n:10)	0,218
4. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	1,33±0,57 (n:3)	1,40±0,89 (n:5)	0,913
Tüm enjeksiyonlar	2,02±1.15	1,76±0.68	0,126

Ort:Ortalama SS: Standart sapma n: Hasta sayısı

Göz İçi Basıncı (GİB)

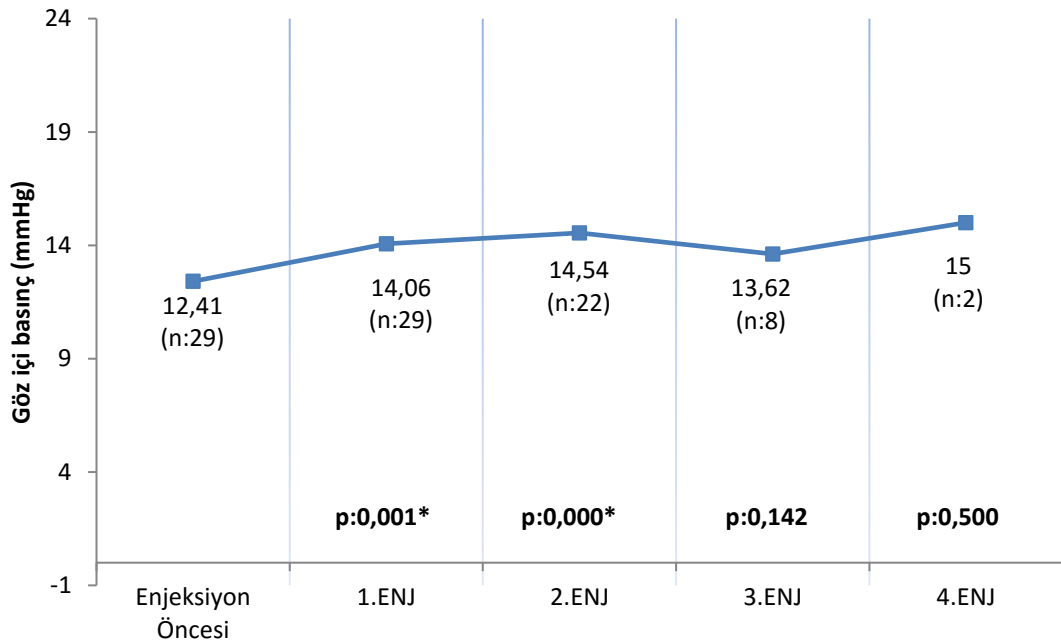
Deksametazon grubunda 2 hasta (%6) kombine grupta ise 4 hasta (%13) enjeksiyon öncesi antiglokomatöz kullanmaktaydı (Dorzolamide 20 mg/ml + Timolol 5 mg/ml). Deksametazon grubunda 2 (%7), kombine grupta ise 6 hastaya (%23) daha enjeksiyonlar sonrası antiglokomatöz tedavi başlandı (Dorzolamide 20 mg/ml + Timolol 5 mg/ml)(Tablo-8). Deksametazon grubundaki 2 hastaya da ilk enjeksiyonlar sonrası antiglokomatöz başlanırken, kombine grupta 5 hastaya ilk enjeksiyonları sonrası, 1 hastaya da ikinci enjeksiyon sonrası başlandı.

Tablo-8. Enjeksiyon öncesi ve sonrası antiglokomatöz kullanan hastaların karşılaştırılması

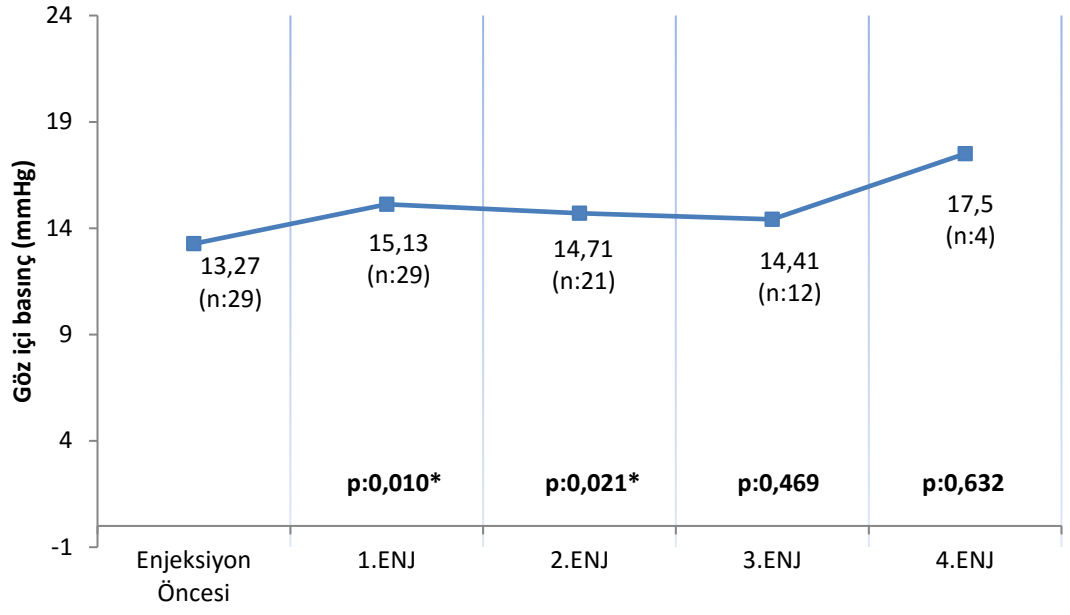
	Deksametazon Grubu	Kombine Grup	p
Enjeksiyon öncesi antiglokomatöz kullanan hasta sayısı	2 (n:30)	4 (n:30)	0,389
Enjeksiyon sonrası ilaç başlanan hasta sayısı	2 (n:28)	6 (n:26)	0,103
Enjeksiyon sonrası antiglokomatöz başlanma zamanı (ay) (Ort±SS)	1,50±0,70	1,83±0,75	0,604

Ort:Ortalama **SS:** Standart sapma **n:** Hasta sayısı

Her iki grupta da başlangıç değerlere göre karşılaştırıldığında birinci ve ikinci enjeksiyon sonrasındaki ortalama GİB değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,005$). Üçüncü ve dördüncü enjeksiyonlar sonrasında ise anlamlı farklılık görülmedi (Şekil-6a ve 6b).

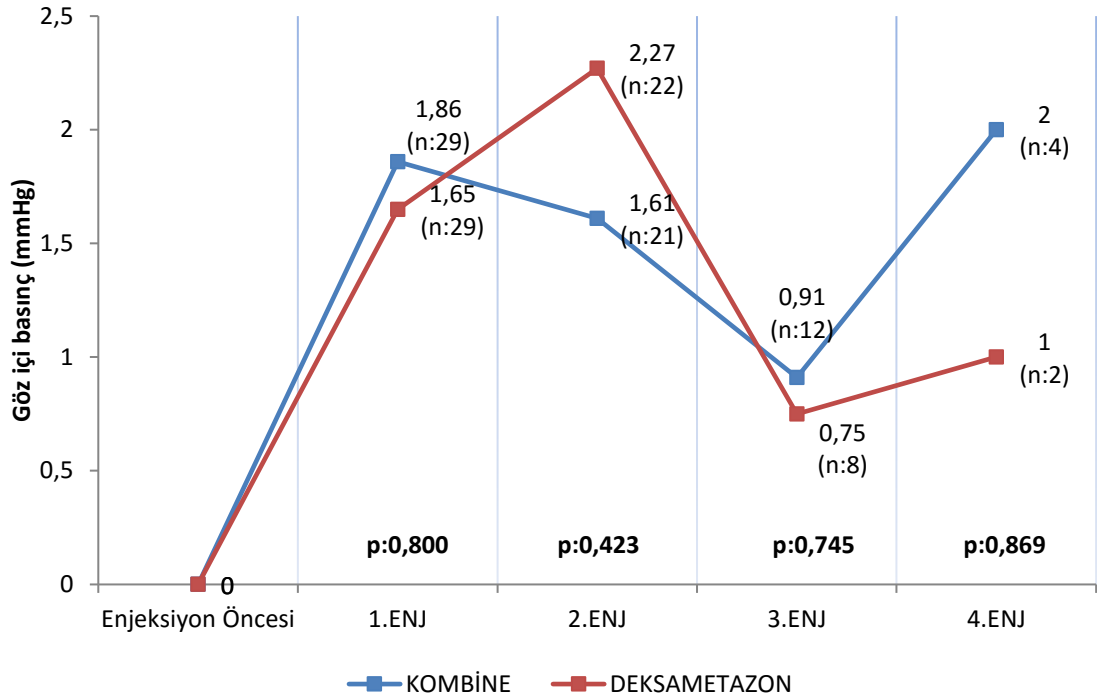


Şekil-6a. Deksametazon grubunda enjeksiyonlar sonrası ortalama göz içi basıncındaki değişim



Şekil-6b. Kombine tedavi grubunda enjeksiyonlar sonrası ortalama göz içi basıncındaki değişim

Başlangıç GİB değerlerine göre değişim karşılaştırıldığında ise iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$)(Şekil-7).



Şekil-7. Enjeksiyonlar sonrası her iki grupta başlangıç GİB değerine göre değişim

Enjeksiyonlar sonrası en yüksek göz içi basıncına (GİB) ulaşma süresine bakıldığında, tüm enjeksiyonlarda iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo-9).

Enjeksiyonlar sonrası başlangıç GİB değerine göre 5 mmHg ve üzeri basınç artış görülen hasta sayısı deksametazon grubunda 7 (%25) iken, kombine grupta 10 (%33) olarak hesaplandı (p:0,495)(Tablo-10).

10 mmHg ve üzeri GİB artışı olan hasta sayısı deksametazon grubunda 2 (%7), kombine grupta ise 3 (%10) olarak saptandı (Tablo-11). 25 mmHg ve üzerinde GİB değeri ölçülen hasta sayısı ise deksametazon grubunda 2 (%6), kombine grupta ise 4 (%13) oldu (p:0,389). GİB değeri 35 mmHg ve üzeri ölçülen hasta olmadı.

Tablo-9. Enjeksiyonlar sonrası ölçülen en yüksek göz içi basıncına ulaşma süresi

	Deksametazon Grubu	Kombine Grup	p
1. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	1,46±0,73 (n:28)	1,60±0,87 (n:30)	0,509
2. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	1,30±0,55 (n:21)	1,61±0,80 (n:23)	0,137
3. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	1,50±0,75 (n:12)	1,58±0,79 (n:8)	0,817
4. Enjeksiyon sonrası (ay) (Ort±SS)	1,50±0,70 (n:4)	1,25±0,50 (n:2)	0,633
Tüm enjeksiyonlar (ay) (Ort±SS)	1,58±0,80	1,41±0,66	0,191

Ort:Ortalama SS: Standart sapma n: Hasta sayısı

Tablo-10. Enjeksiyonlar sonrası 5 mmHg ve üzeri basınç artışı görülen hasta sayısı ve yüzdeleri

	Deksametazon Grubu	Kombine Grup	p
1. Enjeksiyon sonrası, n (%)	4 (%13)	4 (%13)	1,000
2. Enjeksiyon sonrası, n (%)	2 (%9)	3 (%14)	0,606
3. Enjeksiyon sonrası, n (%)	1 (%8)	2 (%16)	0,246
4. Enjeksiyon sonrası, n (%)	0 (%0)	1 (%25)	0,541
Tüm enjeksiyonlar	7 (%25)	10 (%33)	0,495

n: Hasta sayısı

Tablo-11. Enjeksiyonlar sonrası başla 10 mmHg ve üzeri basınç artışı görülen hasta sayısı ve yüzdeleri

	Deksametazon Grubu	Kombine Grup	p
1. Enjeksiyon sonrası, n (%)	1 (%3)	1 (%3)	0,961
2. Enjeksiyon sonrası, n (%)	1 (%4)	0 (%0)	0,949
3. Enjeksiyon sonrası, n (%)	0 (%0)	1 (%8)	0,429
4. Enjeksiyon sonrası, n (%)	0 (%0)	1 (%25)	0,541
Tüm enjeksiyonlar	2 (%7)	3 (%10)	0,705

n: Hasta sayısı

Komplikasyonlar

Enjeksiyon öncesi değerlendirmede deksametazon grubunda 26 hasta (%86) fakik, 4 hasta (%13) psödofakik, kombine grupta ise 28 hasta (%93) fakik 2 hasta (%6) psödofakikti. Deksametazon grubunda 12 hastada (%46), kombine grupta da 12 hastada (%42) takip süresi içinde katarakt gelişti ve bu hastalar opere edildi (Tablo 12).

Takipler sırasında deksametazon grubunda 2 hastada (%6) enfeksiyöz endoftalmi gelişirken, kombine grupta endoftalmi saptanmadı. Endoftalmi gelişimi her iki hastada da ikinci enjeksiyonlardan sonra oldu. Endoftalmi gelişen hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Kombine grupta 1 hasta (%3) birinci enjeksiyon sonrası kontrolsüz göz iç basıncı nedeni ile çalışmadan çıkarıldı.

Her iki grupta da 4 hastada (%13) epiretinal membran gelişimi gözlemlendi. ERM gelişen hastalar çalışmadan çıkarılırken hastalara cerrahi tedavi önerildi.

Her iki grupta takipler sırasında birer hastada (%3) vitreus hemorajisi (VH) görüldü. Hastalarda VH geliştikten sonra çalışmadan çıkarılarak başka tedavi protokolleri uygulandı.

Kombine grupta 1 hastada (%3) takipler sırasında parsiyel 4. kranial sinir paralizi görüldü. Bu hastalığın enjeksiyondan bağımsız olduğu düşünöldü.

Tablo-12. Her iki grupta enjeksiyonlar sonrasında gelişen komplikasyonlar

	Deksametazon Grubu	Kombine Grup	p
Katarakt gelişimi, n (%)	12 (%46)	12 (%42)	0,812
Epiretinal membran, n (%)	4 (%13)	4 (%13)	1,000
Endoftalmi, n (%)	2 (%6)	0 (%0)	0,155
GİB artışı nedeniyle çıkartılan hasta sayısı, n (%)	0 (%0)	1 (%3)	0,321
Vitreus hemorajisi, n (%)	1 (%3)	1 (%3)	1,000

GİB: Göz içi basıncı **n:** Hasta sayısı

TARTIŞMA

Retina ven tıkanıklıkları (RVT), vasküler hastalıklar arasında diyabetik retinopatiden sonra ikinci en sık görülen hastalıktır (1). 2010 yılında Uluslar arası Göz Hastalıkları Konsorsiyumunun yayımladığı raporda retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) sıklığı retina ven kök tıkanıklığına (RVKT) göre 4 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (88). Kan-retina bariyerinin bozulması sonucunda plazma eksudasyonuna bağlı maküla ödemi meydana gelir. Maküla ödemi RVT'de görme kaybının en sık sebebidir.

RVDT gelişiminde en önemli risk faktörleri yaş ve sistemik hastalıktır (30,89-97). Hastaların yarıdan fazlası 65 yaş ve üzerindedir (89). HT, HL, DM gibi sistemik hastalıklarla RVDT arasında ciddi ilişki bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda RVT saptanan hastalarda %48 oranında HT, %5 oranında DM olduğu bildirilmiştir (98). Bizim çalışmamızda ortalama yaş deksametazon grubunda 58.7, kombine grupta ise 62.7 olarak saptandı. Çalışmamızda deksametazon grubunda %43 oranında HT, %23 oranında DM tespit edilirken, kombine tedavi grubunda %56 oranında HT, % 26 oranında DM bulundu. Çalışmamızda diyabetik hasta oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte, literatüre oranla diyabetik hasta oranı daha yüksek bulundu. Bu farklılığın sebebi ülkemizde yapılan bir çalışmada diyabetik hastalarda glisemik kontrolün daha kötü olması ve buna bağlı olarak da komplikasyon gelişim sıklığının daha fazla olması olarak değerlendirilmiştir (99).

İntravitreal kortikosteroidler ve anti-VEGF ajanlar, retinal vasküler hastalıklara bağlı maküla ödemi tedavisinde, hedef dokuda yüksek lokal ilaç konsantrasyonlarını sağlayabilmesi ve minimal sistemik yan etki oluşturması nedeni ile son yıllarda popülerlik kazanmışlardır.

SCORE çalışma grubu triamsinolon asetonidin maküla ödemi tedavisindeki etkilerini gösteren ilk randomize ve çok merkezli çalışmadır. SCORE-BRVO çalışmasında RVDT'ye bağlı maküla ödeminde birinci yılın sonunda 1 mg ve 4 mg İVTA yapılan hastalar ile maküler grid

fotokoagülasyon yapılan hastalar arasında görme keskinliği artışı açısından anlamlı fark görülmemiştir (61). 15 harf ve üzeri görme artışı olan hasta yüzdeleri birinci yılın sonunda lazer grubunda %28.9, 1 mg İVTA yapılan grupta %25.6 ve 4 mg İVTA enjeksiyonu yapılan grupta ise %27,2 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada re-enjeksiyon için minimum 4 ay süre belirlenmiştir. Ortalama enjeksiyon sayısı 1 mg yapılanlarda 2.2, 4 mg yapılanlara 2.1 olarak saptanmıştır.

BRAVO çalışması RVDT hastalarında intravitreal ranibizumabın etkinliğini araştırmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmış, birinci gruba 0,5mg, ikinci gruba 0,3 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, üçüncü grup ise yalancı enjeksiyon grubunu oluşturmuştur. Hastalara 6 ay süre ile her ay enjeksiyon yapılmış, 6 aydan sonra ise gerekli görüldüğü takdirde enjeksiyona devam edilmiştir. Ranibizumab yapılan grupta kontrol grubuna göre çok daha iyi fonksiyonel ve anatomik sonuçlar elde edilmiştir (80).

VIBRANT çalışmasında intravitreal aflibercept uygulanan RVDT hastaları, lazer grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastalara ilk 6 ay boyunca aylık, sonraki 6 ay boyunca iki ayda bir 2 mg aflibercept enjeksiyonu yapılmıştır. 15 harf ve üzeri kazanç görülen hasta yüzdesi 24. haftada %53 iken, 52. haftada bu oran %57 olarak bulunmuştur. Ortalama harf kazancı 24. haftada 17 ve 52. haftada 17 olarak bulunmuştur. SMK'daki düşme oranı ise 24 ve 52. haftalarda sırası ile 280 ve 283 µm olarak belirtilmiştir (81).

İVTA uygulanan hastalarda görülen sınırlı etki süresi, yan etkilerinin varlığı, sürekli salınımlı intravitreal steroid gelişimini teşvik etmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu deksametazon implantın etkinliği kanıtlanmış (Ozurdex®) ve retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve retina ven kök tıkanıklığına (RVKT) bağlı maküla ödeminin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1,62,63). Deksametazon implant 0,7 mg deksametazon içermektedir. Yavaş olarak salınır ve implant su ve karbondioksite dönüşerek kaybolur.

Chang-Lin ve ark. sürekli salınımlı deksametazon implantın farmakokinetik ve farmakodinamiğini araştırdıkları çalışmasında 34 maymunun her iki gözüne 0,7 mg deksametazon implantasyonu yapmış ve belli aralıklarla 270. güne kadar kan, vitreus ve retina örnekleri toplayıp analiz

etmişlerdir. Uygulama sonrası altıncı aya kadar retina ve vitreusta deksametazon saptanmış, altıncı aydan sonra ise ölçülebilecek düzeyin altına inmiştir. İlk 2 ay boyunca maksimum konsantrasyon, ikinci ayda ise pik konsantrasyon elde edilmiştir. İkinci aydan sonra da ilaç daha düşük konsantrasyonlarda salınmaya devam etmiştir (64). Klinik çalışmalarda bu çalışmada olduğu gibi maksimum etki ikinci ayda olmaktadır (65-68).

GENEVA çalışmasında RVKT ve RVDT hastalarında deksametazon implantın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır (68). Bu çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış, ilk gruba 0.7 mg, ikinci gruba 0.35 mg implant uygulanmış, üçüncü grup ise ilaçsız olarak takip edilmiştir. Bu çalışma RVKT ve RVDT olgularını sonuçlarını birlikte vermiştir. Hastaların ≥ 15 harf (≥ 3 sıra) kazançlarına ulaşma hızı ve oranı ilaçsız takip edilenlere göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur.

SHASTA çalışmasında ≥ 2 deksametazon implant uygulanan RVKT ve RVDT hastalarında etkinlik ve güvenlik değerlendirmesi yapılmıştır (100). Ortalama hastalık süresi bakımından uzun bir süreye (18.4 ay) sahip olan bu çalışmada ayrıca hastaların çoğunluğu (%85.8) daha önceden tedavi almıştır. Bu çalışmada en az 2, en fazla 9 kez deksametazon implant uygulanmıştır. Takip süresi ortalama 1.2 yıl olan bu çalışmada RVDT grubuna ortalama 3.2 enjeksiyon yapılmıştır. Ortalama re-enjeksiyon zamanı 5.6 ay olarak belirlenmiştir. Üç sıra ve üzeri görme artışının olduğu hasta yüzdesi RVDT grubu için %28 ile %44 arasında değişmektedir. SMK değerindeki değişim ise ilk 6 enjeksiyon sonrası 154 μm ile 188 μm arasında değişmektedir. Ayrıca bu çalışmada ilk enjeksiyon sonrası %24'üne ek lazer tedavisi ve %64'üne de anti-VEGF tedavi uygulanmıştır.

Maggio ve ark. daha önce tedavi görmemiş yeni gelişen RVT'ye sekonder maküla ödemi olan hastalara gerektiğinde tedavi (PRN: pro-re-nata) temelinde tekrarlayıcı deksametazon implant uygulamışlardır (101). Çalışmaya dahil edilen 289 hasta içerisinde daha önce tedavi görmemiş olan 18 RVDT ve 21 RVKT hastasının alt grup analizleri yapılmıştır. Takip süresi 14 ay olan bu hastalara ortalama 4.8 enjeksiyon uygulanmış, RVDT grubunda ortalama re-enjeksiyon zamanı ise 154 gün olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tedavi görmemiş hastaların %69'u, çalışma süresince RVDT için başka ek tedaviler de almıştır.

Literatürde RVT tedavisi için steroid ve anti-VEGF'in birlikte kullanıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Erlich ve ark. kombine 2 mg triamsinolon ve 1,25 mg bevacizumab uyguladıkları 16 RVT hastasının (8 RVKT ve 8 RVDT) 6 aylık sonuçlarını ile literatürde bevacizumab uygulanan çalışmalarla karşılaştırdığında herhangi bir anatomik veya fonksiyonel üstünlüğünün olmadığını bildirmişlerdir (102).

Çalışmamıza benzer özellikle intravitreal deksametazon ve anti-VEGF'in birlikte yapıldığı çalışma sayısı azdır. Singer ve ark. yaptıkları çalışmada RVKT ve RVDT hastalarında anti-VEGF enjeksiyonundan 2 hafta sonra deksametazon implant uygulamışlar ve tedavinin etkinliği ve etki süresini değerlendirmişlerdir (103). Hastalarda nüks görüldükçe aynı tedavi tekrarlanmıştır. En az 3 enjeksiyon siklusu olan ve 14 ay üzeri takibi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %48'i daha önceden anti-VEGF tedavi almıştır. RVDT hastaları için ortalama re-enjeksiyon süresi 138 ± 37 gün olarak belirlenmiştir. Singer ve ark. yaptığı başka bir çalışmada RVT tanılı 33 hastanın 34 gözüne (22 RVDT, 12 RVKT) kombine deksametazon ve anti-VEGF tedavi uygulamıştır. Hastalar 6 ay boyunca nüks gelişimi açısından takip edilmiştir (104). RVDT grubundaki hastaların %18'inde tek enjeksiyon yeterli olurken, diğer hastalarda re-enjeksiyon gerekli olmuştur. Ortalama re-enjeksiyon zamanı 125 ± 25.5 gün olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızın esas amacı, deksametazon implant uygulanan RVDT hastalarında anti-VEGF ilavesinin olumlu veya olumsuz anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmektir. Son enjeksiyon sonrası hariç olmak üzere, tüm enjeksiyonlar sonrasında her iki grupta da anlamlı ve benzer anatomik ve fonksiyonel iyileşme oranları gözlemlendi. Her iki grupta yaklaşık 8 aylık takip süresince ortalama enjeksiyon sayısı 2.23 olarak bulundu. Bu da anti-VEGF ilavesinin, tedavi sayısında azalma ve etki süresinde bir uzama sağlamadığını göstermektedir.

GENEVA çalışmasında en fazla görsel kazancın 12. haftada olduğu bildirilmiştir (68). Çalışmamızda tüm enjeksiyonlar değerlendirildiğinde, en iyi görme keskinliğine ulaşma süresi kombine grupta (ortalama 1.62 ay) deksametazon grubuna (2.06 ay) göre daha kısa olma eğilimindeydi (p:0.022). Bununla birlikte, özellikle ilk enjeksiyon sonrasında en iyi görme keskinliğine ve en düşük santral maküla kalınlığı değerine ulaşma süresi kombine tedavi grubunda (sırasıyla, 1.66 ay ve 2.03 ay) deksametazon grubuna (sırasıyla 2.36 ay ve 2.63 ay) göre anlamlı olarak daha kısaydı. Kombine gruptaki görsel iyileşme ikinci enjeksiyon sonrasında da deksametazon grubuna göre daha kısaydı (sırasıyla 1.52 ay ve 2.08 ay). Özellikle ilk enjeksiyondan sonra kombine grupta daha hızlı bir fonksiyonel ve anatomik iyileşmenin görülmesi ve bu farklılığın sonraki enjeksiyonlarda belirgin bir şekilde devam etmemesinin nedenini, maküler ödemin ve intravitreal VEGF yükünün ilk enjeksiyon öncesinde diğer enjeksiyon noktalarına göre daha fazla olması olarak düşünmekteyiz. Maküla ödeminin kronikleşmesi ile anti-VEGF tedavisine olan cevabın azaldığı bilinmektedir (72). Bununla birlikte, vitreus anti-VEGF düzeyinin çok daha yüksek olduğu ve uzun vadede neovasküler komplikasyonların eşlik ettiği RVKT olgularında, kombine tedavinin olumlu etkileri çok daha belirgin olabilir. Bu konuyu aydınlatacak uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır .

GENEVA ve SOLO çalışmaları deksametazon implant enjeksiyonu sonrasında maksimum etkinin 2. ayda ortaya çıktığını ve sonrasında bu etkinin azalarak devam ettiğini göstermiştir (68,105). Bazı vaka serilerinde ise maksimum etkinin 1. ayda ortaya çıktığı iddia edilmiştir (106-108). Çalışmamızda her iki grupta da, özellikle ilk enjeksiyon sonrasında maksimum fonksiyonel ve anatomik iyileşme süresinin sonraki enjeksiyonlara göre biraz daha uzun olduğu gözlemlendi. Bunun nedeni ilk enjeksiyon öncesinde maküla ödeminin çok daha belirgin (deksametazon grubunda 505 µm, kombine grupta 561 µm) olması ve takip süresince 350 µm'u geçen SMK olması durumunda tekrar enjeksiyon yapılması olarak düşünülebilir. Literatürde çeşitli çalışmalarda re-enjeksiyon için belirtilen en uygun zaman 3,2 ile 5,5 ay arasında değişmektedir (109-114). Çalışmamızda enjeksiyon

sonrası maküla ödemi nüks zamanları her iki grupta benzerdi (3.7 ay) ve literatürdeki deneysel ve klinik çalışmalara göre daha kısaydı.

Maggio ve ark. daha önce tedavi almamış RVT hastalarına tekrarlayıcı deksametazon implant tedavisi uygulamış, RVDT grubunda 3 veya daha üzeri sıra artışı görülen hastaların oranları ilk 4 enjeksiyon sonrası sırasıyla %65, %59, %53 ve %80 olarak belirtilmiştir (101).

GENEVA çalışmasında 0,7 mg deksametazon implant uygulanan hasta grubunda 3 sıra ve üzeri kazancın görüldüğü hasta oranı 6 aylık değerlendirmede %41 olmuştur (68). Bizim çalışmamızda bu değer GENEVA'ya göre yüksek olması GENEVA çalışmasında RVKT hastalarının da çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Singer ve ark. çalışmasında kombine grupta (deksametazon+anti-VEGF) 3 sıra ve daha üzeri kazancın görüldüğü hasta yüzdelerine baktığımızda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü enjeksiyonlar sonrasındaki oranlar sırasıyla %35, %43,8, %38,5 ve %56,3 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda üç sıra ve üzeri artış görülen hasta yüzdesi 1.enjeksiyonlar sonrasında kombine grupta %60 iken deksametazon grubunda %46 olarak bulundu. Bütün kontrol noktalarında kombine gruptaki görsel kazanım deksametazon grubuna göre benzer veya daha belirgin olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm çalışma boyunca deksametazon grubunda %47.6, kombine tedavi grubunda ise %56.0 oranında 3 sıra ve üzeri görme keskinliği artışı görüldü ($p>0.05$).

Gruplar arasında ortalama SMK değişimi karşılaştırıldığında bütün enjeksiyonlar sonrasında kombine gruptaki azalma daha belirgin olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. SMK'daki azalma kombine grupta 257 ile 361 μm arasında değişirken, deksametazon grubunda 214 ile 313 μm arasında değişmekteydi. Maggio ve ark. çalışmasında daha önce tedavi almayan tekrarlayan deksametazon implant uygulanan RVDT hastalarında SMK'daki azalma tüm enjeksiyonlar boyunca 241 ile 477 μm arasında değişmektedir (101). Singer ve ark çalışmasında başlangıç SMK değeri 470 μm olan kombine deksametazon ve anti-VEGF tedavisi

uygulanan hastaların ilk 4 enjeksiyon sonrasındaki düşüşleri sırası ile 197.8µm, 179.7µm, 196.9µm, 214.4µm olarak ölçülmüştür (hastaların %41.9'u daha önceden bir anti-VEGF tedavi almıştır) (103). Bu değerler çalışmamızdaki kombine grupta ilk üç enjeksiyon sonrasında sırasıyla 298 µm, 303 µm, 361 µm olarak ölçüldü. Çalışmamızda SMK'taki azalmaların daha belirgin olmasının nedeni hastalarımızın daha önceden tedavi almamış olması veya farklı re-enjeksiyon kriterleri olabilir. Çalışmamızda 350 µm ve üzeri SMK değeri tespit edilmesi kesin re-enjeksiyon kriteriyken, 300-349 µm SMK değeri ancak hastanın objektif görsel yakınması veya bir veya daha fazla sıra görme azalması durumunda re-enjeksiyon kriteri olarak kullanıldı. Daha sıkı re-enjeksiyon kriterleri ile daha farklı anatomik ve fonksiyonel sonuçlara ulaşmak mümkün olabilir.

Steroidlerin göz içi basıncını artırıcı etkisi iyi bilinmektedir. Deksametazon grubunda 2 (%6) hasta, kombine grupta ise 4 (%13) hasta ilk enjeksiyon öncesi antiglokomatöz ilaç kullanmaktaydı. Enjeksiyon sonrası deksametazon grubunda 2 (%7), kombine grupta ise 6 (%23) hastaya antiglokomatöz ilaç başlandı. Göz içi basıncı artışının 10 mmHg ve üzerinde olduğu olgu oranı deksametazon grubunda %7, kombine grupta ise %10 olarak saptandı. SHASTA çalışmasında 10 mmHg ve üzeri GİB artışı oranı %32, enjeksiyon öncesinde antiglokomatöz kullanan hasta oranı %24, çalışma süresince antiglokomatöz ilaç başlanan hasta oranı ise %24 olarak bildirilmiştir (100). Göz içi basıncı artış oranları, en yüksek GİB değerine ulaşma süresi ve antiglokomatöz ilaç başlama oranları her iki grupta da benzerdi. Bu da kombine tedavinin GİB artışı açısından bir avantaj ya da dezavantajının olmadığını düşündürmektedir.

Deksametazon grubunda en yüksek GİB değerine ulaşma süresi 1.5 ay olarak saptanırken, kombine grupta 1,4 ay olarak bulunmuştur. Çalışmalardaki GİB artış oranları enjeksiyon sayısına ve takip süresine göre değişmektedir. GENEVA çalışmasında yapılan 427 enjeksiyon ve OCTOME çalışmasında yapılan 32 enjeksiyon sonrası GİB'in en yüksek değerlerine 8. haftada ulaştığı, 347 enjeksiyon yapılan MEAD çalışmasında ise GİB'in 6. haftada pik yaptığı belirtilmiştir (68,115,116).

Çalışmamızda her iki grupta da 12 (deksametazon grubunda %46 ve kombine grupta %42) hastada katarakt gelişti. GENEVA çalışma grubunda 12 ayda iki defa deksametazon yapılan hastaların %29.8'inde katarakt geliştiği bildirilmiştir (68). Singer ve ark. çalışmasında katarakt gelişme oranını deksametazon grubunda %7.1, kombine grupta ise %19.5 olarak tespit etmişler ve iki grup arasında anlamlı fark olduğunu belirtmişlerdir (103). Anti-VEGF enjeksiyonlarının belirgin bir katarakt yapıcı etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle mekanik travma olmadığı sürece, kombine tedavinin daha fazla oranda katarakta yol açması beklenmez. Çalışmalardaki farklı enjeksiyon ve takip süreleri, ayrıca katarakt derecelendirmesinin objektif olarak yapılmaması kesin katarakt gelişim oranları saptanmasını zorlaştırmaktadır.

Her iki grupta da birer hastada (%3) vitreus hemorajisi gelişti. GENEVA çalışmasında bu oran deksametazon implant yapılan hastalarda %2.4 olarak belirtilmiştir (68).

Retina ven tıkanıklıkları, sekonder ERM gelişiminin yaygın nedenlerinden biridir. ERM gelişmesi için en az 4-6 ay süre geçmesi gerekmektedir (117). Çalışmamızda her iki grupta da 4 hastada (%13) ERM gelişti. Bu komplikasyonun gelişiminde, kullanılan intravitreal ilaçların etkisini değerlendirmek mevcut bilgilerimize göre pek mümkün görünmemektedir (118,119).

Çalışmamızda deksametazon grubunda 2 hastada (%6) enfeksiyöz endoftalmi gelişti. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası endoftalmi gelişme oranı %0.019 ile %1.4 arasında değişmektedir (120). Deksametazonun etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren birçok çalışmada endoftalmi vakası bildirilmemiştir. Zarranz-Ventura ve ark. deksametazon implant uygulanan 142 hastada 1 olgu, Boyer ve ark. ise 347 hastada 1 olgu endoftalmi vakası bildirmişlerdir (121,122). Enfeksiyöz endoftalmi gelişiminin uygulanan ilaçla değil, uygulama sırasındaki kontaminasyona bağlı olduğu bilinmektedir. Kombine grupta aynı seansta iki enjeksiyonun peşi sıra uygulanması, endoftalmi riskini arttırması beklenebilir. Bununla birlikte, kombine grupta

değil de, deksametazon grubunda endoftalmi gelişmiş olması, söz konusu komplikasyonun uygulanan ilaçlarla ilgisi olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, RVDT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon implant hem monoterapi, hem de anti-VEGF ile kombine kullanımında anatomik ve fonksiyonel fayda sağlamaktadır. Deksametazon implanta anti-VEGF ilavesinin, özellikle ilk enjeksiyon sonrasında daha hızlı bir anatomik ve görsel iyileşme ile sonuçlanmaktadır. Kombine tedavinin komplikasyonları artırıcı bir sonucu olmamaktadır. Bu nedenle, özellikle hızlı iyileşmenin hedeflendiği yoğun maküla ödemli RVDT olgularında kombine deksametazon implant ve anti-VEGF tedavisi tercih edilebilir. Uzun vadede gelişen neovasküler komplikasyonlar dikkate alındığında, özellikle retinal ven kök tıkanmalarında kombine tedavinin yeri araştırılmaya değer olabilir.

KAYNAKLAR

1. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laserphotocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*,98:271-282,1984.
2. Klein R., Moss SE., Meuer SM., Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.*, 126(4):513 – 8, 2008.
3. Rogers S., McIntosh RL., Cheung N., et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, Feb;117(2):313-9 e1, 2010.
4. McIntosh R., Rogers S., Lim L., et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 117:1113-1123, 2010.
5. Duker JS. Retina and vitreous. *Ophthalmology*. Yanoff MY., Duker JS. (eds.). Saint Louis: Mosby Company, 771-782, 1998.
6. Hayreh SS. Occlusion of the central retinal vessels. *Br J Ophthalmol*. 1965;49:626–45.
7. Singh S, Dass R. The central artery of the retina I. Origin and course. *Br J Ophthalmol*. 1960;44:193–212.
8. Dorner GT, Polska E, Garhofer G, et al. Calculation of the diameter of the central retinal artery from noninvasive measurements in humans. *Curr Eye Res*. 2002;25:341–5.
9. Sigelman J, Ozanics V. Retina. In: Duane TD, Jaeger EA, editors. *Biomedical foundations of ophthalmology*. Philadelphia: Harper & Row Publishers; 1983;chap. 19
10. Chopdar A. Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol.*, Jan;102(1):85-87, 1984.
11. Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.*, 115: 486 – 491, 1997.
12. The Central Vein Occlusion Study Group A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: The Central Retinal Vein Occlusion Study Group N Report. *Ophthalmology*, 102: 1434 – 1444, 1995.
13. Duker JS.: Retina and Vitreous. Yanoff M., Duker JS. (eds): *Ophthalmology*.Mosby, 8, 2004.
14. McIntosh RL., Rogers SL., Lim L., et al Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 117:1094– 1123e15, 2010.
15. Rath EZ., Frank RN., Shin DH., Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology*, 99:509 – 514, 1992.
16. Bertelsen M., Linneberg A., Christfferson N., et al. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 12:637 – 642, 2014.
17. www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14.htm. US National diabetes statistics report 2014. Accessed 19 Sept 2014.

18. Shahsuvaryan ML., Melkonyan AK. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study. *Eur J Ophthalmol.*, 13:445 – 452, 2003.
19. Wang YX., Zhang JS., You QS., Xu L., Jonas JB. Ocular diseases and 10-year mortality: The Beijing Eye Study 2001/20. *Acta Ophthalmol.*, 92(6):e424 – 428, 2014.
20. Chua B., Kifley A., Wong TY., Mitchell P. Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study. *Am J Ophthalmol.*, 139:181–182, 2005.
21. Canan H., Demircan AN. Role of the Hereditary Thrombophilic Abnormalities in Retinal Vein Occlusion. *Cukurova Med J.*, 40(4): 723-729, 2005.
22. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *ClinOphthalmol.*, 4:809-816, 2010
23. Frangieh GT., Green WR., Barraquer-Somers E., Finkelstein D.: Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol.*, 100:1132–1140, 1982.
24. Christoffersen NL., Larsen M.: Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 106:2054–2062, 1999.
25. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.*, May;114(5):545-554, 1996.
26. Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.*, 116:286–296, 1993.
27. Hirota A., Mishima HK., Kiuchi Y.: Incidence of retinal vein occlusion at the Glaucoma Clinic of Hiroshima University. *Ophthalmologica*, 211:288–291, 1997.
28. Kirwan JF., Tsaloumas MD., Vinall H., et al. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*, 11(Pt 1):53-6. 122, 1997.
29. Dodson PM., Kritzinger EE. Underlying medical conditions in young patients and ethnic differences in retinal vein occlusion. *Trans OphthalmolSoc U K.*, 104 (Pt 2):114-119, 1985.
30. Christoffersen NL., Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 106; 2054-2062, 1996.
31. Yoshimura T., Sonoda KH., Sugahara M., et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One*, 4(12):e8158, 2009.
32. Noma H., Mimura T., Eguchi S. Association of Inflammatory Factors With Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion. *JAMA Ophthalmol.*, 131(2):160-165, 2013.
33. Noma H., Funatsu H., Yamasaki M., et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*, 22(1):42-48, 2008.
34. Lu M., Perez VL., Ma N., et al. VEGF increases retinal vascular ICAM-1 expression in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 40(8):1808-1812, 1999.
35. Zhang SX., Wang JJ., Gao G., et al. Pigment epithelium–derived factor (PEDF) is an endogenous antiinflammatory factor. *FASEB J.*, 20(2):323-325, 2006.
36. Yoshimura T., Sonoda KH., Sugahara M., et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoSOne*, 4(12):e8158, 2009.

37. Johnson, M. W. "Etiology and treatment of macular edema." *Am J Ophthalmol*, 147(1): 11-21.e11.,2009
38. Wakefield D., Lloyd A. The role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory eye disease. *Cytokine*, Jan; 4(1):1-5, 1992.
39. Hayreh SS. Systemic arterial blood pressure and the eye. *Duke Elder Lecture Eye*,10: 5-28, 1996.
40. Jones WL. Fluid blood level in cystoid space resulting from central retinal vein occlusion. *J Am Optom Assoc.*, 69:129–132, 1998.
41. Duker JS.: *Retina and Vitreous*. Yanoff M., Duker JS. (eds): *Ophthalmology*.Mosby, 8, 2004.
42. Wolf-Schnurrbusch, U. E, Ceklic, L., Brinkmann, C. K., et al .Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Investigative ophthalmology & visual science*, 50(7), 3432-3437, 2009.
43. Hayreh SS., Klugman MR., Beri M., Kimura AE., Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol.*, 228(3):201-217, 1990.
44. DomalpallyA., PengQ., DanisR., BlodiB., ScottIU., IpM. and the SCORE Study Research Group. Association of outer retinal layer morphology with visual acuity in patients with retinal vein occlusion: SCORE Study Report 13. *Eye*,26, 919–924, 2012.
45. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion.*Arch Ophthalmol.*, 104: 34-41, 1986.
46. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2014;133:E1-E6
47. De Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2015; 122(6): 1228-38.
48. 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.
49. Bearelyly S, Fekrat S. Controversy in the management of retinal venous occlusive disease. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44:85–102.
50. Parodi MB. Medical treatment of retinal vein occlusions. *Semin Ophthalmol* 2004;19:43– 8.
51. 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;118:421-29.
52. Yamamoto T, Kamei M, Yokoi N, et al. Comparative effect of antiplatelet therapy in retinal vein occlusion evaluated by the particle-counting method using light scattering. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:809-17.
53. Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al. Effect of isovolaemic haemo-dilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 162-167.

54. 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.
55. 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: 987-991.
56. 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.
57. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 821-829.
58. Abe T, Hayasaka S, Nagaki Y et al. Pseudophakic cystoid macular edema treated with highdose intravenous methylprednisolone. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1286–8.
59. 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.
60. 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).
61. 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.
62. 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.
63. London NJ, Chiang A, Haller JA. The Dexamethasone Drug Delivery System: Indications and Evidence. *Adv Ther* 2011;28:351-66.
64. 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.
65. 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
66. 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.
67. 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.
68. Haller JA., Bandello F., Belfort R. Jr., et al. Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelvemonth study results. *Ophthalmology*, 118(12):2453 – 2460, 2011.

69. Campochiaro PA1., Hafiz G., Shah SM., et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther.*, Apr;16(4):791-799, 2008.
70. Campochiaro PA1., Bhisitkul RB., Shapiro H., Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, Apr;120(4):795-802,
71. 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* 2006;244:309-15.
72. 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- 190.
73. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 336-339.
74. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short term study. *Retina* 2006; 26: 279-284.
75. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. *Retina* 2007; 27: 141- 149.
76. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 601-606.
77. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, et al. Bevacizumab in retinal vein occlusion results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1429- 1436.
78. 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: 419-425.
79. Spandau U, Wickenhäuser A, Rensch F, et al. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007; 85: 118-119.
80. 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*, 118(10):2041 – 2049, 2011.
81. Campochiaro, Peter A., et al. "Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study." *Ophthalmology* 122.3 (2015): 538-544
82. Takahashi MK, Hikichi T, Akiba J, et al. Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 294-9.
83. 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: 729-732.

84. 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: 907-914.
85. 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: 1329-1332.
86. Shah GK, Sharma S, Fineman MS, et al. Arteriovenous adventitial sheathotomy for the treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 104-106.
87. Kumagai, Kazuyuki, et al. "Long-term outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion." *Retina* 27.1 (2007): 49-54.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Staurengi 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.
92. 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.
93. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE et al. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980;87;91-8.
94. 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.
95. 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.
96. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost* 2010;8;1886-94.
97. 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.
98. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Archives of Ophthalmology* 2008;126:692-9.
99. Toka F., Kaderli B., Gelişken Ö., et al. "Diabetes Mellitus Hastalarında Sosyoekonomik Durumun Diyabetik Retinopati Gelişimine Etkisi." *Diabetes* 40.1 (2014): 001-006.
100. Capone Jr, Antonio, et al. "Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study)." *Retina* 34.2 (2014): 342-351.

101. 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.
102. Ehrlich, R., Ciulla, T. A., Moss, A. M., & Harris, A. Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion: 6 months of follow-up. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 248(3), 375-380, 2010.
103. Singer, M. A., Jansen, M. E., Tyler, L., et al. Long-term results of combination therapy using anti-VegF agents and dexamethasone intravitreal implant for retinal vein occlusion: an investigational case series (2017). *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 11, 31.
104. Singer, M. A., Bell, D. J., Woods, P., et al. Effect of combination therapy with bevacizumab and dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion. *Retina*, 32(7), 1289-1294, 2012
105. Bezatis A, Spital G, Hohn 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 Ophthalmol* 91:e340–e347, 2013
106. Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. *Retina* 2014;34:330–341.
107. 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;97:1040–1044.
108. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, Barak A, Loewenstein A: Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye* 2013;27:65–71.
109. Querques L, Querques G, Lattanzio R, et al. Repeated Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex®) for Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica* 2013;229:21-5.
110. Augustin A. Poster presented at the 2012 European Association for Eye and Vision Research (EVER) Congress; October 10-13; Nice, France
111. Pommier S. Poster presented at the 2012 EVER Con-gress; October 10-13; Nice, France.
112. Dodwell DG, Krimmel DA. Poster presented at The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); May 6-10 2012; Fort Lauderdale, Florida, USA.
113. Mayer WJ, Wolf A, Kernt M, et al. Twelve-month experience with Ozurdex for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Eye Epub* 2013 Apr 19.
114. Matonti F, Hoffart L, Baeteman C, Denis D. Repeated treatment for macular edema in vein occlusion by intravitreal implant of dexamethasone. *Case Rep Ophthalmol* 2012;3: 339-42.
115. Mathew, R., et al. "Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1)." *Eye* 28.3 (2014): 318.
116. Boyer, David S., et al. "Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema." *Ophthalmology* 121.10 (2014): 1904-1914.

117. 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.
118. Appiah, Aaron P., and Tatsuo Hirose. "Secondary causes of premacular fibrosis." *Ophthalmology* 96.3 (1989): 389-392.
119. Joshi, Malav, Shivi Agrawal, and John Byron Christoforidis. "Inflammatory mechanisms of idiopathic epiretinal membrane formation." *Mediators of inflammation* 2013 (2013).
120. Cheung CS, Wong AW, Lui A, et al. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012;119:1609–1614.
121. Zarranz-Ventura J, Carreño E, Johnston RL, et al. Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1136–1145.
122. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904–1914.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi, tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Berkant Kaderli'ye saygı ve teőekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerini aktaran sayın hocalarım Prof. Dr. Ahmet Âli Yücel, Prof. Dr. Ahmet Tuncer Özmen, Prof. Dr. Bülent Yazıcı, Prof. Dr. Mehmet Baykara, Doç. Dr. Meral Yıldız, Doç. Dr. Berna Akova Budak ve Uzm. Dr. Sertaç Argun Kıvanç' a Őükran ve minnetlerimi sunarım. Ayrıca beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma; servis, poliklinik ve ameliyathanedeki hemőire, teknisyen, sekreter, personel olmak üzere tüm Uludağ Göz Ailesi'ne ve her zaman sevgisini ve desteğini arkamda hissettiğim aileme çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

20/08/1988 tarihinde Balıkesir’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi 1994-1997 yılları arasında Ayvatlar Köyü İlkokulu’nda ve sonrasında 1997-2002 yılları arasında Mehmet Şeref Eğinlioğlu İlköğretim Okulu’nda, lise öğrenimimi 2002-2006 yılları arasında Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2006 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Bölümü’nü kazanarak tıp eğitimime başladım ve 2012 yılında mezun oldum. Nisan 2013 Tıpta Uzmanlık Sınavı’nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ihtisasını kazandım. 18/06/2013 tarihinden bu yana Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.