



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETİNA VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKÜLA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE
VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR İNHİBİTÖRÜ
RANİBİZUMAB İLE DEKSAMETAZON İMPLANT UYGULAMASININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nuriye ATEŞ KILIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

KAHRAMANMARAŞ-2016

K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Nuriye ATEŞ KILIÇ tarafından hazırlanan "Retina Ven Tıkanıklığı'na Bağlı Maküla Ödeminde VEGF İnhibitörü Ranibizumab ile Deksametazon İmplant Uygulamasının Karşılaştırılması" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Danışman

Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak. . / . . / 2016 tarihinde kabul edilmiştir.

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı:

Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Üye

Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Üye

Doç. Dr. Adnan AKSOY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : . . / . . / 2016

DEKAN

Prof. Dr. Tufan MERT

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım ve Basım Yönergesi'ne uygundur.

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR'e, Prof. Dr. Murat ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Lokman ASLAN'a, Doç. Dr. Murat ASLANKURT'a, Doç. Dr. Adnan AKSOY'a ve Yrd. Doç. Dr. Ayşegül ÇÖMEZ'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR'e ayrıca teşekkür ederim. Asistanlığım boyunca uyum içerisinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Hayatımın hiçbir döneminde beni yalnız bırakmayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama, eşime ve sevgili çocuklarıma çok teşekkür ederim.

Mart, 2016

Dr. Nuriye ATEŞ KILIÇ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin tedavisinde intravitreal vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü ranibizumab ile deksametazon implantının etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla kliniğimiz retina biriminde Ocak 2011- Haziran 2015 tarihleri arasında retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tanısı alarak takip edilen ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ve deksametazon implantı uygulanan hastaların klinik kayıtları ve optik kohorens tomografi (OCT) görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Görme keskinliği, santral maküla kalınlığı, göz içi basınç değerleri ve katarakt gelişimi kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 33 hastanın 33 tek gözüne ait dosyalar retrospektif olarak incelendi. Bir hastanın verileri yetersiz olduğundan çalışmadan çıkarıldı. Çalışmada 21 hastaya ranibizumab, 11 hastaya ise deksametazon implantı uygulandı. Hastaların yaş ortalaması 61.47 ± 9.51 yıl idi. %56.3'ü erkek, %43.8'i kadındı. Ranibizumab grubu için ortalama takip süresi $11,24 \pm 7,31$ ay, ortalama enjeksiyon sayısı $4,19 \pm 2,18$ ve ortalama enjeksiyon aralığı ise $3,07 \pm 2,26$ ay olarak bulundu. Deksametazon grubu için ise yaş ortalaması 62.00 ± 11.76 yıl, ortalama takip süresi 10.00 ± 2.53 ay, ortalama enjeksiyon sayısı 2.00 ± 0.63 , ortalama enjeksiyon aralığı ise 4.97 ± 1.71 ay olarak bulundu. Enjeksiyon öncesi hastaların yaş, cinsiyet, göz tutulumu ve retina ven tıkanıklığının tipi açısından karşılaştırıldığında fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Kesirli sayıların kiminde nokta kiminde virgül kullanılmış. Türkçe metinlerde virgül, İngilizce metinlerde nokta kullanılması imla kurallarına uygun olmalıdır. Bütün yazı boyunca gerekli düzeltme yapılmalı.

Enjeksiyon sonrası her iki grubun görme keskinliği ve santral maküla kalınlığına bakıldığında; grup içi aylara göre karşılaştırmada intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası ikinci ay, üçüncü ay ve onikinci ayda görme keskinliğinde iyileşme; santral maküla kalınlığında ise birinci ay, ikinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve onikinci ayda anlamlı gerileme gözlemlendi ($p < 0.05$). İntravitreal deksametazon implantı sonrası ise birinci ayda görme keskinliğinde anlamlı iyileşme; santral maküla kalınlığında ise birinci ay, ikinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve onikinci ayda anlamlı düşüşler gözlemlendi ($p < 0.05$). Gruplar arası görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Göz içi basıncına etkilerine bakıldığında; deksametazon implant uygulananlarda birinci hafta yükselme gözlemlendi ($p < 0.05$). Katarakt oluşumu ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Ranibizumab enjeksiyonu uygulananlarda ise göz içi basınç artışı ve katarakt oluşumu gözlenmedi ($p < 0.05$).

Sonuç: Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde hem intravitreal ranibizumab ve hem de intravitreal deksametazon implantı tedavilerinin görme keskinliğini anlamlı dercede artırdığı ve santral maküla kalınlığında anlamlı düşme sağladığı, ancak iki tedavi arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Diğer taraftan Deksametazon implantının özellikle erken dönemde göz içi basıncını yükselttiğinden dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna da ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Retina ven tıkanıklığı, ranibizumab, deksametazon implantı, VEGF

ABSTRACT

Aim: We aimed to compare the efficacy of intravitreal vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor ranibizumab and intravitreal dexamethasone implant in the treatment of macular edema due to retinal vein occlusion.türkçe özetteki eleştiriler burada da geçerli,

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the clinical files and optic coherence tomography (OCT) records of the patients followed between January 2011 - June 2015 in our retina clinic due to macular edema secondary to retinal vein occlusion and treated with intravitreal ranibizumab injection or dexamethasone implant. Visual acuity, central macular thickness, intraocular pressure and cataract development were recorded.

Results: Thirty three eyes of 33 patients included into the study were examined retrospectively. One patient was excluded from the study due to inadequate data. In the study, 21 patients received ranibizumab, 11 patients received dexamethasone implant. The mean age was 61.47 ± 9.51 years, 56.3% were male and 43.8% were female. The mean follow up was 11.24 ± 7.31 months in ranibizumab group and the mean injection number was 4.19 ± 2.18 and the mean injection interval was 3.07 ± 2.26 months. The mean age of the patients in dexamethasone group was 62.00 ± 11.76 years, mean follow up time was 10.00 ± 2.53 months, mean injection number was 2.00 ± 0.63 , and the mean injection interval was 4.97 ± 1.71 months. There was no difference between the groups with regard to age, sex, laterality and the retinal vein occlusion types ($p>0.05$).

After the ranibizumab injection, the significant increase in visual acuity at the 2nd, 3rd, and 12th months, and the significant decrease in central macular thickness at the 2nd, 3rd, 6th and 12th months were observed ($p<0.05$). Intravitreal dexamethasone implant increased visual acuity at first month and decreased macular thickness significantly at first, second, third, sixth and twelfth months ($p<0.05$). There were no difference between the groups with regard to visual acuity and central macular thickness ($p>0.05$). Intraocular pressure increased significantly in dexamethasone group at the first week ($p<0.05$). Cataract development was not significant statistically ($p>0.05$). Ranibizumab group showed no intraocular pressure increase and cataract development ($p<0.05$)

Conclusion: Our study demonstrated that both drugs contributed significantly to increase in visual acuity and decrease in central macular thickness in the treatment of macular edema due to retinal vein occlusion, but there is no difference between the both treatment options. On the other hand, the study revealed that dexamethason implant should be used carefully since it can be cause intraocular pressure increase, especially in early period after the treatment.

Key words: Retinal vein occlusion, ranibizumab, dexamethason implant, VEGF

İÇİNDEKİLER	Sayfa no
TEZ ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Retinanın Damarları	2
2.2 Kan Retina Bariyeri	3
2.3 Retina Kan Dolaşımı	3
2.4 Maküla Ödeminin Fiziopatolojisi	4
2.5 Retina Ven Tıkanıklığı	4
2.6 Retina Ven Tıkanıklığının Risk Faktörleri	6
2.7 Klinik Muayene Bulguları	7
2.7.1 Santral Retinal Ven Tıkanıklığı' nda Muayene Bulguları	7
2.7.2 Dal Retinal Ven Tıkanıklığı' nda Muayene Bulguları	9
2.8 Tanı	10
2.8.1 Oftalmoskopi	10
2.8.2 Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)	10
2.8.2.1 Santral Retina Ven Tıkanıklığı' nda FFA Bulguları	10
2.8.2.2 Dal Retina Ven Tıkanıklığı' nda FFA Bulguları	12
2.8.3 Optik Koherens Tomografi (OCT)	12
2.9 Retinal Ven Tıkanıklığında Yaklaşım	13
2.10 Retina Ven Tıkanıklığına Sekonder Maküla Ödemi Tedavisi	17
2.10.1 Anti-VEGF Ajanlar	17
2.10.2 Kortikosteroid Tedavisi	19
2.10.3 Deneysel tedaviler	22
2.11 Tedavi Prokolleri	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Enjeksiyon tekniği	26
3.2 Değerlendirme Parametreleri	28

3.3 İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	42
7. KAYNAKLAR	43
8. TABLO LİSTESİ	50
9. ŞEKİL LİSTESİ	50
10. EKLER	51



SİMGELER VE KISALTMALAR

- RVT:** Retina Ven Tıkanıklığı
SRVT: Santral Retinal Ven Tıkanıklığı
DRVT: Dal Retina Ven Tıkanıklığı
VEGF: Vasküler Endotelial Growth Faktörü
OCT: Optical Coherence Tomography
FFA: Fundus floresein anjiyografi
GIB: Göz İçi Basınç
GK: Görme Keskinliği
SMK: Santral Maküla Kalınlığı
LFK: Lazer Fotokoagulasyon
NV: Neovaskularizasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinal ven tıkanıklığı, diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalıktır (1,2). Tıkanan vene, hastalığın evresine ve vasküler perfüzyona göre farklı özellikler gösterir. Venöz tıkanıklığın anatomik lokalizasyonuna göre santral retinal ven tıkanıklığı, hemisantral retina ven tıkanıklığı ve retinal ven dal tıkanıklığı olmak üzere 3 tipi vardır. Retina ven tıkanıklıkları, vasküler perfüzyona göre iskemik olmayan ve iskemik olmak üzere iki grupta incelenir. Retina ven tıkanıklığı'nda görme kaybının en sık ve en önemli nedeni hastalığın herhangi bir döneminde gelişen maküla ödemi (1,2).

Her iki tip retina ven tıkanıklığında da maküla ödeminin gelişimindeki patofizyolojik mekanizmanın temelinde; kan-retina bariyerinin yıkılması, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve interlekin-6 (IL-6) gibi vasküler permeabilite artışına neden olan ajanların yüksek seviyelerdeki salınımı bulunmaktadır (3,4). Retina ven tıkanıklığı ister iskemik, ister non-iskemik olsun sonuçta hipoksik bir olaydır. Hipoksi serbest oksijen radikalleri ve VEGF'in artan salınımı ve hemodinamik düzensizlik ile bir takım inflamatuvar olayları tetiklemektedir.

Retina ven tıkanıklıklarında özellikle dal retina ven tıkanıklığında sınırlı da olsa yararı gösterilmiş olmakla birlikte grid lazer fotokoagülasyon uygulamalarında karşılaşılabilen sorunlar nedeniyle yeni ve etkin tedavi yöntemlerine gereksinim duyulmuştur. Bahsettiğimiz patofizyolojik mekanizmalardan dolayı intravitreal ajanların kullanımı günümüzde popülerite kazanmıştır. Temel olarak, artan VEGF nötralizasyonu için kullanılan Anti-VEGF ajanlar ve esas olarak anti-inflamatuvar ajan olan kortikosteroidler günümüzde birçok retinal hastalıkta olduğu gibi retina ven tıkanıklığında da kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı retina ven tıkanıklığına bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde kullandığımız intravitreal deksametazon implantı ve intravitreal anti-VEGF olan ranibizumab enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retinanın Kanlanması

Arterler

Retinanın nörosensorial katı, santral retinal arterden beslenir.

a) Santral Retina arteri: Oftalmik arterin dalı olan santral retina arteri, papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitan membran katında seyreder. Perifere doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler.

b) Siliyoretinal arter: Santral retinal arterden ziyade posterior siliyer arterden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini besler. Fluoresein anjiografisinde, retina arterlerinden önce koroid ile beraber boyanır. Siliyoretinal arter, olguların ancak % 6-20'sinde bulunur.

Venler

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederler ve papillada toplanarak retina santral venini oluştururlar. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter veni baskılar (Gunn belirtisi). Santral retinal ven, oftalmik vene, sonra da kavernoöz sinüse dökülür. Arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

Kapillerler

Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerinin duvarlarında geniş pencerelenmeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Kapiller endotel hücreleri birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca bağlıdır, perisitler ise kasılmalarını sağlarlar.

Retina kapillerlerinin yüzeysel yerleşim gösterenleri retinanın sinir lifleri katında yer alır. Derin yerleşim gösteren kapillerler ise iç nükleer ve dış pleksiform katların

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

2.2. Kan-Retina Bariyeri

Kan -retina bariyeri, kan-beyin bariyeri ile benzerlik gösterip, retinada iyon, su ve protein geçişini düzenleyen fizyolojik bir bariyerdir. Bu bariyer, nöral retinada spesifik madde ve su konsantrasyonunun düzenlenmesi ile retinanın nöronal fonksiyonlarının devamlılığını sağlamaktadır. Ek olarak immun kaynaklı hücreler, toksinler ve çeşitli hormonların negatif etkilerini engellemektedir. İki tip hücre vardır: retina ile koroid kapiller pleksus arasında bariyer oluşturan retina pigment epitelini ile gangliyon hücre tabakası ve dış pleksiform tabakada bulunan kapiller yataktaki vasküler endotel hücrelerden oluşmaktadır. Bu kombinasyon retinanın beslenmesini düzenlemektedir. Retina pigment epitelini (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (tight junction) Dış Kan- Retina Bariyeri oluşmaktadır. Retina kapiller damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan ise İç Kan-Retina Bariyeri oluşmaktadır.

Hücreler arası madde transportunda 2 yol kullanılmaktadır: transselüler yol, diğeri ise paraselüler yol. Transselüler yolda hücrelerden geçişte kolaylaştırılmış pasif difüzyon ve aktif transport mekanizması kullanılmaktadır. Yüksek geçirgenliğe sahip kapiller endotel hücrelerde lokalize pencerelerden, kolaylaştırılmış difüzyon ile madde transportu sağlanmış olur. Paraselüler yolda ise hücreler arası sıkı bağlantı (tight junction) kompleksi su ve solüt madde geçişini sağlamaktadır. Sıkı bağlantı kompleksleri, RPE hücrelerinde ve vasküler endotel hücrelerde yer alır (5).

Retina Kan Dolaşımı

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış kısmını, koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, iç kısmını da oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Santral retinal arter, lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı azalır, iç elastik lamel kaybolur. Böylece üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık arterioldür.

Retina kapillerleri arteriyollerden zengin olduğundan, bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, sinir lifleri katında yüzeysel

ağ, iç nükleer katta intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteryel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağ etkilerken, venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina venleri de esas olarak arterlerin dağılımını izler. Az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Santral retinal ven arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Optik sinir etrafındaki meningeal kılıflardan dolayı, kafa içi basınç artışlarına hassastır ve papilödem oluşumunda önemlidir (4).

1.2.4. Maküla Ödeminin Fizyopatolojisi

Metabolik, iskemik, mekanik, hidrostatik, enflamatuar, herediter ve toksik faktörler kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açarak maküla ödemi gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Retinanın küçük bir bölümünü ekstrasellüler boşluk oluşturmaktadır. Elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif transport ile retina pigment epitelinden kana verilmesi ile bu devam ettirilir. Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, retina ven tıkanıklığında IL-6, IL-8, Monosit kemoatraktan protein1 ve VEGF gibi enflamatuar mediyatörler, prostaglandinler ve serbest radikallerin vitreusda artması ile iç kan-retina bariyeri bozulur. İç kan-retina bariyerinin bozulması halinde, özellikle proteinler olmak üzere plazma bileşiminin daha büyük bir bölümünün geçişi artarak ekstrasellüler hacim genişler. Makülanın gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Biriken sıvının emilimi makülanın zayıf damarlanması nedeniyle zorlaşması sonucu maküla ödemi gerçekleşmektedir (6).

2.5. Retina Ven Tıkanıklığı

Retina ven tıkanıklığının etyolojisi genellikle tam olarak açıklanamasa da trombotik bir olayı takiben geliştiği açıktır. Lamina kribrozanın arkasında ve retinada arterler ve venler ortak adventisya kılıfını paylaşırlar. Ven tıkanıklıkları hemen her zaman arter ve venin arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesindeki ortak adventisya kılıfını paylaştığı yerde oluşur. Klien ve ark. (1) yaptığı bir çalışmada retina ven tıkanıklığı oluşabilmesi için, üç mekanizma ortaya koymuşlardır. Bunlardan birincisi, retinal venin, çevresini saran fibröz kılıf tarafından sıkıştırılması ve bunun sonucunda gelişen endotelial proliferasyon, ikincisi çoğunlukla dejeneratif ve inflamatuvar süreçlere bağlı olarak ven duvarının primer hasarı, üçüncüsü ise hemodinamik faktörlerdir. Tüm bunların birlikteliğinde Wirshow Triadi'na göre kan akım hızı yavaşlaması, endotelial

hasar ve kan viskozite artışı ile tromboza eğilim artar. Bir retinal ven herhangi bir nedenle tıkanığında, Starling Kuralı'na göre artan intraluminal basınç nedeniyle damar dışından dokulara transüda niteliğinde kan ürünlerinin sızıntısı olur. Bu durum retinal interstisyel alanda sıvı ve protein artışı ile interstisyel onkotik basıncın artışı ardından doku ödemi ve kapiller dolaşımı bozarak hipoksi gelişir ve vasküler endotelial growth faktör salınımı artar ve kısır döngü oluşur. Hipoksi ile birlikte iskemi görülür (1).

Santral retina ven tıkanıklığında, tıkanıklık lamina kribrozada ya da lamina kribroza gerisindeki optik disk içinde herhangi bir yerde olabilir. Sonuçta ven tıkanıklıklarının tamamı multifaktoriyel bir süreçtir. Sistemik faktörlerden; hipertansiyon, diyabetes mellitus, aterosklerotik kalp hastalıkları, hiperviskozite sendromları, trombofili ve gebelik gibi; lokal faktörlerden ise papilödem, optik disk drusen ve inflamasyon gibi faktörlerin tetiklemesi ile santral retinal vende daralma oluşur. Neticede parsiyel tromboz ve türbülans gelişir ve venöz akım yavaşlar. Ven basıncı artar ve ödem, kanama ve ardından iskemi gözlenir. İskemi ile birlikte VEGF salınımı artar. Buna bağlı olarak endotelial hasar, kapiller oklüzyon ve iris neovaskülarizasyonu oluşur. Tüm bunların sonucunda ise neovasküler glokom meydana gelir (1). Zamanla tıkanıklığın distalinde retina atrofisi, retinal neovaskülarizasyon, intraretinal mikrovasküler anomaliler ve kistoid maküla ödemi gözlenir.

Retinal ven tıkanıklığının kadınlar ve erkeklerde sıklığı eşittir. Daha çok 60-70 yaşlar arasında görülür. Dal retina ven tıkanıklığı, santral retina ven tıkanıklığından yaklaşık 3 kat daha sık görülür (7).

Ven dal tıkanıklıklarının % 44-60'ı üst temporal kadranda, % 22-43 ise alt temporalde gerçekleşmektedir. Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklıklarının klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda görüldüğü tahmin edilmektedir. Dal retina ven tıkanıklığı tipik olarak arteriovenöz çaprazlaşma bölgesinde gerçekleşmektedir. Ven dal tıkanıklıklarının küçük bir kısmı ise makülayı drene eden küçük damarların tıkanması ile oluşur. Prognoz ve tedavi açısından farklılık gösterir. Olguların % 5-10'unda diğer gözde de ven dal tıkanıklığı gelişir.

Hemiretinal ven tıkanıklığı ise optik disk seviyesinde görülmekte ve santral retina ven tıkanıklığının bir varyantı olarak gözlenmektedir (1).

2.6. Retina ven tıkanıklığının Risk Faktörleri

Sistemik hipertansiyon özellikle 50 yaş üstü hasta grubunda, tüm retina ven tıkanıklığı tipleri için tek başına en güçlü risk faktörüdür. Özellikle iskemik santral retina ven tıkanıklığında; sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diyabet yüksek risk faktörüdür. Kan viskozitesinin arttığı myeloproliferatif hastalıkların santral retina ven tıkanıklığı ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Aynı şekilde özellikle genç yaş grubunda sistemik vaskülit neden olan Behçet Hastalığı ve poliarteritis nodoza gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar ise retina ven dal tıkanıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda retina ven tıkanıklığı etyolojisinde trombofilinin rolü gittikçe önemli bir hal almıştır. Trombofili, özellikle venlerde tromboza eğilim ile karakterize bir pıhtılaşma bozukluğudur. Trombofili faktör 5 leiden mutasyonu, protein C-S, antitrombin eksikliği ve hiperhomosisteinemi gibi kalıtsal olabileceği gibi, antifosfolipid sendromu gibi edinsel de olabilir. Santral retina ven tıkanıklığı flebite bağlı da gelişebilir. Bu durumda papilloflebit ismini alır (1). Bu bozukluklar yine genç yaş grubundaki retina ven tıkanıklığında ön plana çıkmaktadır. Antifosfolipid sendromu hem venöz hem de arteriyel tromboza neden olan bir hastalıktır. Bu hastalık ile santral retina ven tıkanıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hiperhomosisteinemi de yine hem venöz hem de arteriyel tromboza neden olabilir. Bazı çalışmalarda hiperhomosisteinemi ile santral retina ven tıkanıklığı arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Günümüzde retina ven tıkanıklığı olgusuna, geçmişinde tromboembolik olay öyküsü bulunan 50 yaş üzeri hastalara ve herhangi bir risk faktörü olmayan genç hastalara trombofili açısından araştırma yapmak önerilmektedir. Pıhtılaşma faktörlerinde bir anormallik saptandığında bu ölçümlerin mutlaka tekrarlanması gereklidir. Çünkü bu faktörlerin kan düzeyleri çok değişkendir ve yanlış pozitiflik oranı yüksektir.

Retinal kan akımı iyi bir perfüzyon basıncına bağlıdır. Noktürnal arteriyel hipotansiyon aslında fizyolojik bir süreçtir (8). Ancak bazı kişilerde aşırı noktürnal arteriyel hipotansiyon retinal perfüzyon basıncının düşmesine ve böylece yeni bir santral retina ven tıkanıklığı gelişimine veya non-iskemik tipin, iskemik tipe geçmesine neden olabilir. Santral retina ven tıkanıklığında görme kaybının ilk olarak sabah uyanıldığında fark edilmesinin nedeni de budur. Gece oluşan iskemi ile retinal kapiller damar duvarında zayıflama oluşur. Sabah arteriyel kan basıncının tekrar yükselmesi ve artan intraluminal basınç, bu zayıflamış kapillerlerin rüptürü ile sonuçlanır ve yaygın retinal kanamalar meydana gelir.

Retina ven tıkanıklığında ve özellikle santral retina ven tıkanıklığında glokom önemli bir risk faktörüdür.

Glokom olgularında santral retina ven tıkanıklığı gelişme riski 5-7 kat fazla bulunmuştur (1). Patofizyolojinin tam olarak açıklanamamasına rağmen lamina kribroza deformasyonunun santral retina veni göz çıkışında distorsiyona uğrattığı düşünülmektedir. Aynı zamanda santral retina ven kan akımı, göz içi basıncı (GİB) ile ilişkilidir. GİB artışı optik disk seviyesinde ven kan akımını azaltarak ileri dönemde de kollapsa uğratarak tıkanıklığa neden olabilmektedir. Kollaps riski özellikle akut açı kapanması glokomu durumunda artar. Glokom ve oküler hipertansiyon, santral retina ven tıkanıklığının aksine, dal retina ven tıkanıklığı etyolojisindeki yeri kesin değildir (7).

Yüksek vücut kitle indeksinin ve sigara içimi ve gebeliğin de retina ven tıkanıklığında etkili olabildiği öne sürülmüştür (7).

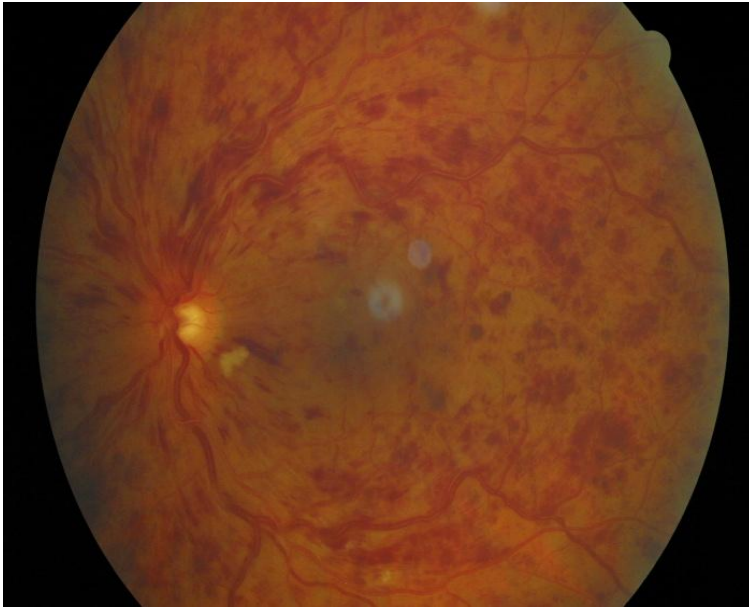
2.7. Klinik Muayene Bulguları

2.7.1. Santral Retina Ven Tıkanıklığı'nda Muayene Bulguları

The Blue Montains Eye Study 10 yıllık insidans çalışmasında retina ven tıkanıklığı % 1.6 bulunmuştur (9). Santral retina ven tıkanıklıkları tüm retina ven tıkanıklığı ile gelen her bin kişiden 2- 8'inde gözlenir. Bir yıl içinde görme keskinliği, noniskemik tipte % 32, iskemik tipte ise % 85 0.1'in altına geriler. İskemik olmayan santral retina ven tıkanıklığında % 9.5, iskemik olan santral retina ven tıkanıklığında ise % 33 neovasküler hastalığa dönme riski vardır (1).

Noniskemik santral retina ven tıkanıklığı (venöz staz retinopatisi)'nda tipik olarak sabah uyandığında bulanık görme şikayeti olur ve gün boyu devam eder. Hastalar ani bir görme kaybı yaşamadıkları için oftalmoloğa gidişleri, santral retinal arter tıkanıklığında olduğu gibi hemen değil birkaç hafta sonra olur. Tek başına santral retina ven tıkanıklığında görme keskinliği 0.05'in altına düşmez. Genellikle görme keskinliği 0.1- 0.5 arasında seyredir. Daha genç hastalarda birkaç hafta görme keskinliği iyi iken kistoid maküler ödeme bağlı olarak aniden düşebilir. Relatif Afferent Pupil Defekti (RAPD) görülmesi noniskemik tipte çok nadirdir. Oftalmoskopide dört kadranda sinir lifi tabakasında lekelenme ve mum alevi tarzı hemorajiler, optik disk ödemi, vasküler tortiosite artışı mevcuttur. Yumuşak eksudalar tek tük görülebilir. Bunlar iskeminin

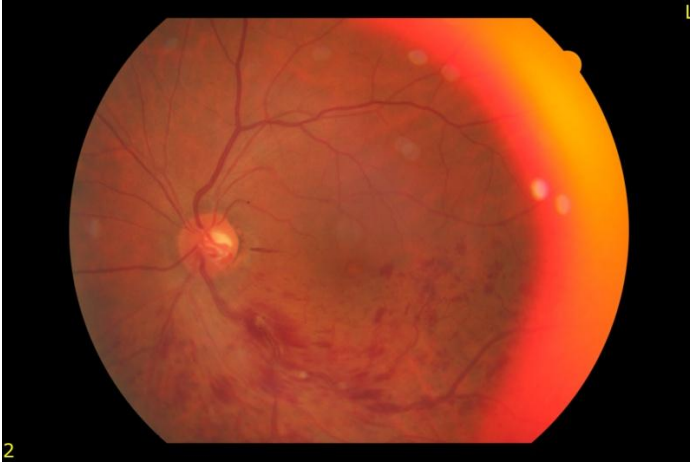
habercisidir. Noniskemik santral retina ven tıkanıklığında, ilk muayenesinde neovaskularizasyon (NV) bulunma ihtimali düşüktür. Maküler ödem oluşumu görme keskinliği düşüşünün en önemli sebebidir. İskemik tipte neovaskularizasyonun daha yüksek olduğu düşünüldüğünden takiplerinde NV açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Tanıdan itibaren 6-12 ay içerisinde genel olarak fundus bulguları geriler. Ancak silioretinal şantların gelişimi sıktır. Maküla ödemi tamamen gerileyebilir ya da persistan olgularda pigmenter değişiklikler, epiretinal membran, subretinal fibrozis gelişimi olabilir. İskemik santral retina ven tıkanıklığı ise daha ciddi bir hemorajik retinopati tablosudur. Dört kadranı da tutan yaygın hemorajiler bazen iç limitan membranı geçerek vitreus hemorajisine neden olabilir. Optik disk genellikle ödemlidir ve vasküler tortiosite çok yaygındır. Yumuşak eksudalar görülür. Maküla ödemi çok yaygındır ancak bazen hemoraji nedeniyle maskelenebilir. Akut dönemde eksudatif retina dekolmanı ve neovasküler olmayan açığı kapanması da görülebilir. Retina yüzeyinde neovaskularizasyon gelişmeden önce ön segmentte neovaskularizasyon gelişmesi mümkündür. Bu da retinal iskemiyin habercisidir. İskemik tipte 6 hafta ile 6 ay arasında Rubeozis iridis oluşumu görülür (1). Ven tıkanmasında görülen bu neovasküler glokoma "90 Gün Glokoma" denir. Optik disk ve retinal NV gelişimi ön segmente göre daha nadirdir. Fundus bulguları 6-12 ay içinde geriler. Silioretinal şant gelişimi iskemik olmayan tipe göre daha sıktır. Optik atrofi ve maküler iskemi, iskemik santral retina ven tıkanıklığında sıkça görülebilen komplikasyonlardandır.



Şekil - 1: Santral retinal ven tıkanıklığı (KSÜ Göz Hastalıkları Arşivi)

2.7.2 Dal Retina Ven Tıkanıklığı'nda Muayene Bulguları

Sıklıkla ani başlayan görme bulanıklığı, tipik olarak tıkanıklığın olduğu bölgeye uyan alanda görme alanı defekti ilk şikayettir. Apexi tıkanıklığın olduğu yerde perifere doğru uzanan yelpaze şeklinde mum alevi retinal hemorajiler, mikroanevrizmalar görülür. Damarlarda kıvrım artışı ve dilatasyon gözlenir. Yumuşak eksuda görülmesi iskeminin habercisidir. Tıkanıklığın yaygınlığı ve şiddetine göre değişen derecelerde maküla ödemi, iskemi eşlik edebilir. Eğer maküla korunmuşsa dal retina ven tıkanıklığı asemptomatik olarak da seyredebilir. Geniş nonperfüze ven dal tıkanmalarının yaklaşık % 50' sinde 1 yıl içinde neovaskülarizasyon gelişir. Ön segment NV'si diyabet ya da üveit gibi eşlik eden başka bir hastalık yoksa oldukça nadirdir. Zaman içinde tıkalı ven sklerotik hale geçer, o bölgeyi besleyen arter de daralır ve çevresinde kılıflanma gelişebilir. Kronik dönemde kistoid maküla ödemi, epiretinal membran, lipid eksudasyonu, neovaskülarizasyona bağlı olarak vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanı görülebilir. Neovaskülarizasyon genellikle iriste ve optik diskte nadirdir. Neovaskülarizasyon retinada perfüze alan ile nonperfüze alan arasında yer alır. Beş disk çapından geniş nonperfüze alan varsa NV için bir risk faktörüdür (7).



Şekil 2: Alt temporal dal retina ven tıkanıklığı (KSÜ Göz Hastalıkları Arşivi)

2.8 TANI

Tanı yöntemlerinin esas amacı bir retina ven tıkanıklığının iskemik ya da non-iskemik olma durumunu ayırmak ve aynı zamanda maküla ödeminin varlığı ve derecesini ortaya koymaktır.

2.8.1 Oftalmoskopi

Dal retina ven tıkanıklığı için karakteristik oftalmoskopik bulgular, arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin üzerinde venöz dilatasyon ve kıvrım artışı, retinada venin dağılımına sınırlı alev şekilli ve nokta-benek hemorajiler, retinal eksüdalar ve etkilenen retina bölümünde maküla ödemi görülmesidir.

Kısmi tıkanıklıklarda nispeten daha az hemoraji görülür. Bazen kısmi DRVT, hemoraji ve ödemde artma ve görme keskinliğinde düşme ile tam tıkanıklığa ilerleyebilir. Tam tıkanıklıklarda yaygın intraretinal hemorajiler, yumuşak eksüdalar ve yaygın kapiller perfüzyon bozukluğu görülür. Makülanın etkilenmediği retina ven tıkanıklığı asemptomatik olabilir. Maküler ven dal tıkanıklığında görme keskinliği düşer ve belirgin oftalmoskopik bulgular görülür. Etkilenen alanın drenajına yardım etmek için kollateral damarlar gelişir.

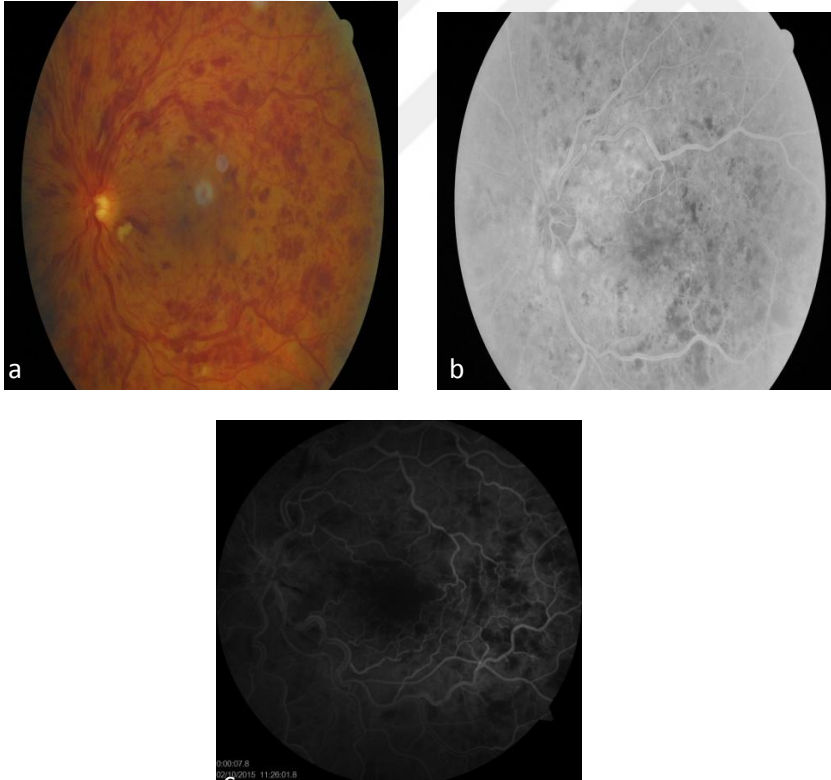
2.8.2 Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

FFA' nın retina ven tıkanıklığındaki en önemli kullanım amacı iskemik ile noniskemik ayrımını yapmaktır. Her ne kadar her olguda ve her dönemde kesin bir ayırım yapılamasa da bu konudaki en güvenilir test FFA'dır. FFA'da 10 disk alanı ve üzerinde perfüzyon defekti olan, $GK \leq 0.1$ (20/200) ve afferent pupil defekti olan hastalarda hastaların ön segment NV'si açısından yüksek riskli olduğu ve bu grubun iskemik grupta değerlendirilmesi önerilmiştir (1).

2.8.2.1. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı'nda FFA Bulguları

Hem arteriyel hem venöz fazda uzama mevcuttur. Venöz fazdaki gecikme iskemik olmayan SRVT'de 7-14 sn civarında iken iskemik formda 10-25 sn kadar uzun olabilir. İç kan-retina bariyerinin hasarı sonucunda oluşan kapiller permeabilite artışı vasküler alandan interstisyel alana floresein geçişiyle sonuçlanır ve bu özellikle post-kapiller venlerin görünümünü etkiler. Özellikle iskemik santral retina ven tıkanıklığında ven duvarı boyanması daha belirgindir. Kapiller yatak floresansı iskemik santral retina ven tıkanıklığında kaybolurken, ödemin ön planda olduğu iskemik olmayan SRVT'de artabilir (Şekil 3). Optik disk ödemi mevcut ise disk hiperfloresansı görülür ve bu durum iskemik SRVT'de daha sıktır. Foveal avasküler zon, iskemik SRVT'de maküla

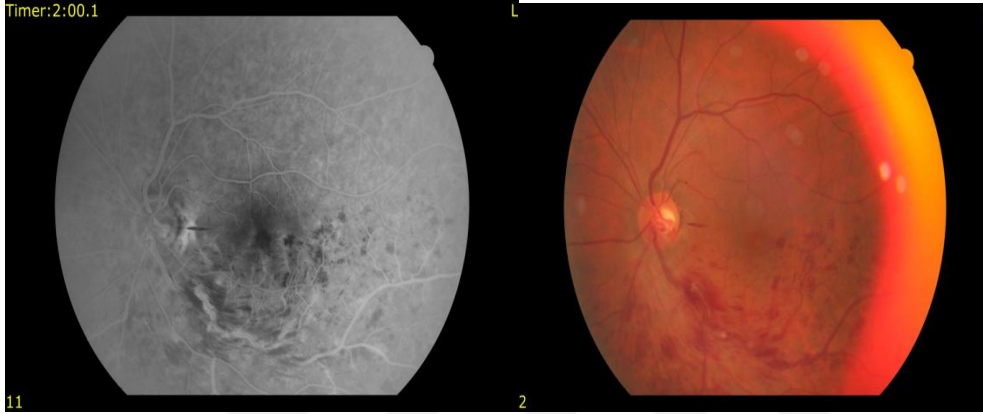
iskemisi de eşlik ettiği için genişler (Şekil 3). Maküler ödem diffüz ya da kistoid formda görülebilir. İskemik tipte yoğun hemorajiye bağlı maküla ödemi maskelenebilir. Ön segment NV'si olan iskemik SRVT'de iris hiperfloresansı görülebilir. SRVT Çalışma Grubu (10) iskemik SRVT olan hastaların % 37'sinde 4 ay içerisinde ön segment NV'si geliştiğini belirtmiştir. Retina ven tıkanıklığının ileri dönemlerinde şant gelişimi ile tıkalı ven alanından retina-koroidal venöz drenaj sağlanmaya çalışılır. Şant damarları FFA'da sızıntı göstermeyen venöz fazda yavaş dolum gösteren damarlardır. Birçoğu veno-venöz olan şantlar iskemik olanlarda arterio-venöz formda olabilir. FFA'nın en önemli faydalarından birisi de bu şant damarların neovasküler yapılardan ayrımıdır. Bu şekilde şant damarlarının yanlışlıkla NV zannedilerek laser fotokoagulasyonu (LFK) önlenmiş olur. İskemik SRVT'deki birçok komplikasyondan sorumlu olan neovasküler damarlar iskemik alanların komşuluğundaki iyi perfüze olan bölgelerde yerleşir. Arteryel fazda erken dolan ve geç fazda sızıntı veren bu zayıf damarlar retina, optik disk ya da iris üzerinde de olabilirler.



Şekil -3: SRVT'nin fundus görüntüsü (a), Noniskemik SRVT (b), İskemik SRVT (c). (KSÜ Göz Hastalıkları Arşivi)

2.8.2.2. Dal Retina Ven Tıkanıklığı'nda FFA Bulguları

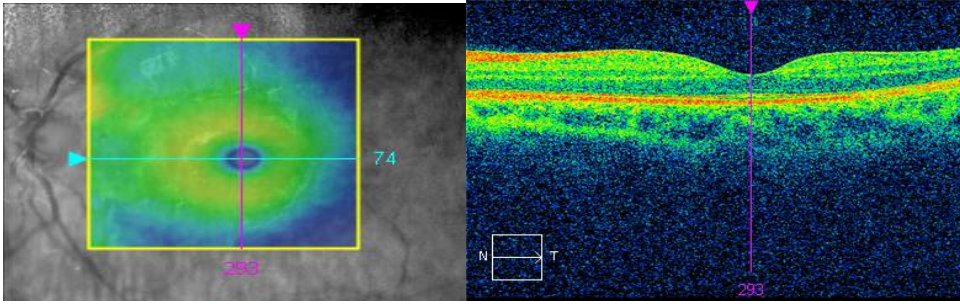
Tıkanıklığın olduğu alanda iç kan-retina bariyerinin hasarı sonucunda interstisyel alana floresein geçişi ve lezyonun proksimalinde erken hiperfloresans görülür. Etkilenen alanın çevresinde sıklıkla retinal ödem olur. Bu ödem makülaya uzanarak kistoid maküla ödeme neden olabilir. Venöz fazdaki floresein geçişinde uzama iskemik tipte daha fazladır. İskemik tipteki DRVT'de kapiller hipofloresans ön plandadır. İskemik olmayan da ise hipofloresans görünüm daha azdır (Şekil 4).



Şekil- 4: İskemik olmayan DRVT (sol); Alt temporal DRVT'nın fundus görüntüsü (sağ). (KSÜ Göz Hastalıkları Arşivi)

2.8.3 OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OCT)

Optik koherens tomografi (OCT) retinal kalınlık ve hacim miktarını kantitatif olarak değerlendirmeye yarayan noninvaziv bir testtir. OCT vitreus ve retina katlarının kesitsel görüntülerini sağlaması nedeniyle birçok arka segment hastalıkları hakkında detaylı bilgiler verebilir. Spektral domain OCT (SD-OCT) daha yüksek çözünürlüklü görüntü sağlayan, daha az parazitli olduğu yeni nesil OCT teknolojisidir (11). Bu sayede retina katlarının in vivo histolojik kesite yakın netlikteki görüntüleri alınmış olur. OCT ayrıca kistoid maküler ödem tanısında ve tedavi sonrası takipte çok önemlidir. Son yıllarda yapılan bir takım çalışmalar fotoreseptör iç ve dış segmentlerinin yansımından oluşan ve sadece SD-OCT'de görülen Inner Segment/Outer Segment (IS/OS) bandının devamlılığının gösterilmesinde önemli olduğunu göstermektedir (12). Şekil-5



Şekil-5: Normal OCT Görüntüsü (KSÜ Göz Hastalıkları Arşivi).

2.9 Retinal Ven Tıkanıklığı'nda Yaklaşım

Retina ven tıkanıklığının temel olarak tedavisi; öncelikli olarak modifiye edilebilir risk faktörlerinin saptanması ve medikal tedavisi ile görmeyi tehdit eden komplikasyonların saptanması ve yönetilmesine dayanmaktadır. Özellikle maküla ödeminin tedavi yöntemlerinin gelişiminde retina ven tıkanıklığının patogenezinin daha iyi anlaşılması önem kazanmaktadır. Retina ven tıkanıklığının gelişmesi ile retinada hızlı bir şekilde VEGF-A upregülasyonu olmakta, daha sonra nöroretinada PEDF upregülasyonu olmaktadır. Nöroretina ve RPE 'de akuaporin 1 ve 4 gibi iyonik kanallar aktive olmakta, aynı zamanda IL-1b ve IL-6 gibi sitokinler upregüle olmaktadır. Vitreus VEGF konsantrasyonunun dal retina ven tıkanıklığında 8 kat ve santral retinal ven tıkanıklığında 33 kat arttığı gösterilmiştir (13,14).

Retinal ven tıkanıklığına sekonder maküla ödeminin tedavisine geçmeden önce tanı konulduğunda hastaya yaklaşım konusunda dikkate alınması gereken noktaların hatırlanması faydalı olacaktır. Retina ven tıkanıklığı tanısı konulduğunda klinik muayene; düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı, pupil reaksiyonu, biyomikroskopik ön ve arka segment muayenesi, gonioskopi, renkli fundus fotoğrafı, flöresein anjiyografi ve optik koherens tomografi ile görüntülenmelidir. Dal retina ven tıkanıklığı ilk değerlendirilirken öncelikle perifer retinanın perfüzyonuna bakılır. Periferi perfüze hastada görme keskinliğine bakılmalı ve görme keskinliğinde azalma yoksa ilk 3 ay aylık daha sonra ise 3 aylık aralarla maküla ödemi gelişimi açısından takip edilmelidir. Eğer hastada semptomatik görme keskinliği azalması söz konusu ise ve görsel semptomun maküla ödeme bağlı olduğu düşünülüyor ise maküla ödemi tedavisi başlanmalıdır. Şu an için önerilen tedavi seçenekleri anti-VEGF ajanlar veya deksametazon implant uygulamasıdır (15,16). Yetersiz cevap durumunda grid lazer tedavisi eklenebilir. Grid lazer yapılacaksa tıkanıklık sonrası en az 3-6 ay beklenmesi, hemorajilerin çekilmiş olması ve görme keskinliğinin 0.5'in altına düşmüş hastalarda

uygulanması önerilmektedir (6). Görmenin 1/10' un altına indiği ve 12 aydan daha uzun olgularda faydası sınırlıdır. Grid lazer uygulanacaksa hemen öncesinde flöresein anjiyografisi çekilerek sızdıran kapillerlerin ve maküla iskemisinin tespiti önemli olup, maküla iskemisi faydasını sınırlar. Ayrıca kollateral damarlara tedaviden kaçınılmalıdır.

Perfüze DRVT'nın daha sonradan nonperfüze DRVT'na dönüşmesi de mümkündür. Eğer hastanın periferi perfüze değilse iskemik ven dal tıkanıklığına yönelik yaklaşım sergilenmelidir (17). Anjiyografik olarak 5 disk alanından daha geniş kapiller nonperfüze alan varsa DRVT, nonperfüze veya iskemik tip olarak sınıflandırılır. İskemik DRVT'da da öncelikle makülanın perfüze olup olmadığına bakılmalıdır; maküla perfüze ve maküla ödemi var ise aynı şekilde anti-VEGF ajanlar veya deksametazon implant ile tedavisi yapılmalıdır. Tüm hemorajiler çekildikten sonra yapılacak FFA ile iskeminin sınırları ve büyüklüğü ortaya konulmalıdır. Maküla ödeminin azaltılması amacı ile perifer iskemik alana lazer fotokoagulasyon uygulanması tartışmalı olup bazı yazarlar VEGF yükünün azaltılması ve dolayısı ile maküla ödemi uyarısının engellenmesi amacı ile lazer fotokagulasyon önermektedir (18). Eğer hastanın makülası iskemik ise anjiyografik olarak tespit edilip, prognoz ve tedaviye yanıt oranı ile ilgili hasta bilgilendirilmelidir. Bu durumda da görme keskinliğinde azalmaya neden olan maküla ödemi söz konusu ise benzer şekilde maküla ödeminin tedavisi yapılmalıdır. Aynı şekilde perifer iskemik retina alanına lazer fotokoagulasyon düşünülebilir (18). İskemik tip RVDT'da % 36-62 arasında retinal neovaskülarizasyon bildirilmiştir (19). Sıklıkla bir kadran ve daha geniş iskemide ve en erken 6 ay sonra gelişmektedir. Bu yüzden 3-4 ayda bir olgu neovaskülarizasyon açısından da değerlendirilmelidir. Takipler sırasında perifer iskemik retina alanına bağlı disk veya retinal neovaskülarizasyon gelişirse tüm iskemik alan lazer fotokoagulasyon ile kapatılmalıdır. Pratikte ise bir çok hastada takip özellikleri ile ilgili olarak neovaskülarizasyon gelişmeden iskemik alanı lazerle kapatmak gerekebilir. Çünkü iskemik alan lazer ile kapatılmaz ve hasta takiplere gelmez ise neovaskülarizasyon geliştiğinde de tedavi edilmemiş olacağı için vitreus kanaması, traksiyonel retina dekolmanı ve hatta daha nadiren de olsa rubeozis ve neovasküler glokom gelişebilir (20). DRVT Çalışma Grubu (21) maküla ödemi olan ve görme keskinliği 20/40 ve daha az olan olgularda grid lazer fotokoagulasyon (LFK)'nın etkisini araştırmıştır. Bu çalışmada LFK uygulanan grubun üçte ikisinde tedavisiz izlenen gruba göre anlamlı düzeyde görme keskinliği artışı saptanmıştır. Yine DRVT Çalışma Grubunun (22) bir başka çalışmasında iskemik retina ven dal tıkanıklığı gelişen grupta iskemik alanlara

uygulanan sektöryel panretinal LFK tedavisinin hem retinal hem optik disk NV gelişimini % 50 azalttığı, eğer NV mevcut ise vitreus hemorajisi gelişme riskini yine % 50 oranında azalttığı bildirilmiştir (22). Bu çalışma aynı zamanda NV olmadan LFK yapılmasının gerekli olmadığını da belirtmiştir. Bu konuyu araştıran diğer bir çalışmada sektöryel panretinal LFK tedavisi ile retinal NV gelişim riski azalırken, optik disk NV riskinde bir azalma olmamıştır (22).

İskemik bir SRVT'de neovasküler glokom gelişimi, bu gözlerde göz içi basınç yüksekliğinin kontrolünü ve etkili bir şekilde tedavisini zorunlu kılar. Bunun sağlandığı durumlarda hastalarda iyi bir periferik görme alanı devamı sağlanabilir (23). Uygunsuz ve gereksiz durumlarda yapılan panretinal LFK tedavisi bu hastalara glokomatoz hasarın yapacağından daha fazla görme alanı kaybı yaşatabilir.

Santral retina ven tıkanıklığı tanısı konduğunda da tablonun iskemik veya non iskemik olduğuna karar vermek gerekir. Relatif afferent pupil defekti, kötü görme keskinliği (0.1' in altı), floresein anjiyografide 10 disk alanından daha geniş kapiller nonperfüzyon varlığı, çok sayıda koyu-derin retina içi kanamalar, çok sayıda yumuşak eksudalar ve elektoretinografide b dalga amplitüdünde düşme, b/a oranında azalma uzamış b dalga implisit zamanı, iskemik tip SRVT tanısında önemlidir. Noniskemik tip SRVT tablosu varsa maküla değerlendirilir ve GK iyi ise veya semptomatik değilse ilk 3 ay, 1 ay ara ile daha sonra 2 ay ara ile takip edilerek iskemik tipe dönüşme açısından izlenmelidir (24). Eğer GK azalmış ve maküla ödemi varsa DRVT' daki gibi anti-VEGF veya deksametazon implant ile tedavi edilmelidir. Noniskemik tip iskemik tipe dönüştüğünde görme keskinliği daha da azalır ve tablonun yeniden değerlendirilmesi gerekir. İskemik tip SRVT tablosunda ise makülanın iskemik veya perfüze olup olmadığına bakılmalıdır. Maküla perfüze ise görme kaybına neden olan maküla ödemi varsa tedavisi yapılmalıdır. Maküla iskemik ise görme keskinliğinin azalmasına neden olduğu düşünülen maküla ödemi varsa yine maküla ödeminin tedavisi uygulanır. Hangi tedavi ajanı seçilirse seçilsin aylık düzenli takip önerilir. Takiplerde seçilen tedavi ajanına göre tekrar tedavi kararı verilir. Yine takiplerde ön segment muayenesi ihmal edilmemeli ve iris ve açıda yeni damar gelişimi kontrol edilmelidir. İskemik SRVT'de perifer iskemisinin maküla ödeme katkısı olduğu düşüncesi ile lazer ile kapatılması tartışmalıdır. Periferik retina iskemisinin erken dönemde lazer fotokoagülasyon ile kapatılmasının VEGF yükünü azaltacağı VEGF kaynaklı maküla ödemi uyarısının engelleneceği düşüncesi ile maküla ödemi tedavisine katkısının olacağı iddia edilmektedir (1,16). Geniş açılı flöresein anjiyografisinde iskemik alanın tüm retina

alanına oranı iskemik indeks olarak tanımlanmakta olup iskemik indeksin % 45'in üzerinde olması durumunda neovaskülarizasyonun anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (25). Takiplerde arka segment veya ön segment neovaskülarizasyonu ile karşılaşırsa eksiksiz panretinal fotokoagulasyonlar yapılmalıdır. Bu tabloda adjuvan olarak anti-VEGF ajanların faydalı olduğu bildirilmiştir. Ön segment neovaskülarizasyonu gelişmeden proflaktik olarak panretinal lazer fotokoagulasyon önerilmemekle beraber, takiplere gelmesi mümkün olmayacak hastalarda düşünülmelidir (23). Santral retinal ven tıkanıklığı ve dal retina ven tıkanıklığı tedavisine yönelik oluşturulan konsensusda önerilen tedavi protokolü tablo 1 ve 2'de belirtilmiştir (16).

Retina ven tıkanıklığında tedavi gerektiren iki önemli komplikasyon maküla ödemi ve iskemi/neovaskülarizasyondur. Tedavi planlanırken hastanın bireysel özellikleri, sistemik oküler bulguları, tedavi ve takip süresine uyumu, ekonomik durumu ve planlanan tedavinin olası yan etkilerinin göz önünde bulundurulması gerekir.

Tablo 1: Santral retina ven tıkanıklığı tedavisi

İskemik olmayan SRVT	İskemik SRVT
<ul style="list-style-type: none"> - Görme keskinliği ≥ 0.5 ise izlem <ul style="list-style-type: none"> • Maküla ödemi kalıcı mı ? • İskemiye dönüş var mı ? - Görme keskinliği ≤ 0.5 ve maküla ödemi(+) • İntravitreal enjeksiyon* 	<ul style="list-style-type: none"> - Maküla iskemisi (-),maküla ödemi (+) • İntravitreal enjeksiyon - Maküla iskemisi(+), maküla ödemi (+) • İntravitreal enjeksiyon • Perifer iskemi alanlarına lazer (yanıt sınırlı ?) -Neovaskülarizasyon (+)maküla ödemi (+) • İntravitreal enjeksiyon* • Lazer fotokoagulasyon
*Steroid, Anti-VEGF	*SRVT: Santral retina ven tıkanıklığı

Tablo-2: Dal retina ven tıkanıklığı tedavisi

İskemik olmayan DRVT	İskemik DRVT
<ul style="list-style-type: none">- Görme keskinliği normal ise izlem- Görme keskinliği düşük ve maküla ödemi (+), (3 aydan önce de olabilir)<ul style="list-style-type: none">• intravitreal enjeksiyon*• Yanıtsız olgularda lazer	<ul style="list-style-type: none">-Maküla iskemisi (-), maküla ödemi (+)<ul style="list-style-type: none">• İntravitreal enjeksiyon*• Perifer iskemi alanlarına lazer- Maküla iskemisi (+), maküla ödemi (+)<ul style="list-style-type: none">• İntravitreal enjeksiyon*• Perifer iskemi alanlarına lazer (yanıt sınırlı ?)-Neovaskularizasyon(+), maküla ödemi(+)<ul style="list-style-type: none">• Lazer fotokoagulasyon• Gerekirse intravitreal enjeksiyon*
* Steroid, Anti-VEGF	*DRVT: Dal retina ven tıkanıklığı

2.10 Retina Ven Tıkanıklığına Sekonder Maküla Ödemi Tedavisi

2.10.1 Anti-VEGF Ajanlar

Mevcut randomize, kontrollü çalışmalar anti-VEGF tedavisinin görsel ve anatomik olarak başarılı olduğunu göstermiştir. Şu an için retina ven tıkanıklığına sekonder maküla ödemi tedavisi için onay almış ruhsatlı ajanlar arasında ranibizumab ve aflibersept yer almaktadır (1). Bevacizumab randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmiş olmakla beraber göz için üretilmemiş olup, endikasyon dışı ilaç olarak kullanılmaktadır (26). Pegaptanib sodyum göz için üretilmiş olup hem uzun süreli etkisi belli değil, hem de bu endikasyonu onaysızdır (27).

Ranibizumab

Ranibizumab, humanize anti-VEGF antikorlarının, antijen bağlayan fragmanından (Fab) oluşur ve VEGF-A'nın aktif proteolitik fragmanları ve biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe eder. Ranibizumab, öncelikli olarak, yaşa bağlı maküla dejeneresansı için kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra ise diyabetik maküla ödemi ve ven tıkanıklıkları için kullanılmaya başlanmıştır (28).

Yaşa bağı maküla dejeneresansında, MARINA (29) ve ANCHOR (30) çalışmaları ile, etkinliği hem kendi başına hem de diğere tedaviler ile kıyaslanarak daha etkili olduğu gösterilmiş bir Anti VEGF molekül olarak bu alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu alandaki etkinliği nedeni ile diyabetik maküla ödemi ve ven tıkanıklıkları başta olmak üzere, diğere pekçok olguda kullanılmaktadır (29,30). Ranibizumab hem SRVT hem de DRVT'ye bağı maküla ödeminde çok merkezli çalışmalar (CRUISE ve BRAVO çalışmaları) sonrası ilk kez kullanılmaya başlanmış anti-VEGF'tir (31,32).

Yapılan bir çalışmada VEGF'in SRVT'de intraluminal kapiller endotelyal hücre proliferasyonunu arttırdığı, buna sekonder olarak tıkalı olan intraluminal yüzeyi daha da daraltarak yeni kollateral gelişimine neden olduğu hipotezinden (33) yola çıkılarak Anti-VEGF ajanların SRVT'de kollateral gelişimini ve vasküler tortusiteyi azaltarak yararlı etki sağladığı gösterilmiştir (33).

Bevacizumab

Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplalarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotelyal hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder.

Göz hastalıkları ile ilgili olarak, herhangi bir onamı olmamakla birlikte, pek çok ülkede endikasyon dışı olarak intravitreal kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalar neticesinde eksudatif yaşa bağı maküla dejenerasyonu, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, ven tıkanıklıklarına bağı maküla ödemi, psödo fakik kistoid maküla ödemi, neovasküler glokom gibi patogenezinde VEGF'nin sorumlu olduğu hastalıkların tedavisinde intravitreal bevacizumab etkinliği araştırılmaya başlanmıştır (34).

İntravitreal bevacizumab ile tedavi edilen santral retinal ven tıkanıklığı olgularında anatomik ve fonksiyonel iyileşme, maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gösterilmiştir (35).

İntravitreal bevacizumabın oküler yan etkileri olarak; üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, maküler iskeminin artması şeklinde sıralanabilir (35).

Aflibercept

Aflibersept (AFB) VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A isoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF'lerin, ilgili reseptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF'leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanısıra, damar permeabilitesinde çok önemli bir rol oynamakta olan, plasental growth faktör 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir. Bu yüksek affinite özelliği nedeni ile düşük doz ile uzun süreli etki gösterebilmektedir. SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde GALILEO (36) ve COPERNICUS (37) çalışmaları sonrası kullanılmaya başlanmıştır (36,37). COPERNICUS çalışması santral retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemli 189 gözün alındığı 2 yıllık, çift kör, çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalar 2 mg aflibersept (n=115) ve sham grubu (n=74) olarak sınıflandırılmıştır ve 2 mg AFB grubuna ilk 6 ayda aylık enjeksiyon uygulaması, 24- 52. haftalar arası iki gruba da aylık takiple Pro Re Nata (gerektiğinde tedavi) tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmanın 24 haftalık sonuçlarında ≥ 15 harf kazancı 2 mg aflibersept grubunda % 56 ve sham grubunda % 12 oranında elde edilmiştir. Ortalama santral maküla kalınlığında inceltme tedavi grubunda -457 μm iken, sham grubunda -145 μm olarak saptanmıştır. Kısacası hem görme keskinliğinde artış hem de santral maküla kalınlığında azalma olmuştur. Eğer ilk 3 dozda görme keskinliği artışı olmuyorsa devam tedavisi önerilmemekte olup başka ajana geçilmesi tavsiye edilmektedir.

Kortikosteroid Tedavisi

Triamsinolon

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

Çok sayıda olgu serisi çalışmalarında intravitreal triamsinolon (IVTA) enjeksiyonun retina ven tıkanıklığına sekonder maküla ödeminde etkin olduğu bildirilmiştir (38,39). Etki sıklıkla geçici olmakta ve beraberinde göz içi basınç yüksekliği ve katarakt gibi yan etkileri görülmektedir. Triamsinolonun RVT' a etkisi ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışmada 1 mg veya 4 mg IVTA 4 ay arayla uygulandığında 12. ayda dal retina ven tıkanıklığı olgularında standart tedavi kolu olan

grid lazere kıyasla görsel faydası olmadığı, santral retina ven tıkanıklığı olgularında ise standart tedavi kolu olan gözleme kıyasla görsel olarak faydalı olduğu bildirilmiştir. Doz olarak 1 mg ve 4 mg benzer etki göstermiş olup, 1 mg daha güvenli bulunmuştur. Yan etki olarak katarakt ve göz içi basınç artışı gözlenmiştir. Bu sonuçlar ile IVTA' nın retina ven dal tıkanıklığına sekonder maküla ödeminde kullanımı önerilmemektedir. Santral retina ven tıkanıklığına sekonder maküla ödemindeki görsel faydası ise 1.2 harf kaybı ile sınırlı kalmıştır.

İntravitreal Yavaş Salınım Steroidler

İntravitreal kullanılan steroidlerin etki süresinin kısa, reversibl ve aynı zamanda da önemli yan etkilerinin olması nedeni ile, etki sürelerinin daha uzun olduğu varsayılan ilaç taşıyıcıları ya da platformları geliştirilmeye başlandı. Ancak esas olarak göz içine uygulanacak olan ilaçların kullanımında temel bazı ilkeler olmak zorundadır. Bunların ideal koşulları aşağıda toplu olarak gösterilmektedir. Ancak bu gün için bu özelliklerin tümünü üzerinde toplayan bir preparat ve uygulama şekli henüz yoktur (40).

- İskemiye bağlı inflamasyona etkili olmalı.
- Ödem çözücü özellik taşımalı.
- Doku hasarını azaltmalı.
- Yan etkileri olmamalı.
- Toksik olmamalı.
- Yarı ömrü uzun, etkisi kalıcı olmalı.
- Kullanımı kolay olmalı.
- Gerektiğinde vücuttan uzaklaşmalı.

Deksametazon İmplantı (Ozurdex)

İnflamatuar etkinliklerin azaltılması yolu ile, maküler ödemin gelişimi ya da artması engellenebilir. Bu konuda eskiden beri bilinen en etkili antiinflamatuvarlar steroidlerden birisi deksametazondur. Deksametazon, güçlü bir kortikosteroidtir. İnflamasyonda rol alan bir çok mediatörü baskılamaktadır ve damar endotel hücreleri arasındaki bağlantı noktalarını güçlendirmektedir (40).

Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından, deksametazon, triamcinolon acetonide göre yaklaşık 5 kez daha güçlüdür. Deksametazonun intravitreal olarak uygulanması ile, çok düşük bir dozla, çok yüksek bir göz içi konsantrasyon elde edilmektedir.

Deksametazonun, vitreus içindeki yarı ömrü aslında 5.5 saat dolayındadır ve bu süre, bir çok konuda yeterli bir etkinlik süresi değildir. Vitreus içinde birden bire çok yüksek etkinliğe ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini yitiren deksametazon için, etki süresini uzatacak yollar aranmaya başlanmıştır (40).

Deksametazon implantı (Ozurdex), vitreus içine verildiğinde zaman içinde önce laktik asit ve glycolic aside, daha sonra da su ve karbondioksit'e dönüşerek, tümüyle yokolacak bir kimyasal yapıya sahiptir. Bu nedenle biyoyıkıma uğrayan bir platform olarak sunulmuştur ve yine bu platform üzerine, deksametazon konumlandırılarak "posurdex" geliştirilmiştir ve uzun etkili (6 ay) deksametazon, deksametazon implantı olarak üveit (42) ve ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemlerine mahsus olmak üzere kullanılmaya başlanmıştır. Deksametazon implantı, intravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 gauçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir ve toplam olarak 0.7 mgr deksametazon taşır ve etki süresi 6 aydır. İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılmıştır. Göz içinde sanki pulse deksametazon dozu yaratılmış olur. İntravitreal biyoyararlanım son derece yüksektir ve sistemik yayılım ve etkinliği son derece düşüktür. Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar bilindiği gibi göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt oluşumudur.

Deksametazon, triamcinolone ve fluocinolon'a göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha az bir etkiye sahiptir (41).

Williams ve ark. (43), üveitlerde görülen maküla ödemi ve Meyer ve ark. (44) katarakt cerrahisi sonrasındaki Irvine-Gass sendromunda, deksametazon implantı kullanımının oldukça etkili olduğunu kaydetmişlerdir (43,44).

2.10.3 Deneysel tedaviler

Retina ven tıkanıklıklarında onay almış veya günlük pratikte kullanılan tedavi yöntemleri dışında bir çok alternatif tedavi yöntemleri denenmiştir. Sistemik hemodilüsyon özellikle bazı Avrupa ülkelerinde sıklıkla kullanılmakla beraber hem etkinliği kanıtlanmamış hem de sistemik bazı riskler içermesi nedeni ile yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Alternatif tedaviler arasında hemodilüsyon, troxerutin ve tiklopidin ile yapılan antiagregan tedavi, intravenöz tromboliz ve cerrahi bulunmaktadır. Mohamed ve ark. (45) bu tedavileri incelemişlerdir. Hemodilüsyon tedavisinde

hematokritin azalmasıyla plazma viskozitesi azalmakta ve retinal mikrodolaşımın düzeldiği düşünülmektedir. Troxerutin ve tiklopidin kullanımının ve intravenöz trombolizin beyin kanaması riskini arttırması, bu tedavi modalitelerinin rutin kullanıma girmesine engel olmuştur. Aynı zamanda fibrinolitik tedavinin tıkanıklığın ilk birkaç saati içinde etkili olduğu düşünülmektedir (46). Ancak hastaların büyük kısmı bu kritik evreyi geçerek geldiklerinden trombüs organize olmakta ve fibrinolitik tedavi ile çözülememektedir. Squizzato ve Lazo-Langner (47)'e göre düşük molekül ağırlıklı heparin ile yapılan antitrombotik tedavi akut RVT'de aspirinle yapılan antiagregan tedaviye üstündür. Aynı zamanda düşük molekül ağırlıklı heparinin antianjiyogenik etkisinin olduğu düşünülmekte ve bu durum onu diğer medikal tedavilere üstün kılmaktadır. Ancak bu konudaki çalışmalar rutin kullanım için yeterli gibi görünmemektedir.

Trombolitik tedavi olarak rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rTPA) hem sistemik hem intravitreal hem de direkt damar içine kanülasyon ile denenmiştir (48). McAllister ve ark. (49)'nın randomize prospektif çok merkezli çalışmasında santral retina ven tıkanıklığı olgularında lazer koryoretinal venöz anastomoz ile tedavisiz gözlem karşılaştırılmıştır. Bu teknikte argon veya Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet (Nd:YAG) lazer ile bruch membran rüptürü ve yakınındaki ana retinal venin rüptürü ile bir anlamda koroidal dolaşım ile retinal dolaşım arasında anastomoz yapılması hedeflenmiştir. Bu hastaların % 76.4'ünde başarılı anastomoz sağlanmış, kontrol grubuna göre anlamlı görme artışı sağlanmıştır. Ancak tedavi edilen gözlerin % 18.2'sinde koroidal NV gelişmiştir. Her ne kadar başarılı sonuçlar alınsa da bu komplikasyon bu tedavinin kullanımını kısıtlayan en önemli faktör gibi görünmektedir.

Ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşması etyolojisine dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyon (sheathotomy)'un etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart 3 portlu pars plana vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulması sonrası adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması uygulanmaktadır. Bu teknik ile ilgili çalışmalarda görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, maküla ödeminde azalma gibi sonuçlar bulunmaktadır (50).

Tedavi Prokolleri

Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde ruhsatlı ajanlar olarak karşımıza deksametazon implant ve anti-VEGF ilaçlar seçenek olarak durmaktadır.

Hastanın yaşı, sistemik durumu, miyokart infarktüsü veya serebrovasküler olay hikayesi, fakik veya psödo fakik oluşu, glokom öyküsü veya steroid responder olup olmaması, eşlik eden diğer göz patolojileri, tedavi merkezine ulaşım, enjeksiyon tedavisine uyum ve sosyoekonomik durum gibi faktörleri göz önüne alarak tedavide hangi ajanı seçeceğimize karar verebiliriz (51).

Anti-VEGF seçilecekse tedaviye aylık enjeksiyonlar bazında başlanacağı için hastanın yeterince bilgilendirilmiş olması gereklidir. Hem ranibizumab hem de aflibercept ile yapılmış ve retina ven tıkanıklığında ruhsat almalarını sağlamış randomize kontrollü çalışmalarında ilk 3 ay aylık enjeksiyon ve daha sonra gerektiğçe tedavi protokolünün uygulandığı tedavi şemalarına da yer verilmiştir (52). Anti-VEGF ajanların klinik durumlar içerisinde en iyi cevap verdiği vasküler hastalıklardan biri de RVT olduğu söylenebilir. Kronik hastalıklarda anti-VEGF etkisinin geçici olmasından dolayı ilk yıl aylık takipler ile maküla ödemi nüksüne en az izin verecek şekilde tedavi uygulanması önemlidir. Önemli bir avantaj RVT tablosunda maküla ödeminin öncelikli olarak iç retinal katları tutması ve maküla iskemisi bulunmuyorsa tedaviye anatomik yanıt ile görsel yanıtın çok iyi olmasıdır. Bununla beraber kronikleşen maküla ödeminde dejeneratif kistlerin ortaya çıkması ve retinal katların da etkilenmesi ile tedaviye iyi anatomik cevap ile beraber görsel cevabın düşmesi olasıdır (53). Anti-VEGF tedavide yakın takip ve agresif tedavi ile zamanla tedavi sayısının azalması beklenir.

Günümüzde tedavi et ve gözle (treat and observe) protokolü yani gerektiğçe tedavi edilmesi protokolü yaygın olarak kullanılmaktadır ve tüm dünyada latince "Pro Re Nata" kelimelerinin kısaltılmışı olan PRN ile ifade edilmektedir (53). Bu tedavide aylık takipler ve muayeneler yapılır ve eğer maküla ödemi varsa enjeksiyon yapılır. Eğer ödem nüksü yoksa tedavi yapılmaz ve hasta 1 ay sonra kontrole çağrılır. Bu tedavi protokolünde her takipte maküla ödemi olup olmadığına bakılır. Örneğin GK' de belli oranda azalma oldu ise veya maküla kalınlığında artış varsa enjeksiyon yapılır. Genellikle ilk 3 ay aylık yükleme dozu uygulanır ve daha sonraki takiplerde PRN şemasına geçilir ve tedavi edip etmemeye karar verilir.

Gerektiğçe tedavi protokolünün dezavantajları, aylık takip olması ve klinik yükün artması, hastanın ne zaman enjeksiyon yapılacağını bilmemesi ve özellikle hasta takiplerini aksatırsa tedavi ihmal edilmiş olacaktır. Avantajı ise gereğinden fazla tedavi riski yoktur, düzenli izlem şeması vardır. Enjeksiyon minimalde tutularak tedavi söz konusudur ve tedavi maliyeti diğer protokollere göre daha düşüktür.

Deksametazon implant ile tedavi ederken pik etki ikinci ayda oluşmakta ve çoğu olguda üç veya dört ay etki sürmektedir. Deksametazon implant ile tekrar tedavi üzerine standart bir kriter bulunmamakta olup tekrar enjeksiyon zamanlaması oldukça değişkendir (53).

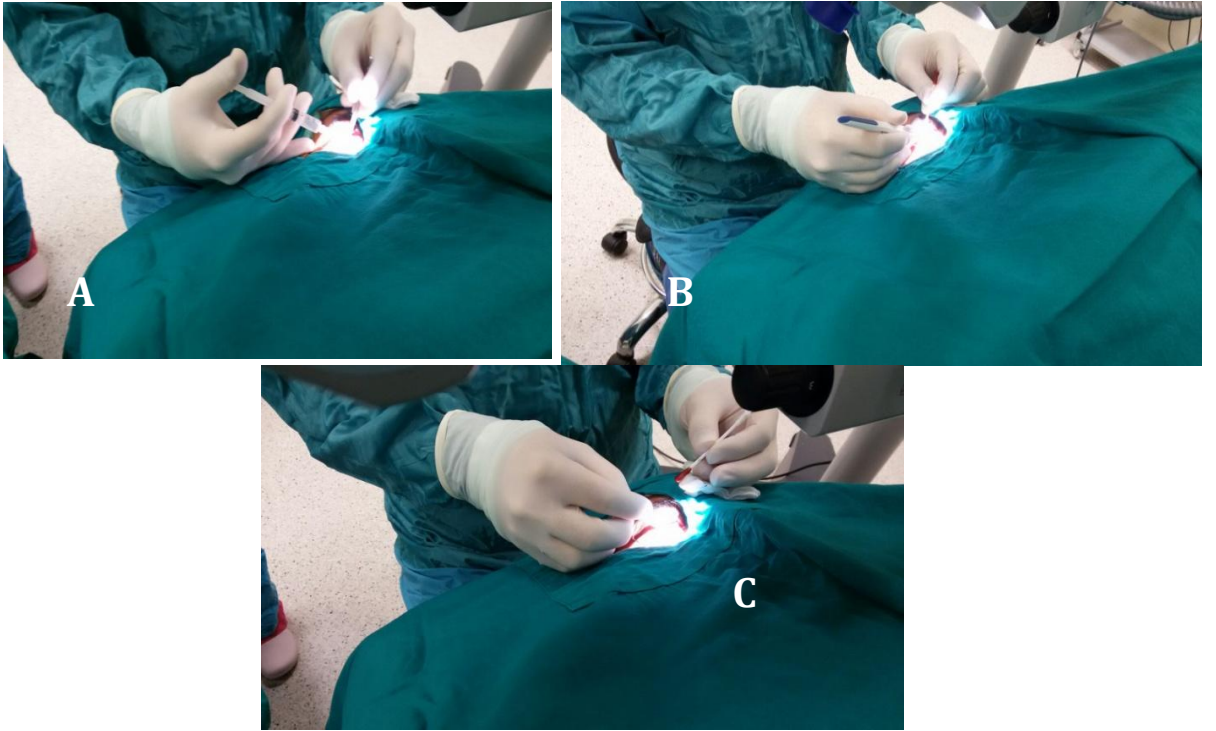
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde VEGF inhibitörü ile deksametazon implant uygulamasının karşılaştırılması adlı tez çalışmamız, 06.07.2015/12 etik kurul kararı alınarak başladı. Kliniğimiz Retina biriminde 2011 Ocak - 2015 Haziran tarihleri arasında retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tanısı olarak takip edilen ve intravitreal enjeksiyon tedavisi uygulanan hastaların klinik kayıtları ve OCT görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tanısı fundus muayesi, OCT ve FFA ile desteklenerek konuldu. Oftalmoskopik muayenede retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi olan ve OCT analizinde santral makula kalınlığı $>250 \mu\text{m}$ ölçülen, FFA'sında neovaskularizasyon ya da iskemi olmayan hastalar çalışmaya alındı. Gözlerin çalışmadan çıkarılma kriterleri; aktif neovaskularizasyonun olması, primer açık açılı glokom dışında görmede azalma yapabilecek göz hastalığının olması, kontrolsüz hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık öyküsünün olması ve kayıtların eksik olmasıdır.

Çalışmamızda standart olarak tüm hastalara retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalara intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verilip, işlem için bilgilendirilmiş onam alındı. Tedavi şemamız; hastaların aylık takiplerinde görme keskinliğinin azalması ve OCT görüntüleme ile santral makula kalınlığının $250 \mu\text{m}$ üzerinde olması veya önceki muayenesine göre $100 \mu\text{m}$ 'den fazla artış olması halinde, ranibizumab veya deksametazon implantı uygulaması şeklinde idi. Hastaların enjeksiyon öncesindeki sistemik ve oftalmolojik hikayeleri kaydedilip, enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası birinci hafta, birinci ay, ikinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve onikinci ayda oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve yarıklı ışık biyomikroskopisi ile muayeneleri yapıldı. Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. Tropicamide ve fenilefrin içeren damlalar ile pupiller dilatasyonun ardından 90 D lens ile detaylı fundus muayeneleri yapıldı. %10'luk sodyum floresein 5 ml intravenöz verilerek FFA (Topcon TRC 50 IX Japan) çekildi ve OCT (firma, ülke) ile santral makula kalınlığı belirlendi.

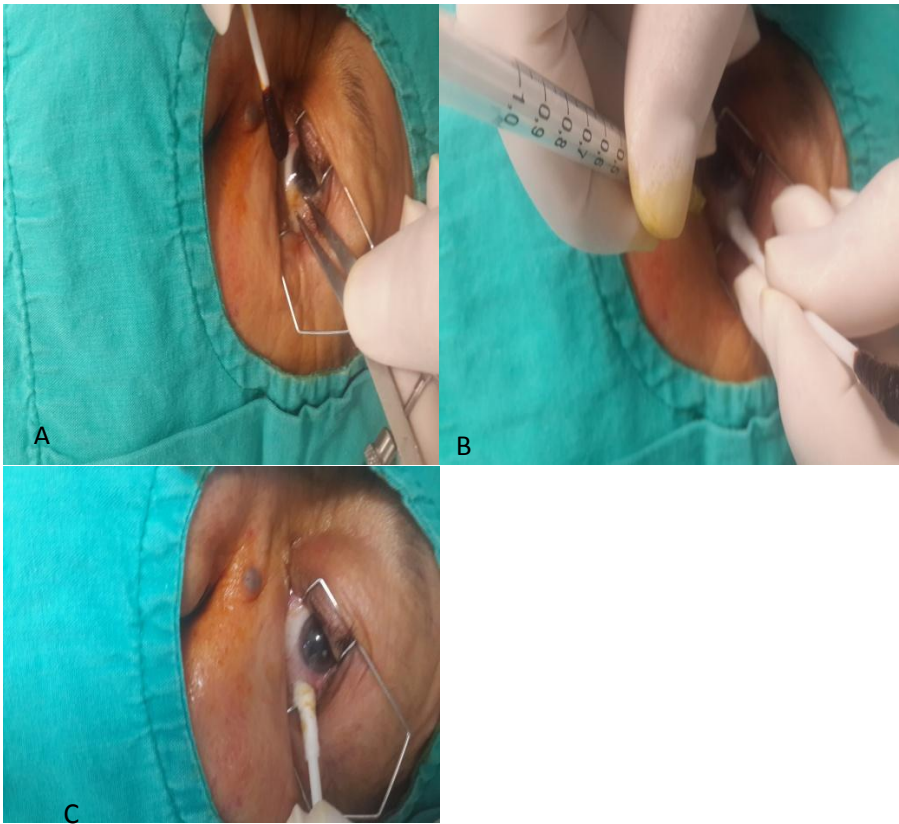
3.1. Enjeksiyon tekniği

Deksametazon implant enjeksiyonu ameliyathane koşullarında yapıldı. Tüm hastalara uygulanan standart enjeksiyon tekniği şoyledir: Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine, firma, ülke) damlatıldı. Göz kapakları ve vresi % 10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Steril blefarosta yerleştirildikten sonra göz yüzeyine % 5'lik povidon- iyodin dökülerek 3 dakika (uzun, 30 sn yeterli) bekletildi ve ardından steril izotonik solüsyonla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 3,5-4,0 mm, psdofakik gözlerde limbustan 3-3,5 mm uzaklık cetvelle işaretlendi. Deksametazon implantı uygulanırken superiotemporal kadrana tercih edildi. Ozurdex (Allergan, Irvine CA, ABD) implantasyonunda yapılacak kadrana 0,01 cc jetokain subkonjonktival uygulandı ve 22 gaugelik iğne ile limbusa 3,5-4,0 mm'den skleraya tünel açılıp, vitreusa dik olarak enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası enjektör geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için, enjeksiyon yerine pamuk uçlu aplikatör ile kısa süreli basınç uygulandı. Enjeksiyon sonrasında gözün tonusu parmakla kontrol edildi. Işık hissini olup olmadığı sorgulandı.



şekil-6: İntravitreale deksametazon implant tekniği, (A) Enjeksiyon yapılacak yerin cetvelle işaretlenmesi, (B) enjeksiyonun yapılışı, (C) enjeksiyon sonrası tampon

Deksametazon implant tekniğinde uygulanan işlemler ranibizumab enjeksiyonu için de geçerlidir. Ranibizumab enjeksiyonunu yaparken inferotemporal kadran tercih edildi. 30 gaugelik iğne ile pergelle belirlenen noktadan vitreus kavitesinin merkezine doğru 0,05 ml (0,5 mg) ranibizumab (Lucentis) verildi. Tüm hastalara bir hafta kullanmak üzere antibiyotikli damla verildi ve ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerin olması halinde acile başvurmaları gerektiği söylendi. Hastalar ertesi gün kontrole çağrılarak biyomikroskop ile enfeksiyon ve göz içi basınç artışı açısından muayene edildi.



Şekil-7: İntravitreal Ranibizumab enjeksiyon tekniği, (A) Enjeksiyon yapılacak yerin cetvelle işaretlenmesi, (B) enjeksiyonun yapılışı, (C) enjeksiyon sonrası tampon

3.2. Değerlendirme Parametreleri

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Her iki grup hastada enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası birinci hafta, birinci ay, ikinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve onikinci ay görme keskinliği, santral maküla kalınlığı ve göz içi basıncı (GİB) değerlerindeki değişimler ve lens kesifliği incelendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows yazılımının 18.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin sunuş şekli ortalama±standart sapma (minimum-maximum) olarak ifade edildi.

Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası aylara göre gruplar arası görme keskinliği, santral maküla kalınlığı ve göz içi basınç parametrelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test; grup içi karşılaştırılmasında Paired Samples t test kullanıldı. Gruplar arası komplikasyonların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Ayrıca hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında da Ki-Kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten az olması anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$).

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında 33 hastanın 33 gözüne ait dosya bilgileri geriye dönük olarak tarandı. Bir hastanın verileri eksik olduğundan çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada 21 hastanın (% 65,6) tek gözüne ranibizumab, 11 (% 34,4) hastanın tek gözüne deksametazon implantasyonu uygulandı. Birinci grubu ranibizumab grubu, ikinci grubu ise deksametazon grubu olarak belirledik. Hastaların yaş ortalaması $61,47 \pm 9,51$ yıl idi; cinsiyete göre dağılımı % 56,3'ü erkek, % 43,8'i kadındı; göz tutulumu olarak % 56,3'ü sağ göz, % 43,8'i sol göz idi; tipe göre dağılımı ise % 62,5'i dal retina ven tıkanıklığı, % 31,3'ü santral retina ven tıkanıklığı, % 3,1'i hemisantral retinal ven tıkanıklığı, % 3,1'i cilioretinal ven tıkanıklığı idi.

Ranibizumab ve deksametazon gruplarının genel özellikleri Tablo 3'te verildi.

Ranibizumab grubunun yaş ortalaması $62,62 \pm 8,19$ yıl, ortalama takip süresi $11,24 \pm 7,31$ ay, ortalama enjeksiyon sayısı $4,19 \pm 2,18$ ve ortalama enjeksiyon yapılma süresi ise $3,07 \pm 2,26$ ay olarak bulundu.

Deksametazon grubunun yaş ortalaması $62,00 \pm 11,76$ yıl, ortalama takip süresi $10,00 \pm 2,53$ ay, ortalama enjeksiyon sayısı $2,00 \pm 0,63$ ve ortalama enjeksiyon yapılma süresi ise $4,97 \pm 1,71$ ay olarak bulundu.

İki grup yaş, cinsiyet, göz tutulumu, retina ven tıkanıklığı tipi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Tablo-3: İki grubun genel özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Ranibizumab(n=21)		Deksametazon implantı (n=11)		Toplam (n=32)		P
	n	%	n	%	n	%	
Yaş (ortalaması)	62,62±8,19 yıl		62,00±11,76 yıl				0,456
35-55	4	19	3	27,3	7	21,9	
56 ve üzeri	17	81	8	72,7	25	78,1	
Cinsiyet							0,590
Kadın	12	52,9	6	54,5	18	56,3	
Erkek	9	47,6	5	45,5	14	43,8	
Tipi							0,397
Dal Retina Ven Tıkanıklığı	11	52,4	9	81,8	20	62,5	
Santral Retina Ven Tıkanıklığı	8	38,1	2	18,2	10	31,3	
Hemisantral retinal Ven Tıkanıklığı	1	4,8	-	-	1	3,1	
Cilio Retinal Ven Tıkanıklığı	1	4,8	-	-	1	3,1	
Göz							0,410
Sağ göz	11	52,4	7	63,6	18	56,3	
Sol göz	10	47,6	4	36,4	14	43,8	

*Ki kare testi

Tablo 4'te görüldüğü gibi ranibizumab grubunda, görme keskinliğinin enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası aylara göre karşılaştırılmasında enjeksiyon sonrası ikinci ay, üçüncü ay ve onikinci ayda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ($p < 0,05$). Birinci ayda ise anlamlılığa yakın bir iyileşme gözlemlendi ($p = 0,054$). Deksametazon grubunda ise enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası aylara göre görme keskinliğinin karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak birinci ayda görme keskinliğinde iyileşme gözlemlendi ($p = 0,014$). İkinci ayda da anlamlılığa yakın iyileşme gözlemlendi ($p = 0,08$). İki grubun enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre görme keskinliğinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 4/Şekil 8).

Tablo 4: Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası aylara göre görme keskinliğinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

ÖLÇÜMLER	Ranibizumab (n=21) Ortalama±S.S (Min-Max)	P1	Deksametazon implantı (n=11) Ortalama±S.S (Min-Max)	P2	P
Enjeksiyon öncesi	0,12±0,15 (0,016-0,5)		0,12±0,11 (0,001-0,30)		0,73
Enjeksiyon sonrası 1.ay	0,16±0,17 (0,001-0,6)	0,054	0,20±0,19 (0,001-0,6)	0,014*	0,66
Enjeksiyon sonrası 2.ay	0,22±0,26 (0,001-0,9)	0,011**	0,21±0,23 (0,001-0,5)	0,08	0,73
Enjeksiyon sonrası 3.ay	0,21±0,24 (0,001-0,7)	0,012**	0,10±0,09 (0,001-0,3)	0,36	0,84
Enjeksiyon sonrası 6.ay	0,16±0,17 (0,001-0,5)	0,055	0,16±0,14 (0,001-0,4)	0,29	0,93
Enjeksiyon sonrası 12.ay	0,21±0,24 (0,00-0,9)	0,024**	0,15±0,12 (0,00-0,3)	0,21	0,85

P: Mann Whitney U test (Gruplar arası görme keskinliğinin karşılaştırılması)

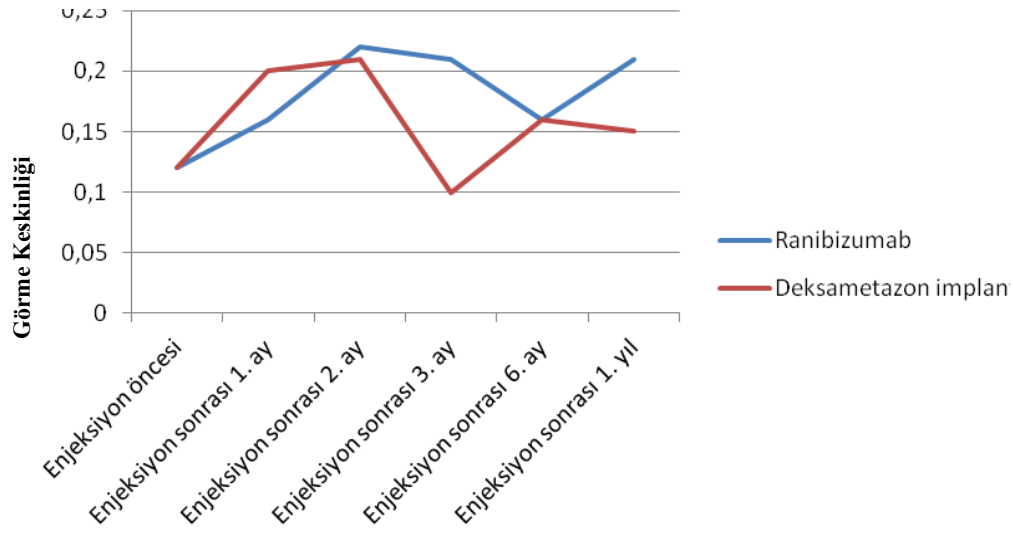
P1: Paired sample test (Ranibizumab enjeksiyonunun enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre görme keskinliğinin grup içi karşılaştırılması)

P2: Paired sample test (Deksametazon implantının enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre görme keskinliğinin grup içi karşılaştırılması)

Tablo-5'te görüldüğü gibi her iki grubun aylara göre 5, 10 ve 15 harf görme artışı ve ortalama harf kazanımı aylara göre belirtilmiştir. Ranibizumab grubunda ortalama harf kazanımı; birinci ayda 7,3±9,02, ikinci ayda 9,7±27,86, üçüncü ayda 3,81±24,89, altıncı ayda 6,7±13,9, onikinci ayda ise 8,3±26,7 olarak bulundu. Deksametazon grubunda ise ortalama harf kazanımı; birinci ayda 8,6±11,85, ikinci ayda 6,81±17,35, üçüncü ayda 6,35±23,88, altıncı ayda 9,09±22,67, onikinci ayda ise 4,54±12,73 olarak bulundu.

Tablo-5: Her iki grupta 5 , 10 ve 15 harf görme artışı oranı ve ortalama görme harfi kazanımı

Görme Keskinliği Artışı	Ranibizumab (n / %)				Deksametazon implantı (n / %)			
	5 harf kazanım	10 harf kazanım	15 harf kazanım	Ortalama± S.S (min-max)	5 harf kazanım	10harf kazanım	15harf kazanım	Ortalama± S.S
Enjeksiyon sonrası 1. ay	2 (%9,5)	7 (%33,3)	4(%19,1)	7,3±9,02 (-5+35)	1 (%9,1)	0	5 (%45,5)	8,6±11,85 (-10+70)
Enjeksiyon sonrası 2. ay	1 (%4,8)	4 (%19)	9(%43)	9,7±27,86 (-30+65)	1 (%9,1)	1 (%9,1)	2 (%18,2)	9,09±22,67 (-15+70)
Enjeksiyon sonrası 3. ay	4 (%19)	2 (%9,5)	7(%33,4)	3,81±24,89 (-35+45)	0	1(%9,1)	2 (%18,2)	6,81±17,35 (-15+40)
Enjeksiyon sonrası 6. ay	8 (%38,1)	1 (%4,8)	5(%24)	6,7±13,9 (-25+40)	0	0	2 (%18,2)	6,35±23,88 (-10+25)
Enjeksiyon sonrası 12. ay	5 (%23,8)	1 (%4,8)	6 (%33,5)	8,3±26,7 (-40+85)	0	0	3 (%27,3)	4,54±12,73 (-5+30)



Şekil-8: Her iki grubun enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre görme keskinliğinin karşılaştırılması

Tablo 6'da belirtildiği gibi santral maküla kalınlığı değerlerinin grup içi analizi yapıldığında; ranibizumab grubunda enjeksiyon sonrası birinci ay, ikinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve onikinci ayda enjeksiyon öncesine göre santral maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptandı (Tablo 6). Ortalama maküla kalınlığında birinci ayda $61.90 \pm 128.61 \mu\text{m}$, ikinci ayda $145.66 \pm 116.04 \mu\text{m}$, üçüncü ayda $116.50 \pm 162.39 \mu\text{m}$, altıncı ayda $142.33 \pm 113.76 \mu\text{m}$ ve onikinci ayda ise $149.09 \pm 124.22 \mu\text{m}$ azalma bulundu. Birinci ayda santral maküla kalınlığında $100 \mu\text{m}$ ve üzeri azalma %38.4, ikinci ayda %72, üçüncü ayda %62.4, altıncı ayda %71.42, onikinci ayda %72 olarak bulundu. Dekametazon grubunda ise santral maküla kalınlığı değerlerine bakıldığında enjeksiyon sonrası birinci ay, ikinci ay, üçüncü ay ve onikinci ayda enjeksiyon öncesine göre santral maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğu görüldü (Tablo 6). Birinci ayda santral maküla kalınlığında ortalama $155.18 \pm 123.96 \mu\text{m}$, ikinci ayda $142 \pm 132.07 \mu\text{m}$, üçüncü ayda $138.36 \pm 133.93 \mu\text{m}$, altıncı ayda $105.27 \pm 93 \mu\text{m}$ ve onikinci ayda $159.90 \pm 119.57 \mu\text{m}$ azalma saptandı. Santral maküla kalınlığında $100 \mu\text{m}$ ve üzeri azalma birinci ayda % 54.6, ikinci ayda %54.6, üçüncü ayda % 54.6, altıncı ayda % 54.6 ve onikinci ayda % 72.8 olarak bulundu.

İki grup arasında santral maküla kalınlığının enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo-6/ Şekil-9).

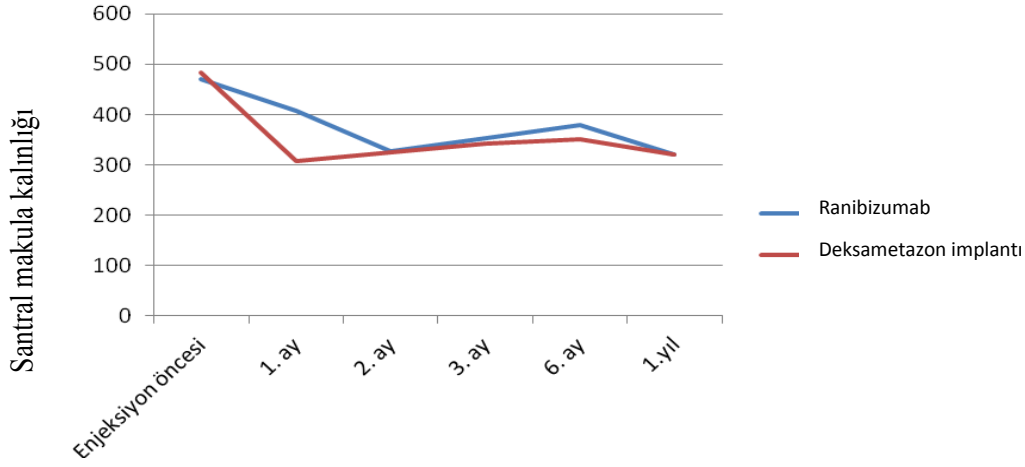
Tablo-6: Enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre santral maküla kalınlığının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

ÖLÇÜMLER	Ranibizumab (n=21) Ortalama±S.S (Min-Max)	P1	Deksametazon implantı (n=11) Ortalama±S.S (Min-Max)	P2	P
Enjeksiyon öncesi	470.14±126.70 (306-700)		483.27±143.39 (270-705)		0.736
Enjeksiyon sonrası 1.ay	408.25±146.31 (202-777)	0.039	306.55±56.02 (250-421)	0.031	0.179
Enjeksiyon sonrası 2.ay	324.47± 78.14 (194-466)	0.000	325.46±120.51 (204-445)	0.040	0.547
Enjeksiyon sonrası 3.ay	353.45± 102.16 (200-596)	0.005	341.27±119.31 (210-566)	0.053	0.184
Enjeksiyon sonrası 6.ay	327.80± 97.85 (190-574)	0.000	351.40±115.64 (240±596)	0.078	0.895
Enjeksiyon sonrası 12.ay	321.04±173.24 (180-821)	0.000	320.75±132.31 (215-514)	0.026	0.263

P: Mann Whitney U test (Gruplar arası santral maküla kalınlığının karşılaştırılması)

P1: Paired sample test (Ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası aylara göre santral maküla kalınlığının grup içi karşılaştırılması)

P2: Paired sample test (Deksametazon implantın enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre santral maküla kalınlığının grup içi karşılaştırılması)



Şekil 9: İki grubun enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre santral makula kalınlığının karşılaştırılması

İki grubun enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre göz içi basınç artışı karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir. Ranibizumab grubunda, göz içi basınç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Deksametazon implantı uygulanan hastalarda ise enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre göz içi basıncının karşılaştırılmasında birinci hafta istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0,012$). İkinci ayda ise anlamlılığa yakın bulundu ($p=0,086$). Ortalama göz içi basıncı enjeksiyon öncesi $15,09\pm 3,17$ mmHg, birinci haftada $19,09\pm 7,47$ mmHg, ikinci ayda $17,36\pm 5,14$ mmHg, altıncı ayda ise $16,18\pm 3,06$ mmHg olarak bulundu. Tablo 8'de görüldüğü gibi deksametazon implantı uygulanıp, antiglokomatöz tedavi başlanan üç hastanın göz içi basınç ortalaması; enjeksiyon öncesi $17,66\pm 0,57$ mm Hg, birinci haftada ise $27,33\pm 6,02$ mm Hg olarak bulundu ve tedavi olarak dorzolamid-timolol kombinasyonu başlandı. Tedavi sonrası birinci ay göz içi basınç ortalaması $16,33\pm 2,51$ mm Hg olarak bulundu. İkinci ayda ise $24,33\pm 3,21$ mm Hg olarak bulundu. Hastaların birinci aydan sonra tedavilerini aksattıkları farkedildi. Tedaviye tekrar başlandı ve altıncı ayda göz içi basınç artışı ortalama $20,0\pm 2,0$ mm Hg olarak bulundu. Göz içi basıncı yükselen hastalara 6 ay boyunca antiglokomatöz tedavi verildi.

Gruplar arası karşılaştırmada ise birinci hafta göz içi basınç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 7). Ranibizumab enjeksiyonu ile deksametazon implantının karşılaştırılması Şekil 10'da gösterilmiştir.

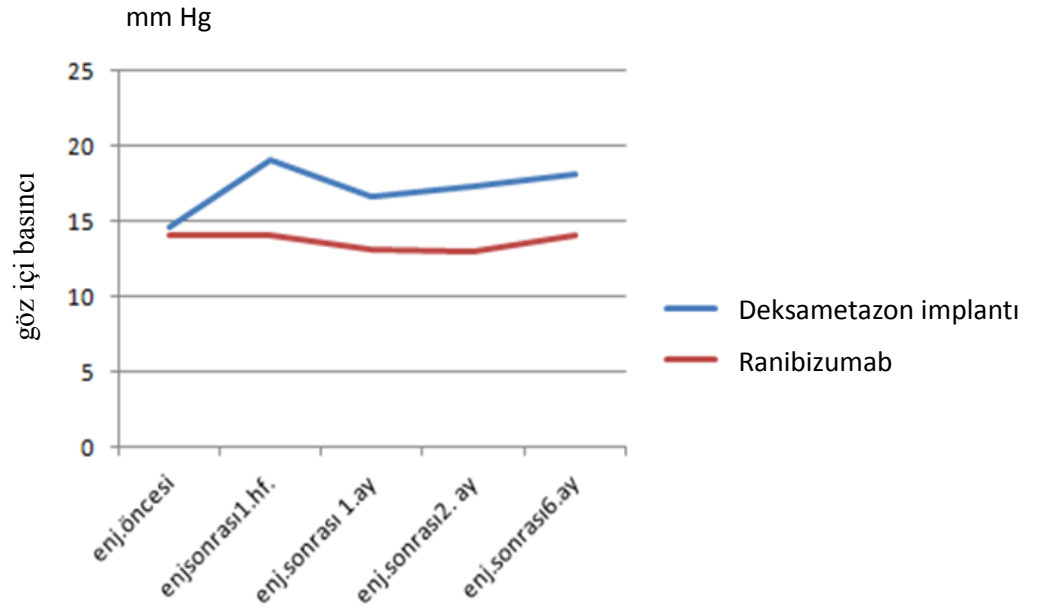
Tablo-7: Enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre göz içi basıncı (GİB) nın grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

ÖLÇÜMLER	Ranibizumab Ortalama±S.S (min-max)	P1	Deksametazon implantı Ortalama±S.S (min-max)	P2	P
Enjeksiyon öncesi GIB	14,10±2,89 (11-17)		15,09±3,17 (9-18)		0,221
Enj.sonrası 1. hafta	14,14±3,24 (11-18)	0,926	19,45±5,82 (13-33)	0,012	0,009
Enj.sonrası 1. ay	13,10±2,81 (11-16)	0,745	15,81±1,60 (13-19)	0,537	0,665
Enj.sonrası 2.ay	13,07±3,17 (12-17)	0,730	17,45±4,88 (11-28)	0,086	0,290
Enj.sonrası 6. ay	14,09±2,61 (11-16)	0,878	17,27±2,37 (14-22)	0,370	0,372

P: Mann Whitney U test (Gruplar arası göz içi basıncının karşılaştırılması)

P1: Paired sample test (Ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası aylara göre göz içi basıncının grup içi karşılaştırılması)

P2: Paired sample test (Deksametazon implantın enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre göz içi basıncının grup içi karşılaştırılması)



Şekil-10: İki grubun enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre göz içi basıncı değişimi

Tablo-8: Deksametazon implantı uygulanıp, antiglokomatöz tedavi alanlarda enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre göz içi basınç değerleri

GIB Ölçümü (mmHg)	Ortalama±S.S (min-max)
Enjeksiyon öncesi	17,66±0,7 (17-18)
Enjeksiyon sonrası 1. hafta	27,33±6,02 (21-33)
Enjeksiyon sonrası 1. ay	16,33±2,51 (14-19)
Enjeksiyon sonrası 2. ay	24,33±3,21 (22-28)
Enjeksiyon sonrası 6. ay	20,0±2,0 (18-22)

Tablo 9'da görüldüğü gibi ranibizumab grubunda katarakt oluşumuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemektedir. Enjeksiyon öncesi; 8 (%38) hasta fakik, 2 (%9,5) hasta psödo fakik, 10 (%47,6) hasta ise kataraktlı idi. Enjeksiyon öncesi fakik olan hastaların hiçbirinde katarakt gelişmedi. Enjeksiyon öncesi kataraktı olan 1(%4,7) hastaya katarakt operasyonu uygulandı. Deksametazon implantı uygulanan hastalarda ise enjeksiyon öncesi; 4 (%36,3) hasta fakik, 4 (%36,3) hasta psödo fakik, 3 (%27,2) hasta ise kataraktlı idi. Enjeksiyon öncesi kataraktı olan 1 (%9,1) hastaya iki ay sonra katarakt operasyonu uygulandı. Fakik olup da, katarakt gelişimi, ikinci doz deksametazon implant uygulamasından 3 ay sonra arka subkapsüler katarakt olarak gözlendi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

İki grup arasında katarakt gelişimi ve katarakt cerrahisi uygulanması açısından istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi (Tablo-9).

Tablo-9: İki grubun enjeksiyonu öncesi ve sonrası katarakt oluşumu ve cerrahisi açısından karşılaştırılması

Enjeksiyon tipi	Lens	Enjeksiyon Öncesi n (%)	Enjeksiyon sonrası n (%)		P
			Katarakt var/yok	Cerrahi var/yok	
Ranibizumab	Fakik	8 (%38)	yok	yok	0,545
	psö dofakik	2 (%9,5)	-	-	
	Katarakt	10 (% 47,6)	10(%47,6)	1(%4,7)	
Deksametazon implantı	Fakik	4 (%36,3)	1(%9,1)	yok	
	psö dofakik	4 (%36,3)	-	-	
	Katarakt	3 (%27,2)	3(%27,2)	1(%9,1)	

*Ki-kare test

5. TARTIŞMA

Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde son zamanlarda VEGF inhibitörleri ile deksametazon implant uygulaması ön plandadır. Şu ana kadar yapılmış olan çalışmaların çoğunda bu iki ajanın etkinlik yönünden birbirine üstünlüğü tam olarak gösterilememiştir. Bu tez çalışmasında retina ven tıkanıklığına bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde, deksametazon implantı ve VEGF inhibitörü olan ranibizumabın etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Retina ven tıkanıklığında görme kaybı; maküla ödemi, maküla non-perfüzyonu, retinal neovaskülarizasyon, vitreus içi veya intraretinal hemorajiler, traksiyonel retina dekolmanı ve bu hastalıkların ortak bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bunların içerisinde en önemlisi ise maküla ödemidir.

Retina ven tıkanıklığı hipoksik bir olaydır. Hipoksi serbest oksijen radikalleri ve VEGF'in artan salınımı ve hemodinamik düzensizlik ile bir takım inflamatuvar olayları tetiklemektedir. Bu patofizyolojik mekanizmalardan dolayı intravitreal ajanların kullanımı günümüzde yaygınlaşmıştır. Temel olarak, artan VEGF nötralizasyonu için kullanılan Anti-VEGF ajanlar ve esas olarak anti-inflamatuvar ajan olan kortikosteroidler günümüzde birçok retinal hastalıkta olduğu gibi retina ven tıkanıklığında da kullanılmaktadır.

Deksametazon implantı ile ranibizumab enjeksiyonunun karşılaştırıldığı, Nghiem-Buffet ve ark. (54) yaptığı 6 aylık retrospektif bir çalışmaya 65 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 26'sı santral retinal ven tıkanıklığı, 39'u ise retina ven dal tıkanıklığı olgusu idi. Hastalar ortalama $16 \pm 7,7$ ay takip edilmiştir. Ranibizumab 24 (%36,9) hastaya, deksametazon implantı 19 (%29,3) hastaya, 22 (%33,8) hastaya ise her ikisi de uygulanmıştır. Altıncı ayda deksametazon implantı uygulanan hastalarda ortalama görme keskinliği, dal retina ven tıkanıklığı için $5,8 \pm 10,7$ harf, santral retina ven tıkanıklığı için $16,8 \pm 15,6$ harf olarak bulunmuştur. Ranibizumab uygulanan hastalarda ise dal retina ven tıkanıklığı için ortalama görme keskinliği $9,2 \pm 10$ harf, santral retina ven tıkanıklığı için ise $18,2 \pm 20,5$ harf bulunmuştur. Sonuç olarak her ikisinin de retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde uygulanabileceği sonucuna varılmıştır (54). Bizim çalışmamızda ranibizumab grubu için, ortalama takip süresi $11,24 \pm 7,31$ ay, ortalama enjeksiyon sayısı $4,19 \pm 2,18$ idi. Aylara göre görme keskinliğine bakıldığında anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. İkinci ay, üçüncü ay ve onikinci ayda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. Altıncı ayda ortalama harf kazanımı $6,7 \pm 13,9$ olarak bulundu. Aynı şekilde santral maküla kalınlığında da birinci

ay, ikinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve onikinci ayda gerileme gözlemlendi. Deksmetazon grubunda ortalama takip süresi $10,00 \pm 2,53$ ay, ortalama enjeksiyon sayısı $2,00 \pm 0,63$ olarak bulundu. Görme keskinliği üzerindeki etkinliğine baktığımızda ise birinci ayda anlamlı bir iyileşme gözlemlendi (Tablo-4). Altıncı aya doğru ise düşme gözlemlendi. Birinci ayda ortalama harf kazanımı $8,6 \pm 11,85$ olarak bulundu. Altıncı ayda ise ortalama harf kazanımı $9,09 \pm 22,67$ olarak bulundu (Tablo-5). Bu da bize altıncı aya doğru tedavinin etkinliğinin azaldığını göstermektedir. Santral maküla kalınlığında ise birinci, ikinci, üçüncü, altıncı ay ve onikinci ayda gerileme saptandı.

İntravitreal uygulamaların, retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde kullanılmasına ilişkin değişik çalışmalar bulunmaktadır. Bunlar arasında CRUISE (Central Retinal Ven Occlusion), BRAVO (BRANCH Retinal Ven Occlusion) ve GENEVA (Global Evaluation of Implantable Dexametazon in Retinal Ven Occlusion With Macular Edema) çalışmaları önemli bir yere sahiptir ve bu çalışmalarda anti-VEGF ajanlar ve deksametazon implant uygulamasının etkin olduğu gösterilmektedir (2).

Yapılan BRAVO (32) çalışması, retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi gelişen hastalarda ranibizumab enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli, randomize, çift kör klinik bir çalışmadır. Çalışmanın ilk 6 aylık periodunda hastalar aylık 0,3 mg, 0,6 mg ranibizumab ve sham enjeksiyonları almışlardır. İkinci 6 aylık periodda aylık “pro re nata” (PRN; gerektiğinde) tarzda enjeksiyonlar devam etmiştir. Bu dönemde sham grubuna 0,5 mg, diğer gruplara ilk periyotta aldıkları dozda ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Altıncı ayda 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulananlarda ortalama 15 harf ve üzeri kazanım %61,1, 0,3 mg ranibizumab uygulananlarda %55,2, sham grubunda ise %28,8 bulunmuştur. Birinci yılda 15 harf ve üzeri kazanımı; 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulananlarda %60,3, 0,3 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulananlarda %56 bulunmuştur. Altıncı ayda santral maküla kalınlığına bakıldığında ise 250 μ m'nin altı 0,5 mg ranibizumab grubunda %91, 0,3 mg ranibizumab grubunda %84,7, sham grubunda ise %45,5 bulunmuştur (32). Bizim çalışmamızda altıncı ayda 15 harf görme keskinliği artışı %24, onikinci ayda ise 15 harf görme keskinliği artışı %33,5 olarak bulundu (Tablo 5). Aynı şekilde santral maküla kalınlığında da birinci ay, ikinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve birinci yılda gerileme gözlemlendi (Tablo 6). Altıncı ayda santral maküla kalınlığında ortalama $129,57 \pm 113,42$ μ m azalma gözlemlendi ve 100 μ m ve üzeri azalma %71,42 olguda gözlemlendi. Bizim çalışmamızda görme keskinliğindeki iyileşme daha az gözlemlendi. Bunun da sebebi

kontrollere zamanında gelmeme, hastaların sosyokültürel düzeylerine bağlı olarak göz sağlıklarını ihmal etmeleri ve üçüncü basamak hizmetlerinin sunulduğu bir üniversite hastanesi olmasından kaynaklanan ulaşım problemleri şeklinde sıralayabiliriz.

İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile ilgili başka bir çalışma da CRUISE (Central Retinal Ven Occlusion) çalışması (31)'dir. Retinal ven tıkanıklığına bağlı maküler ödemde ranibizumab enjeksiyonunun etkinliği incelenmiştir. Randomize, 6 aylık ve 392 hastanın dahil edildiği bir çalışmadır. Hastalar 0.5 mg ranibizumab, 0.3 mg ranibizumab ve sham grubu olarak ayrılmıştır. Çalışmaya en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/40 ve 20/320 arası; santral maküla kalınlığı ise 250 µm' nin üzerinde olan santral retinal ven tıkanıklığı olan hastalar alınmıştır. Hastalara gerektiğinde (PRN) tedavi uygulanmıştır. Altıncı ayın sonunda enjeksiyon öncesine göre görme keskinliğinde 15 harf ve üzeri kazanım; 0,5 mg ranibizumab grubunda %48, 0,3 mg ranibizumab grubunda %46, sham grubunda ise %17 olarak bulunmuştur (p<0,0001). Santral maküla kalınlığında ise altıncı aydaki değerlendirmede, 0.3 mg ranibizumab grubunda -434 µm, 0.5 mg ranibizumab grubunda -452 µm, sham grubunda ise -168 µm bulunmuştur. Birinci yılın sonunda 15 harf ve üzeri kazanım 0,3 mg ranibizumab grubunda %47, 0,5 mg ranibizumab grubunda %51, sham+ 0,5 mg ranibizumab grubunda ise %33 bulunmuştur. Santral maküla kalınlığında ise 0,3 mg ranibizumab grubunda -453 µm, 0,5 mg ranibizumab grubunda -462 µm, sham+ 0,5 mg ranibizumab grubunda ise -427 µm azalma olmuştur (31). Bizim çalışmamızda ranibizumab grubunda onikinci ayda 15 harf kazanımı %33,5 olarak bulundu. Santral maküla kalınlığına bakıldığında ise 6. ayda ortalama 129,57±113,42 µm azalma bulundu (Tablo 6). Çalışmamızda ranibizumab grubunun hem görme keskinliğinin artışına hem de santral maküla kalınlığının azalmasına katkıları olmuştur.

Deksametazon implantı ile ilgili yapılan GENEVA (Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion with Macular Edema) çalışması (56) hem santral retinal ven tıkanıklığı hem de retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde deksametazon implantasyonu ile sham tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştıran bir çalışmadır. Çalışmaya 1256 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 437 (%34,5)'i santral retinal ven tıkanıklığı, 819 (%65,5)'u retina ven dal tıkanıklığı olgusudur. Altıncı ayda hem 0,35 mg deksametazon implantı hem de sham grubunda 0,7 mg deksametazon implantına geçilmiştir. En etkili olduğu ay, ikinci ay olarak bulunmuştur. İkinci ve üçüncü ay arasında etkinlikte azalma görülmeye başlanmıştır. İkinci ayda 15 harf ve üzeri görme kazanımı; 0.35 mg grubunda %26, 0,7 mg grubunda

%30, sham grubunda ise %13 bulunmuştur. Altıncı ayda 15 harf ve üzeri kazanım 0,35 mg için %21, 0,7 mg grubu için %23, sham grubu için %20 bulunmuştur (56).

GENEVA'nın yaptığı çalışmada santral retina ven tıkanıklığı grubunda ise ikinci ayda 15 harf ve üzeri görme kazanımı 0,35 mg deksametazon grubunda %33, 0.7 mg grubunda %29, sham grubunda ise %9 olarak bulunmuştur. Altıncı ayda ise 15 harf ve üzeri görme kazanımı 0,35 mg grubunda %17, 0,7 mg grubunda %18, sham grubunda ise %12 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda deksametazon implantının görme keskinliği üzerindeki etkinliğine baktığımızda birinci ayda anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. İkinci ayda anlamlılığa yakın iyileşme gözlemlendi. Altıncı aya doğru ise düşme gözlemlendi. Birinci ayda 15 harf görme keskinliği artışı %45,5 bulundu. İkinci ayda 5 harf kazanımı %9.1, 10 harf kazanımı %9,1 ve 15 harf kazanımı ise %18.2 olarak bulundu. Altıncı ayda ise 15 harf kazanımı %18,2 gözlemlendi. Bu da bize altıncı aya doğru tedavinin etkinliğinin azaldığını göstermektedir. aynı görünüyor, rakamları kontrol edelim,

GENEVA çalışmasında komplikasyonlara bakıldığında ise iki implant tedavisinden sonra katarakt progresyonu %29,8 iken sham grubunda bu oran %5,8 bulunmuştur. İlk tedaviden sonra %12,6, ikinci implanttan sonra ise %15,4 oranında 10 mmHg ve üzeri göz içi basınç artışı olmuştur. Ancak GIB artışı geçici ve medikal tedavi ile kontrol altına alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise göz içi basınç artışı nedeniyle tedavi başlanan üç hastanın, göz içi basınç ortalaması; enjeksiyon öncesi $17,66 \pm 0,57$ mmHg, birinci haftada ise $27,33 \pm 6,02$ mmHg olarak bulundu ve tedavi olarak dorzolamid-timolol kombinasyonu başlandı. Tedavi sonrası birinci ay göz içi basınç ortalaması $16,33 \pm 2,51$ mm Hg olarak bulundu. İkinci ayda ise $24,33 \pm 3,21$ mm Hg olarak bulundu. Hastaların birinci aydan sonra tedavilerini aksattıkları farkedildi. Tedaviye tekrar başlandı ve altıncı ayda göz içi basınç artışı ortalama $20,0 \pm 2,0$ mm Hg olarak bulundu. Göz içi basıncı yükselen hastalara 6 ay boyunca antiglokomatöz tedavi verildi. Katarakt komplikasyonu açısından bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı. Deksametazon grubunda enjeksiyon öncesi; 4 (%36,3) hasta fakik, 4 (%36,3) hasta psödo fakik, 3 (%27,2) hasta ise kataraktlı idi. Enjeksiyon öncesi kataraktı olan 1 (%9,1) hastaya 2 ay sonra katarakt operasyonu uygulandı. Başka bir olguda ise fakik olup da ikinci doz deksametazon implant uygulamasından 3 ay sonra arka subkapsüler katarakt gözlemlendi ve bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

GENEVA'nın 6 aylık başka bir çalışmasında santral maküla kalınlığına bakıldığında ise üçüncü ayda 0,7 mg deksametazon grubunda -208 ± 201 μ m, 0,35 mg

deksametazon grubunda -177 ± 197 μm , sham grubunda ise -85 ± 173 μm azalma bulunmuştur. Altıncı ayda ise $0,7$ mg deksametazon grubunda -119 ± 203 μm , $0,35$ mg deksametazon grubunda -123 ± 212 μm , sham grubunda ise -119 ± 188 μm azalma bulunmuştur (55). Bizim çalışmamızda ise üçüncü ayda santral maküla kalınlığında ortalama $138,36\pm 133,93$ μm , altıncı ayda ise $-105,27\pm 93$ μm ' lik bir azalma gözlemlendi.

SHASTA (57) çalışmasında ise iki ve daha fazla deksametazon implantı yapılan 285 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. İmplant sonrası göz içi basıncına bakıldığında % 32,6'da 10 mm Hg ve üzeri GIB artışı gözlenmiştir ve % 29,1 GIB kontrolü için ilaç kullanımı gerekmiştir. Glokom cerrahisine giden hasta oranı ise % 1.7 bulunmuştur (57). Bizim çalışmamızda ise deksametazon implantı sonrası göz içi basıncında, birinci haftada % 27.2 hastada ortalama göz içi basıncı $27,33\pm 6,02$ mm Hg olarak gözlemlendi. Hastalara dorzolamid+timolol kombinasyonu başlandı ve birinci ayda göz içi basıncı ortalama $16,63\pm 4,7$ mm Hg seviyelerine geriledi.

Joshi ve ark. (58), yaptığı çalışmada 49 hastanın 51 gözüne deksametazon implantı gerektiğinde uygulandığında dal retina ven tıkanıklığı grubunda ikinci ayda $5,7\pm 2,3$ harf, santral retina ven tıkanıklığı grubunda ise $11,5\pm 11,0$ harflik bir artış gözlenmiştir. Onbeş harf ve üzeri görme artışı % 30 gözlenmiştir. Göz içi basıncında % 27 olguda anlamlı artış gözlenmiştir. Dört santral retina ven tıkanıklığı olan vakada neovasküler glokom gözlenmiştir (58). Bizim çalışmamızda ise deksametazon implantı sonrası ikinci ayda 5 harf kazanımı %9,1, 10 harf kazanımı %9,1, 15 harf kazanımı ise %18.2 , ortalama harf kazanımı ise 9.09 ± 22.67 olarak bulunmuştur. Altıncı ayda ise 15 harf kazanımı %18.2, ortalama harf kazanımı ise 6.35 ± 23.88 gözlemlendi. Bu da bize altıncı aya doğru tedavinin etkinliğinin azaldığını göstermektedir. Göz içi basıncına bakıldığında ise üç (%27.2) hastada birinci haftada (ortalama 27.33 ± 6.02 mmHg, min-max: $21-33$ mmHg) 10 mm hg ve üzeri artış gözlemlendi. Hastalara antiglokomatöz tedavi olarak dorzolamid+timolol başlandı. Birinci ayda göz içi basınç ölçümü ortalama 16.33 ± 2.51 ($14-19$) mmHg bulundu. İkinci ayda ise ortalama göz içi basıncı 24.33 ± 3.21 mmHg, min-max: $22-28$ mmHg olarak bulundu. Birinci aydan itibaren hastaların tedavilerini aksattıkları farkedildi ve tedaviye tekrar başlandı. Altıncı ayda göz içi basınç artışı ise ortalama 20.0 ± 2.0 mmHg, min-max: $18-22$ mmHg olarak bulundu. Göz içi basıncı medikal tedavi ile birinci ayda kontrol altına alındı, ancak hastaların tedaviyi aksatmalarından dolayı ara ara tedavi gereksinimleri oldu.

Tseryakis ve ark.(59) yaptıkları bir çalışmada retina ven tıkanıklığına bağlı dirençli maküla ödemi tedavisinde anti-VEGF sonrası deksametazon implantının

etkinliği ve güvenirliği çalışılmıştır. Çalışmaya 5 santral retina ven tıkanıklığı ve 5 retina ven dal tıkanıklığı olmak üzere on hasta dahil edilmiştir. En az 3 kez ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların görme keskinliğinde iyileşme olmamış ve SMK >250 µm olan hastalar deksametazon implantı uygulanmıştır. İhtiyaç duyuldukça deksametazon implantı yapılmıştır. On hastanın 9'unda görme keskinliğinde iyileşme ve santral maküla kalınlığında gerileme olmuştur. %20 hastada GIB artışı, %10 hastada katarakt oluşumu, %10 hastada ise katarakt progresyonu grlmştir. Deksametazon implantının tekrarında ciddi sistemik veya topikal yan etki görülmemiştir. Bir hastada implant aparatının kırıldığı grlmştir. Bunun sonucunda bir yan etki gözlenmemiştir (59).

Reid GA ve ark.'nın (60) yaptıkları bir çalışmada retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödem tedavisinde e kadar yapılan deksametazon implantının komplikasyonları değerlendirilmiştir. Altmışbir hastanın tamamına, bir deksametazon implantı, 17 hastaya iki deksametazon implantı, 6 hastaya  deksametazon implantı uygulanmıştır. On hastada (%12) GIB>25 mmHg ölçülmüş bunun da %11'i medikal tedavi ile regüle olmuştur. Hastaların %1,2'e ise glokom cerrahisi uygulanmıştır. Gz içi basıncı özellikle glokom, oküler hipertansiyonu olan ve santral retina ven tıkanıklığı grubunda yüksek llmştir. Gz içi basıncı yüksekliği ikinci ayda en fazla bulunmuştur. Hastaların %44' fakik olup katarakt cerrahisi uygulanmış ve tekrarlayan implantlarla bu insidans artmıştır (60). Bizim yaptığımız çalışmada deksametazon implantı sonrası göz içi basıncı, enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Birinci haftada en yüksek gözlendi. Fakat 11 hastanın 3 (%27,2)'e antiglokomatöz tedavi başlandı ve hastalara 6 ay antiglokomatöz tedavi uygulandı. Katarakt oluşumu ve cerrahiye gidiş açısından bakacak olursak 4 (%36,3) hasta fakik, 4 (%36,3) hasta psdofakik, 3 (%27,2) hasta ise kataraktlı idi. Enjeksiyon ncesi kataraktı olan 1 (%9,1) hastaya 2 ay sonra katarakt operasyonu uygulandı. Fakik olan bir olguda, ikinci doz deksametazon implant uygulamasından 3 ay sonra arka subkapsüler katarakt gelişimi gözlendi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda dal retina ven tıkanıklığı olan bir hastaya 3 doz deksametazon implantı uygulandı. İkinci dozdan sonra 10 mmhg'nin üzerinde göz içi basıncı artışı gözlendi ve dorzolamid-timolol kombinasyonu başlandı ve cerrahiye gerek kalmadan GIB kontrol altına alındı.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde uygulanan deksametazon implantı ve vasküler endotelial growth faktör inhibitörü olan ranibizumab enjeksiyonunun görme keskinliğini anlamlı derecede artırdığı saptanmıştır.

Santral maküla kalınlığı, her iki tedavi ile de anlamlı şekilde azaldı. Deksametazon implantı yapılan hastalarda göz içi basıncında özellikle birinci haftada yükselme gözlemlendi ve bu da antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alındı. Katarakt gelişiminde ilacın etkisi gösterilemedi. Ranibizumabın göz içi basınç artışı ve katarakt oluşumu gibi komplikasyonları gözlenmedi.

Çalışmamızda uyguladığımız tedavi ile olgularımızın görme keskinlikleri artırılmış ve korunmuştur. Bunun yanında ciddi bir yan etki saptanmamıştır. En önemli komplikasyonlardan olan deksametazon implant uygulamasına bağlı yükselen göz içi basıncında, 6 ay boyunca antiglokomatöz tedavi uygulaması gerekmektedir. Sonuçları ayrıntılı incelediğimizde, elde ettiğimiz görsel kazançların bu alanda yapılmış uluslararası çalışmalarda bahsedilenler kadar olmadığını görmekteyiz. Yine ortalama enjeksiyon sayılarımız da bahsedilen çalışmalardan daha azdır. Bu da hastaların kontrollere gelmemeleri ve hasta takibindeki sıkıntılarla ilgili görülmüştür. Türkiye'de intravitreal uygulamaların sadece üçüncü basamakta uygulanması da hastaların bu uygulamaya erişimini zorlaştırmaktadır. Tüm bunlar neticesinde hastalar uygun şekilde ve yeterli miktarda tedavi alamamakta ve buna bağlı olarak da elde edilen görsel başarılar daha düşük olmaktadır. Genel olarak hastaların eğitim seviyelerinin düşük olması, kontrollere zamanında gelememeleri, ulaşım problemlerinden kaynaklanan şartlardan dolayı çalışmamız daha başarılı sonuçlara ulaşamamıştır. Hastaların takipleri aksatmamaları konusunda daha dikkatli olmaları gerektiği belirtilmelidir. Bu yöndeki tedbirlerin artırılması hastaların görme potansiyellerini ve yaşam kalitelerini artırabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Hansen LL. Central retinal vein occlusion. PP: 443-461. In: Retinal vascular disease. Eds: Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. Springer Science - Business Media, Heidelberg, Germany, 2010.
2. Glanville J, Patterson J, McCool R, et al. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A systematic review. *BMC Ophthalmol* 2014; 14:27.
3. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita 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; 244:309-315.
4. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: Pathogenesis and management. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1886–1894.
5. Phillips BE, Antonetti DA. Blood retinal barrier. PP: 139-41. In: Retinal vascular disease. Eds: Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. Springer Science- Business Media, Heidelberg, Germany, 2010.
6. Jampol LM. Macular edema. PP: 81-88. In: Retina. Ryan SJ. The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto, 1989.
7. Hoerauf H, Branch retinal vein occlusion. PP: 467-499. In: Retinal vascular disease. Eds: Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. Springer Science -Business Media, Heidelberg, Germany, 2010.
8. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:603-624.
9. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:726-732.

10. Hansen LL. Central retinal vein occlusion. PP: 456. In: Retinal vascular disease Eds: Joussen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. Springer Science -Business Media, Heidelberg, Germany, 2010.
11. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. Arch Ophthalmol 1995; 113:325-332.
12. Sakamoto A, Hangai M, Yoshimura N. Spectral-domain optical coherence tomography with multiple B-scan averaging for enhanced imaging of retinal diseases. Ophthalmology 2008; 115:1071 -1087.
13. Noma H, Funatsu H, Harino S, et al. Vitreous inflammatory factors in macular edema with santral retinal vein occlusion. Jpn J ophtalmol 2011; 55:248-255.
14. Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflamatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. JAMA Ophtalmol 2013; 131:160-165.
15. Lattanzio R, Torres Gimeno A, Battaglia Parodi M, et al. Retinal vein occlusions: Current treatment. Ophtalmologica 2011; 225:135-143.
16. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion -consensus document. Ophtalmologica 2011; 226:4-28.
17. Singer MA, Tan CS, Bell D, et al. Area of peripheral retinal non perfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. Retina 2014; 34:1736-1742.
18. Singer MA, Tan CS, Surapaneni KR, et al. Targeted photocoagulation of peripheral ischemia to treat rebound edema. Clin Ophtalmol 2015; 9:337-341.
19. Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral vein occlusion. Retina 2012; 32:1553-1565.
20. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. Prog Retin Eye Res 2007; 26:470-485.
21. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. Am J Ophthalmol 1984; 98:271-282.

22. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol 1986; 104:34-41.
23. Tan CS, Lim LW, Singer M, et al. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion. Results of a proof of concept study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014; 252:1689-1690.
24. Hansen LL. Central retinal vein occlusion. PP: 460-461. In: Retinal vascular disease. Eds: Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. Springer Science - Business Media, Heidelberg, Germany, 2010.
25. Spaide R. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. Retina 2011; 31:829-837.
26. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: Results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 months. Retina 2009; 29:1396-1403.
27. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2010; 149:147-154.
28. Eadie JA, Ip MS, Kulkarni AD. Response to aflibercept as secondary therapy in patients with persistent retinal edema due to central retinal vein occlusion initially treated with bevacizumab or ranibizumab. Retina 2014; 34:2439-2443.
29. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355:1419-1431.
30. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355:1432-1444.

31. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117:1124-1133.
32. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six month primary and point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117:1102-1112.
33. Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Adamis AP, Luty GA. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:373-385.
34. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.
35. 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.
36. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following central retinal vein occlusion: two year results from COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2014; 121:1414-1420.
37. Ogura Y, Roder J, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014; 158:1032-1038.
38. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. SCORE Study Research Group. 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; 127:1115-1128.
39. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central

retinal vein occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:1101-1114.

40. 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; 125:309-317.
41. Kwak HW, D' Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection, *Arch Ophthalmol* 1992; 110:259-266.
42. Taylor SR, Isa H, Joshi L, et al. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica* 2010; 224:46-53.
43. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study group Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:1048-1054.
44. Meyer LM, Schönfeld CL. Cystoid macular edema after complicated cataract surgery resolved by an intravitreal dexamethasone 0.7 mg Implant. *Case Report Ophthalmol* 2011; 2:319-322.
45. Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY. Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2007; 114:507-519.
46. Tagami M, Kusuhara S, Imai H, et al. Impact of intravitreal injection of tissue plasminogen activator on full-field electroretinogram in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2011; 226:81-86.
47. Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S, Dentali F, Ageno W. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: a systematic review and a call for action. *Thromb Haemost* 2010; 103:271-276.
48. Kadonosono K, Yamane S, Arakawa A, et al. Endovascular cannulation with a microneedle for central retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:783-786.

49. McAllister IL, Gillies ME, Smithies LA, Rochtchina E, Harper CA, Daniell MD, et al. The Central Retinal Vein Bypass Study: a trial of laser-induced chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117:954-965.
50. 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.
51. Bressler NM, Schachat AP. Management of macula edema from retinal vein occlusions: you can never have too many choices. *Ophthalmology* 2010; 117:1061-1063.
52. Papadia M, Misteli M, Jeannin B, et al. The influence of anti-VEGF therapy on present day management of macular edema due to BRVO and CRVO: a longitudinal analysis on visual, injection time interval and complications. *Int Ophthalmol* 2014; 34:1193-1201.
53. İnan ÜÜ, İnan S. Retina ven tıkanıklığında Yönetim ve Tedavi Protokolleri. *Retina Vitreus Özel sayı* 2015; 23:107-118.
54. Nghiem-Bufferet S, Fainkuchen F, Buffet M, Ayrault S and et al. Intravitreal Ranibizumab and/or dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2014; 232:216-222.
55. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Ozurdex GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117:1134-1146.
56. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Ozurdex GENEVA Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011; 118:2453-2460.
57. Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG, 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* 2014; 34:342-351.

58. 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.
59. Tseryakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, et al. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozudex) for treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors. *Curr Drug Saf* 2015; 10:145-151.
60. Reid GA, Sahota DS, Sarhan M. Observed Complications from Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Macular Edema in Retinal Vein Occlusion over 3 treatment rounds. *Retina* 2015; 35:1647-1655.



8. TABLO LİSTESİ

Tablo -1: Santral retina ven tıkanıklığı tedavisi.

Tablo-2: Dal retina ven tıkanıklığı tedavisi

Tablo-3: İki grubun genel özellikleri

Tablo-4: Her iki grupta 5 , 10 ve 15 harf görme artışı oranı ve ortalama görme harfi kazanımı

Tablo-5: Enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre görme keskinliğinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

Tablo-6: Enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre santral maküla kalınlığı (SMK)'nın grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

Tablo-7: Enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre göz içi basıncının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

Tablo-8: Deksametazon implantı uygulanıp, antiglokomatöz tedavi alanlarda enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre göz içi basınç değerleri

Tablo-9: Enjeksiyon öncesi ve sonrası aylara göre katarakt oluşumu ve cerrahisi açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

9. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil- 1: Santral retina ven tıkanıklığı

Şekil-2: Alt temporal dal retina ven tıkanıklığı

Şekil-3: SRVT' nin fundus görüntüsü (a), Noniskemik SRVT (b), İskemik SRVT (c)

Şekil-4: İskemik olmayan DRVT (sol); Alt temporal DRVT' nin fundus görüntüsü (sağ)

Şekil- 5: Üst temporal DRVT ' da tedavi sonrası OCT Görüntüsü

Şekil-6: İntravitreal Deksametazon implant tekniği

Şekil-7: İntravitreal Ranibizumab enjeksiyon tekniği

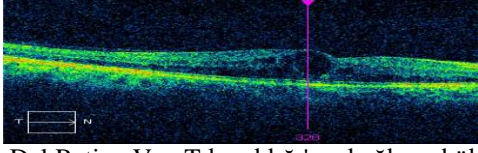
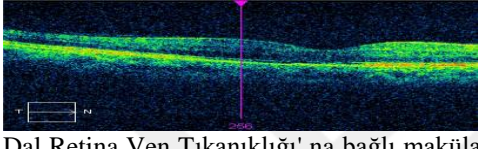
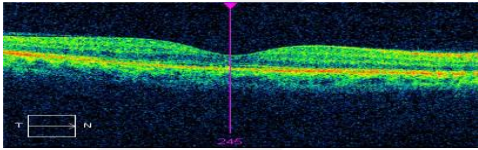
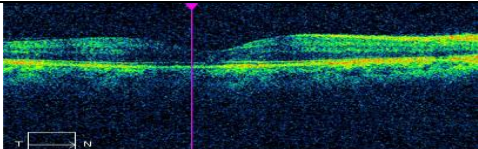
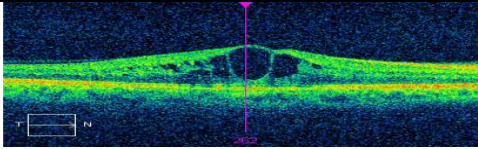
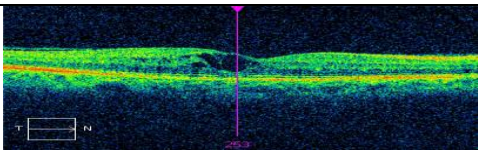
Şekil-8: Ranibizumab enjeksiyonu ve Deksametazon implantı öncesi ve sonrası aylara göre görme keskinliğinin karşılaştırılması

Şekil-9: Ranibizumab enjeksiyon ve deksametazon implant öncesi ve sonrası aylara göre santral maküla kalınlığının karşılaştırılması

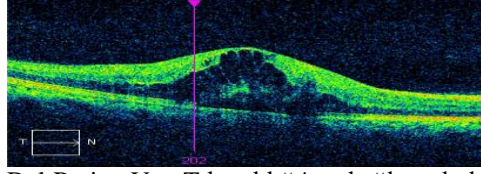
Şekil-10: Ranibizumab enjeksiyonu ve deksametazon implantı öncesi ve sonrası aylara göre göz içi basınç artışının karşılaştırılması

10. EKLER

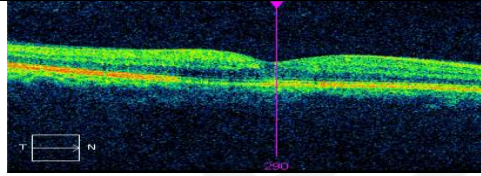
EK-1 : Retina ven tıkanıklığı'na bağlı maküla ödemi tedavisinde ranibizumab enjeksiyonu uygulanan bir olgunun, tedavi öncesi ve sonrası aylara göre OCT görüntülerinden örnekler

 <p>Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde ranibizumab enjeksiyonu öncesi OCT görüntüsü</p>	
 <p>Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde 1. doz ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1. ay OCT görüntüsü</p>	
 <p>Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde 2. doz ranibizumab enjeksiyonu sonrası 2. ay OCT görüntüsü</p>	
 <p>Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde 3. doz ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1. ay OCT görüntüsü</p>	
 <p>Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde 3. doz ranibizumab enjeksiyonu sonrası 3.ay OCT görüntüsü</p>	
 <p>Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde 4. doz ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1.ay OCT görüntüsü</p>	

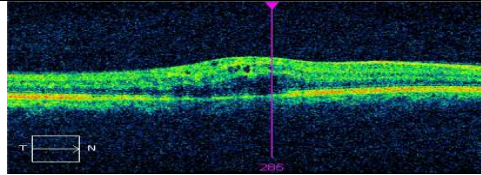
EK-2: Retina ven tıkanıklığı'na bağlı maküla ödemi tedavisinde deksametazon implantı uygulanan bir olgunun, tedavi öncesi ve tedavi sonrası aylara göre OCT görüntülerinden örnekler



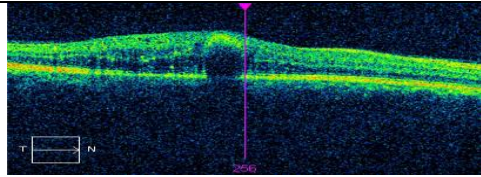
Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde deksametazon implantı öncesi OCT görüntüsü



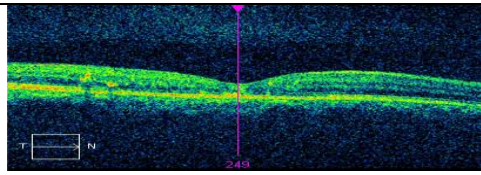
Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde 1.doz deksametazon implantı sonrası 1. ay OCT görüntüsü



Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde 1.doz deksametazon implantı sonrası 2. ay OCT görüntüsü



Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde 2.doz deksametazon implantı sonrası 1. ay OCT görüntüsü



Dal Retina Ven Tıkanıklığı'na bağlı maküla ödeminde 3.doz deksametazon implantı sonrası 2. ay OCT görüntüsü