

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

**RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKULA
ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB,
DEKZAMETAZON İMPLANT VE TRIAMSİNOLON
UYGULAMALARIMIZIN GEÇ DÖNEM SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Nevin Hande DİKEL

Danışman
Doç. Dr. Mehmet Erhan YUMUŞAK

Kırıkkale
2018

Doç. Dr. Mehmet Erhan Yumuşak danışmanlığında Nevin Hande Dikel tarafından hazırlanan “Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödeminde intravitreal Ranibizumab, Dekzametazon İmplant ve Triamsinolon uygulamalarımızın geç dönem sonuçları” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

16/03/2018

Doç. Dr. Mehmet Erhan YUMUŞAK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

Yard. Doç. Dr. Nesrin BÜYÜKTORTOP GÖKÇINAR
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD
Üye

Doç.Dr. Berrak ŞEKERYAPAN GEDİZ
SBÜ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göz Hastalıkları AD
Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	I
İçindekiler.....	II
Önsöz.....	III
Simgeler ve Kısaltmalar.....	IV
Tablolar ve Şekiller.....	V
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
I. RETİNA ANATOMİSİ.....	5
A. Makula.....	5
B. Kan Retina Bariyeri.....	6
C. Retina Kan Dolaşımı.....	6
II. RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI.....	8
A. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Patogenezi.....	9
B. Makula Ödemi Patogenezi.....	10
C. Retina Ven Tıkanıklığı Risk Faktörleri.....	11
D. Retina Ven Dal Tıkanıklığında Klinik Bulgular Ve Tanı.....	13
E. Retina Ven Tıkanıklığında Tedavi Seçenekleri.....	16
I. Antikoagülasyon.....	17
II. Hemodilüsyon.....	17

III. Lazer Fotokoagülasyon.....	18
IV. Göz İçi Enjeksiyonlar.....	20
a) Göz İçi Steroid Uygulamaları.....	20
1) Triamsinolon Asetonid.....	20
2) İntravitreal Dekzametazon İmplant.....	21
b) Anti- VEGF Tedavisi.....	22
1) Bevacizumab.....	22
2) Ranibizumab.....	23
3) Aflibersept.....	23
V. Cerrahi Tedavi.....	24
a) Vitreomakuler Ayrıştırma İle Birlikte Vitrektomi.....	24
b) Arteriyovenöz Kılıf Serbestleştirmesi (Şitotomi) İle Birlikte Vitrektomi.....	24
3. MATERYAL- METOD.....	25
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	39
6. KAYNAKLAR.....	50

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince gerek klinik pratik gerekse teorik olarak yetişmemde emeği ve katkısı olan ve tezimin hazırlanmasında bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan tez danışmanım sayın hocam Doç.Dr. M. Erhan YUMUŞAK'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve her zaman desteklerini hissettiğim Ana Bilimdalı Başkanımız Doç. Dr. Zafer ONARAN'a, Doç. Dr. Nurgül ÖRNEK'e, Yrd. Doç. Dr. Nesrin GÖKÇINAR'a ve Yrd. Doç. Dr. Tevfik OĞUREL'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarımin her birine teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda desteklerini her zaman yanımda hissettiğim canım aileme sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Nevin Hande DİKEL

KIRIKKALE 2018

SİMGE VE KISALTMALAR

- RVT:** Retina ven tıkanıklığı
RVDT: Retina ven dal tıkanıklığı
SRVT: Santral retina ven tıkanıklığı
GİB: Göz içi basıncı
GK: Görme keskinliği
İVTA: İntravitreal triamsinolon asetonid
MMK: Merkezi makula kalınlığı
SFKK: Subfoveal koroid kalınlığı
FFA: Fundus floresein anjiyografi
NV: Retinal neovaskülarizasyon
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
RPE: Retina pigment epitel
FAZ: Foveal avasküler zon
NO: Nitrik oksit
İKRB: İç kan retina bariyeri
İL-6: İnterlökin 6
HT: Hipertansiyon
DM: Diabetes mellitus
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
OKT: Optik kohorens tomografi
TD-OKT: Time domain optik kohorens tomografi
SD-OKT: Spektral domain optik kohorens tomografi
BRVOS: Branch retinal vein occlusion study
FDA: Amerikan yiyecek ve ilaç dairesi başkanlığı
VH: Vitreus hemorajisi
PIGF: Plasental büyüme faktörü
SD: Standart sapma
ORT: Ortalama
n: Hasta sayısı
OKT-FK: Optik kohorens tomografi-foveal kalınlık
OKT-KoroidK: Optik kohorens tomografi-koroid kalınlığı

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

SSKR: Santral seröz koryoretinopati

YMBD: Yaşa bağlı makula dejeneresansı

LOCS III: Lens opacities classification system III

MÖ: Makula ödemi

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği



TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1.1. Çalışma gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımları

Tablo 1.2. Çalışma gruplarına göre lens muayene bulgularının dağılımları

Tablo 1.3. Çalışma gruplarının kendi içinde enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK, GİB, OKT-FK, OKT-KoroidK lim değerlerinin dağılımları

Tablo 1.4. Çalışma gruplarına göre lazer, komplikasyon ve ek hastalık durumlarının dağılımları

Şekil 1.1. Çalışma gruplarına göre zamanla görme keskinliği değerindeki değerim

Şekil 1.2. Çalışma gruplarına göre zamanla göz içi basıncındaki değerim

Şekil 1.3. Çalışma gruplarına göre zamanla OKT-FT değerindeki değerim

Şekil 1.4. Çalışma gruplarına göre zamanla OKT-KoroidT değerindeki değerim

ÖZET

Amaç: Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT)'na bağlı makula ödeminin tedavisinde intravitreal Ranibizumab, Dekzametazon İmplant ve Triamsinolon (İVTA) enjeksiyonu uygulamalarının uzun dönem etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: RVDT'ye bağlı makula ödemi gelişen ve intravitreal enjeksiyon uygulanan 43 hastanın 43 gözü retrospektif olarak incelendi. İntravitreal Ranibizumab (Lucentis®) uygulanan 17, intravitreal Dekzametazon İmplant (Ozurdex®) uygulanan 16 ve İVTA uygulanan 10 hasta çalışmaya alındı. Her üç grup hastada enjeksiyon öncesinde ve sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), merkezi makula kalınlığı (MMK), subfoveal koroid kalınlığı (SFKK), göz içi basıncı (GİB) ve lens durumu değerlerindeki değişimler incelendi.

Bulgular: Hastalar en az bir yıl süresince izlendi. Başlangıç verilerine göre Ranibizumab ve Dekzametazon İmplant grubunda her vizitte; İVTA grubunda ise 1. ve 6. aylarda EİDGK'de anlamlı artış bulundu. MMK her üç grupta da anlamlı olarak azaldı (p=0,007; p=0,001; p=0,044). Ranibizumab grubunda GİB artışı görülmezken; Dekzametazon İmplant grubunda 3 hastada (% 18,8), İVTA grubunda 3 hastada (% 30) GİB artışı görüldü. Ranibizumab grubunda katarakt cerrahisi gerekmezken; Dekzametazon İmplant grubunda 1 hastada (% 6,3) ve İVTA grubunda 3 hastada (% 30) katarakt cerrahisi gerekti. Her üç grupta da SFKK ilk ay anlamlı olarak azalırken diğer aylarda anlamlı değişiklik görülmedi.

Sonuç: RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal Ranibizumab, Dekzametazon İmplant ve Triamsinolon etkili olarak kullanılabilir. Ancak; en güvenilir tedavinin intravitreal Ranibizumab uygulaması ile olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Retina Ven Dal Tıkanıklığı, Makula Ödemi, İntravitreal Ranibizumab, İntravitreal Dekzametazon İmplant, İntravitreal Triamsinolon Asetonid.

SUMMARY

Purpose: The aim of this study is to evaluate and compare the long-term efficacy and safety of intravitreal Ranibizumab, Dexamethasone Implant and Triamcinolone (IVTA) injections in patients with macular edema due to branch retinal vein occlusion (BRVO).

Materials and Methods: A total of 43 eyes of 43 patients who underwent intravitreal injections for macular edema due to BRVO were studied retrospectively. The study group consisted of 17 patients, who underwent intravitreal Ranibizumab (Lucentis[®]), 16 patients who underwent intravitreal Dexamethasone Implants (Ozurdex[®]), and 10 patients who underwent IVTA. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), subfoveal choroidal thickness (SFCT), intraocular pressure (IOP) and changes in lens status were measured before and after injection at 1st month, 3rd month, 6th month and 12th month in all three groups.

Results: Patients were followed-up at least one year. BCVA increased at all visits in Ranibizumab and Dexamethasone Implant group, whereas significant BCVA increase was only observed at 1st and 6th month during the follow-up in IVTA group. CMT was significantly decreased in all three groups ($p=0,007$, $p=0,001$, $p=0,044$). IOP did not increase in any patient in the Ranibizumab group, but increased in 3 patients (18.8 %) in the Dexamethasone Implant group and in 3 patients (30 %) in the IVTA group. No patient had undergone cataract surgery in the Ranibizumab group. One patient (6.3 %) had undergone cataract surgery in the Dexamethasone Implant group and 3 patients (30 %) had undergone cataract surgery in the IVTA group. SFCT was decreased in the first month after the injection in all three groups but there was no significant change in other months.

Conclusion: Intravitreal Ranibizumab, Dexamethasone Implant and Triamcinolone can be used effectively in the treatment of macular edema due to BRVO. This study shows that intravitreal Ranibizumab injections are more reliable than other groups.

Keywords: Branch Retinal Vein Occlusion, Macular Edema, Intravitreal Ranibizumab, Intravitreal Dexamethasone Implant, Intravitreal Triamcinolone Asetonid.

1. GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) ilk kez Leber tarafından 1877 yılında ‘Hemorajik Retinitis’ şeklinde tanımlanmıştır. RVT diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retina damar hastalığıdır ve ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. RVT, santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) ve retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) olmak üzere iki ayrı tipte görülmektedir (1). RVDT prevalansı % 0.5-2 iken SRVT % 0.1-0.2 arasında değişmektedir (2). RVT sıklığı 50-60 yaş arasında pik yapar. RVDT, SRVT’ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmekte olup kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda gelişir (3).

RVDT’de görme kaybının en önemli nedenlerinden biri makula ödemi ve iç kan retina bariyerinin bozulması ile damardan dokuya sıvı sızıntısı sonucu gelişmektedir (4). RVDT’de genellikle 6-12 ay içinde makula ödemi ve hemorajiler kendiliğinden kaybolabilmektedir. RVDT’ye bağlı makula ödeminde tedavinin temel amacı spontan regresyon olmadığı durumlarda ödemin süresini azaltarak fotoreseptör hasarını en aza indirmektir.

RVDT perfüzyon durumuna göre iskemik tip ve iskemik olmayan tip olarak ikiye ayrılır. Olguların % 20-30’unu iskemik tip oluşturur. Floresein anjiyografide (FFA) beş disk çapından daha geniş perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip olarak kabul edilir ve bu durumda retinal neovaskülarizasyon (NV) % 60 oranında gözlenir. İskemik retinal alan dört disk çapından küçük ise bu oran % 40’a düşer.

RVDT sonrası akut dönemde (ilk 3 ay) genellikle makula ve fovea önünde yaygın intraretinal hemoraji bulunur. Bu nedenle akut dönemde görmenin artıp artmayacağı konusunda bir yorum yapılamamakta ve hasta hemoraji çekilene kadar izlenmektedir. Bu sürenin sonunda çekilen FFA’da makula ödemi ve perfüzyon durumu değerlendirilir. Makuler perfüzyonu nisbeten korunmuş ve görme düzeyi fazla etkilenmemiş olan olgularda tedavi gerekmez. NV gelişen olgularda iskemik bölgelere lazer fotokoagülasyon uygulanır. Makula ödemi, makula perfüzyonu ile birlikteyse ve görme keskinliği 3-6 ay sonra 6/12 veya daha kötü ise grid lazer fotokoagülasyon uygulanır (5). Ancak görme keskinliği 6/60 veya daha

kötü ise veya bu bulgular bir yıldan uzun süredir varsa genellikle lazer tedavisi fayda sağlamaz (5). Aynı zamanda iskemik makulada da görme düzeyini arttırmada etkili değildir. Diğer tedavi seçeneği olarak uygulanan İntravitreal Triamsinolon Asetonid (İVTA) enjeksiyonu ile başarılı sonuçlar elde edilirken katarakt ve glokom gibi önemli komplikasyonlar gözlenmiştir (6). RVT olan hastalarda vitreusta vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin arttığı bilinmektedir (7). Buna yönelik olarak intravitreal anti-VEGF kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde makula ödemi tedavisinde steroid olarak İVTA ve Dekzametazon İmplant; anti-VEGF olarak Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept gibi ajanlar kullanılmaktadır.

Literatüre bakıldığında RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde kullanılan ilaçların kısa dönem etkinlikleriyle ilgili çok sayıda çalışma varken bu ilaçların uzun süreli (1 yıldan fazla) etkinlikleri ve çoklu karşılaştırılmaları konusunda bilgi eksikliği mevcuttur.

Bu çalışmada retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödeminin tedavisinde yalnız İVTA enjeksiyonu, yalnız intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu ve yalnız intravitreal Deksametazon İmplant enjeksiyonu uygulamalarının uzun dönem etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

I. ANATOMİ

A. Retina

Retina gözün en iç tabakasıdır ve embriyolojik olarak nöroektodermden gelişir. İki katmanlıdır, dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina. Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür. Bu tabakalar içten dışa doğru:

- 1-İç limitan membran
- 2-Sinir lifleri tabakası
- 3-Ganglion hücreleri tabakası
- 4-İç pleksiform tabaka
- 5-İç nükleer tabaka
- 6-Dış pleksiform tabaka
- 7-Dış nükleer tabaka
- 8-Dış limitan membran
- 9-Koni ve basiller
- 10-Retina pigment epiteli'dir.

B.Makula

Temporal damar yaylarıyla sınırlanan, foveayı çevreleyen ve horizontal çapı 5.5 mm olan santral retina alanı makula olarak tanımlanmıştır (3). Histolojik açıdan periferik retinadan farklı olarak bu gölgede ganglion hücrelerinin birden fazla nükleus katmanı bulunmaktadır. Makulanın merkezindeki fovea, göz küresinin optik eksenini üzerinde, optik sinir başı merkezinden 4.0 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yer alan 1.5 mm çapındaki bölgedir. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir girinti oluşur (clivus). Bu bölgede retina kalınlığı 0.25 mm kadardır. Fovea kenarı biyomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka

şeklinde refle gözlenir. Foveanın merkezine foveola (foveal pit) denir. Foveola'da retina kalınlığı 150 µm'ye kadar inmiştir. Yaklaşık olarak 0.35 mm çapındadır. Kırmızı-yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz (8,9). Umbo fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveola reflesidir. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µm genişliğindeki foveal avasküler zonu (FAZ) oluştururlar.

Parafovea, foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer, ganglion hücre ve sinir lifi tabakası kalınlaşmıştır.

Perifovea, parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1.5 mm genişliğindeki alandır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir.

C. Kan-Retina Bariyeri

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

2. İç Kan-Retina Bariyeri: Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar.

D. Retina Kan Dolaşımı

I.Arteriyel Sistem

1. Santral Retinal Arter; optik sinire globun yaklaşık 1 cm gerisinden girer ve anatomik olarak 3 tabakaya ayrılır.

a. İntima; kollajen zemin üzerinde tek sıra endotelden oluşan en iç kısımdır.

b. İnternal elastik lamina; intimayı mediadan ayırır.

c. Media; esas olarak düz kas içerir.

d. Adventisya; gevşek bağ dokusundan oluşan en dış kısımdır.

2. Retinal Arteriyoller; santral retinal arterden ayrılır. Duvarında düz kas içerir ama internal elastik lamina tabakası arterlerde olduğu gibi düzenli değildir.

II. Kapillerler

İç kapiller pleksus ganglion hücre tabakasında, dış kapiller pleksus ise iç nükleer tabakada yer alır. Arteriyoller çevresinde ve foveada (FAZ) kapiller free zon alanları mevcuttur. Retinal kapillerlerde düz kas ve elastik doku bulunmaz ve duvarlarında şu elemanlar bulunur:

- 1. Endotel Hücreler;** bazal membran üzerinde tek kat olarak sıralanır.
- 2. Bazal Membran;** dış bazal membran tabakasında perisitler içeren bu tabaka endotel hücrelerinin altında bulunur.
- 3. Perisitler;** endotel hücrelerinin dışında bulunur ve birçok psödopolipoidal proses içererek kapillerleri oluştururlar. Kontraktıl özellik içermelerinden dolayı mikrovasküler dolaşımın otoregülasyonunu sağlarlar.

III. Venöz Sistem

Retinal venüller ve venler retinal kapillerlerden kanı drene ederler.

- 1. Küçük Venüller;** kapillerlerden biraz daha büyüktür ama yapısal olarak kapillerlere benzer.
- 2. Büyük Venüller;** düz kas içerirler ve birleşerek venleri oluştururlar.
- 3. Venler;** duvarlarında küçük miktarda düz kas ve elastik doku içerirler ve göreceli olarak esnektirler, santral retinal vene doğru çap olarak büyürler.

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış 1/3 bölgesini, koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, iç 2/3 kısmını da oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Santral retinal arter, lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı % 50 oranında azalır, iç elastik lamel kaybolur ve orta adale katı incelikir. Böylece üst ve alt kapiller ana dallar da dâhil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık arterioldür. Retina kapillerleri çoklu arteriyoller bağlantılar içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, sinir lifleri katında yüzeyel ağ, iç nükleer katta intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteriyel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel aği etkilerken, venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim

gösterir ve terminal bağlarla birbirine bağlı olup kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu hücrelerden bazal membranları ile ayrılan ve perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır. Retina venleri de esas olarak arterlerin dağılımını izler. Az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Lamina kribroza bölgesinde ve arteriyollerin venülleri çaprazladığı bölgelerde aynı kılıfı (adventisyayı) paylaşırlar. Santral retinal ven arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Optik sinir etrafındaki meningeal kılıfları geçtiği için, kafa içi basınç artışlarına hassastır ve papilödem oluşumunda önemlidir.

II. RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI

Retina ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır (10). RVDT, SRVT'ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür (3). Erkekler ve kadınlar eşit sıklıkta etkilenirler ve hastalık 60-70 yaşlar arasında görülür. Ven tıkanıklıkları hemen her zaman arter ve venin ortak bir adventisya kılıfını paylaştığı arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşur (11-13). Ven dal tıkanıklıklarının % 98'i temporal kadranda, bunların % 63'ü ise arteriyovenöz çaprazlaşmalarının sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşur. Diğer olgularda alt temporal ven dalları etkilenir. Bütün ven dal tıkanıklıklarının yaklaşık % 17'si makulayı besleyen küçük damarların tıkanıklıkları ile oluşur (14). Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklıkların klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda (% 1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. Olguların % 5-10'unda diğer gözde ven dal tıkanıklığı gelişir (10,14). RVDT tıkanıklık yerine ve perfüzyon durumuna göre sınıflandırılabilir: Tıkanıklık yerine göre;

- 1- Major RVDT: disk üzerinde ve diskten uzakta
- 2- Periferik RVDT: makula dolaşımını etkilemeyen
- 3- Makuler RVDT: sadece makuler dalı tutar.

Perfüzyon durumuna göre;

- 1- İskemik tip
- 2- İskemik olmayan tip olmak üzere ikiye ayrılır.

İskemik tip RVDT'nin % 20-30'unu oluşturur. Floresein anjiyografide beş disk çapından daha geniş perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip olarak kabul edilir (15).

A. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Patogenezi

Lamina kribrozanın arkasında ve retinada arterler ve venler ortak adventisya kılıfını paylaşırlar. Hipertansiyon arteriyollerde daralmaya neden olur. Hipertansiyonun tıkanıklığın proksimaline doğru hemodinamik değişikliklerle oluşan retrograd kan akımını azalttığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (5). Tıkanan damarı çaprazlayan arteriolün geçici daralması ile kapiller perfüzyon bozulması, kan akımının azalması ve hipoksi ile sonuçlanmaktadır. Ateroskleroz damar duvarında kalınlaşmaya neden olur. Arteriyovenöz çaprazlaşma ve tıkanıklık bölgesinde tromboz ve aterosklerotik değişiklikler histopatolojik çalışmalarla da gözlenir. Adventisyel kılıfın kontraksiyonu ve kalınlaşan ya da sertleşen arterin retina venine bası yapması kan akımında türbülansa neden olur ve endotel hasarına yol açıp tromboz oluşturması sonucu damar tıkanıklığı gelişir (16). % 53-99 ven dal tıkanıklığı olgusunda venler yön değiştirerek arterlerin altından geçerler ve bunun sonucunda ven lümeninde fokal daralma oluşur (11). Ven lümeninin %33'üne kadar daralma meydana gelebilir (17). Aksiyel uzunluğu kısa olan gözlerde vitreusun arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerine bası yapması sonucu ven dal tıkanıklığı riskinin arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (18). Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin dışındaki yerlerde görülen tıkanıklıklarda enflamatuar etiyolojinin patogenezi de yer aldığı düşünülmektedir. Venin bölgesel olarak daraldığı bölgelerdeki kan akımının türbülansı sonucu endotel hasarının anjiyografide flöresein sızıntısına ve trombozun boyanmasına neden olduğu düşünülmektedir. Tıkanıklığın distalinde retina atrofisi, retinal neovaskülarizasyon, intraretinal mikrovasküler anomaliler ve kistoid makula ödemi gözlenmiştir. Tıkanan venin üç hafta sonra kısmi olarak açılması venöz basıncın artması ve retina ödemeine yol açmaktadır. Artmış venöz kan basıncı kollateral kapillerlere iletilmektedir. Türbülant kan akımının yol açtığı endotel hasarı ve hipoksiye bağlı olarak hemoraji ve eksüdasyon gelişir. Sinir liflerinin aksonal transportunun bozulması sonucu ise yumuşak eksüdalar oluşur. Ven dal tıkanıklığı sonrası nitrik oksit (NO) düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Nitroprusside gibi NO agonistleri ile de azalan NO'nun neden olduğu vazokonstriksiyonun geri

çevrilebileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, RVDT ile hematokrit yüksekliğine bağlı hiperviskozite durumunun ilişkili olduğu bildirilmiştir (19,20). Serum homosistein artışının da RVT için bağımsız risk faktörü olarak belirlendiği izlenmektedir (21,22).

B. Makula Ödemi Patogenezi

RVT'ye bağlı makula ödemi, iç kan retina bariyerinin (İKRB) bozulması ile damardan dokuya sıvı sızıntısı sonucu gelişmektedir. İKRB bozulması; kapiller endotel hücre harabiyeti, vitreoretinal yapışıklıklar ve retinadan vitreusa salınan damar geçirgenliğini artıran faktörler sonucu meydana gelmektedir. Vasküler tıkanma sonucu meydana gelen iskemi, retinadan VEGF ve interlökin-6 (IL-6) salınmasına ve sonuçta İKRB'nin bozulmasına neden olmaktadır (23). Böylece VEGF ve IL-6 RVT'deki vasküler makula ödeminin gelişimine katkıda bulunmaktadırlar. Retina arterleri, sinir lifi katmanına, yani retinanın en iç katmanlarına daha yakın yer alır. Arterlerden pasif difüzyon ile doku içine fizyolojik sıvı aktarımı meydana gelmektedir. Sıvının dokudan uzaklaştırılması ise venüller ve retina pigment epitel aracılığı ile olur. Venüller, arterlere göre daha derin yerleşimlidir ve sıvının genelde uzaklaştırılmasında önemli rol oynarlar. Ancak, makula bölgesine gelindiğinde, gangliyon hücre katmanı kaybolur ve makula inceler. Santralde sadece kon hücreleri vardır. Bu nedenle bu bölgede, avasküler zon olarak tanımlanan bölgenin kıyısında arterler vardır ve fakat venüller daha uzakta sona ererler. Bunun nedeni, venüllerin daha çok yer aldığı nispeten daha derin gangliyon hücre tabakasının burada bulunmamasıdır. Dolayısı ile burada arterlerden pasif difüzyonla doku içine çıkan sıvı, nerdeyse tümüyle retina pigment epitel tarafından uzaklaştırılmaya çalışılır. Retina dokusunda, pasif difüzyonun ulaşım mesafesi yani beslenme mesafesi 45 mikron dolayındadır. İki kapiller arası mesafe 90 mikron dolayında olmalıdır. Oysa zaman zaman makula alanında 60-100 mikronluk mesafelerden bahsetmek gerekir ki, iki kapiller arasında böyle mesafeler olması, oksijenlenmenin son derece hassas dengelerde devamını öngörmektedir. Bu nedenle en küçük bir denge bozulmasında, hipoksi ortaya çıkabilmekte ve makula bölgesi ve çevresinde, özellikle de iç nükleer katmandan VEGF üretimi başta olmak üzere iskemiye bağlı inflamatuvar mediatör üretimi başlamaktadır. Vasküler disfonksiyon ve sıvı birikiminden önce bu mediatörlerin iskemiye bağlı olarak ortaya çıktığı

düşünülmektedir. Bunlar arasında IL-6 gibi damar permeabilitesini indirekt etkileyen proinflamatuvar sitokinlerin de etkisi olduğu gündeme getirilmektedir. Böylece hücrel hipoksi ile inflamatuvar mediatörler üretimi arasında etkili bir kısır döngü oluşmakta, bu kısır döngüden damar endoteli etkilenerek sıvı sızıntısı giderek artmaktadır. Burada salınan yüksek VEGF'lerin etkisi ile kapiller endotelinin tight junction'larındaki gevşeme de önemli bir pay sahibi olabilmektedir. Makula ödemi retinal hipoksi ile foveadaki hipoksi de görme keskinliğindeki azalma ile ilişkilidir. Eğer belirgin hipoksi uzun süre devam ederse makulada geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler oluşmakta ve görme kaybı hemen her zaman kalıcı bir hale gelmektedir. RVT'deki makula ödemi ve hemorajiler 6-12 ay içerisinde kaybolabilmektedir (24). Bu olgularda sıklıkla kollateral damar sistemleri gelişmektedir. Ven dal tıkanıklığından sonra oluşan kollateral akım kapasitesi retina ödeminin miktarını ve klinik sonucu etkilemektedir. Hipertansif ve diyabetik retinopatili olgularda ven dal tıkanıklığı geliştiğinde görsel prognozun kötü olması, mikroanjyopati zemininde kollateral kapasitesinin az olmasına bağlıdır. Ven dal tıkanıklığı akut evre sonrası 6-24 ay içinde kollateral damarlar genişleyip venöz kan akımına uyum sağlarlar. Geç evrelerde kollateral damarların çoğu geriler ve kapanır, az sayıda büyük olan kollateraller kalır. Tedavinin temel amacı spontan regresyon olmadığı durumlarda ödemin süresini azaltarak fotoreseptör hasarının en aza indirilmesidir.

C. Retina Ven Tıkanıklığının Risk Faktörleri

RVT'ye neden olan birçok risk etkeni tanımlanmıştır. Bunlar sistemik ve göz ile ilgili nedenler olmak üzere 2'ye ayrılır (15,25).

1. Sistemik Nedenler:

-Yaş: en önemli risk faktörüdür. Olguların % 50'si 65 yaş üstüdür.

-Hipertansiyon (HT): 50 yaş üstü RVT olan olguların % 73'ünde, daha genç olguların ise % 25'inde HT vardır. Arteriyovenöz çaprazlaşma noktasında tıkanıklık olan RVDT olgularının büyük çoğunluğunda HT vardır. Tedavisiz ve kontrolsüz HT mevcudiyeti RVT'nin aynı gözde veya diğer gözde tekrarına sebep olabilir.

-Hiperlipidemi: (Total kolesterol>6.5 mmol/l) yaştan bağımsız olguların % 35'inde mevcuttur.

- Ateroskleroz: Damar duvarında dejenerasyona neden olur.

-Diabetes mellitus (DM): 50 yaş altı hastalarda nadir olmasına rağmen 50 yaş üstü olguların % 10'unda vardır. Özellikle tip 2 DM'li olguların % 70'inde var olan HT mevcudiyeti de bu beraberliği artırır.

-Hematolojik nedenler: Eritrositlerde şekil değişiklikleri (orak hücreli anemi, sferositoz), plazma makromoleküllerinde artış (hipergamaglobulinemi, multipl myeloma, hiperlipidemi, hiperfibrinojenemi), kanın şekilli elemanlarında artış (polistemi, lösemi) gibi hiperviskozite yapan nedenler ve pıhtılaşma sistemindeki bozukluklar (protein C, S eksikliği, aktive protein C rezistansı, antitrombin 3 eksikliği) RVT gelişiminde önemli rol oynar (26-28).

-Oral kontraseptif kullanımı: Genç bayanlarda en önemli sebeplerden biridir ve retina damar tıkanıklığı varlığında kullanılmamalıdır. Trombofili ile birlikte ise risk artar.

-Hamilelik: Venlerde staza ve viskozite artışına neden olabilir.

-İnflamatuvar nedenler: Yapılan histopatolojik çalışmalarda pıhtı bölgesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterilmiş ve artmış inflamatuvar aktivitenin etyolojide rolü olduğu öne sürülmüştür. Behçet Hastalığı, sarkoidoz, Wegener Granülomatozis ve Goodpasture Sendromu gibi tıkaçıcı periflebitler RVT için risk faktörüdür.

-Sigara: Çalışmalar çelişkili sonuçlar verse de RVT ile ilişkisi olduğu söylenir.

2. Göz İle İlgili Nedenler:

-Glokom: Optik disk başındaki venöz basınç, kan akımının sürebilmesi için göz içi basıncından daha yüksektir. Göz içi basıncının arttığı hallerde venöz akım zorlanmakta ve staz oluşmaktadır. Glokomlu olgularda fibröz kılıfta kalınlaşma oluşmakta arter ve vende daralma meydana gelmektedir. Venin ince duvarlı ve intravasküler basıncının arterden düşüklüğü sebebiyle bası ve sıkıştırmalardan daha çok etkilenerek venöz staz oluşmaktadır.

-Hipermetropi ve kısa aksiyel uzunluk: Aksiyal tip hipermetropilerde gözün aksiyel uzunluğu kısadır. Aksiyal uzunluğun kısa olması, skleral kanalın daha küçük

olmasına, lamina kribrosa aralıklarının daha dar olmasına, dolayısıyla içinden geçen sinir liflerinin ve damar yapılarının daha dar bir alandan sıkışarak geçmesine neden olur.

-Optik disk lezyonları: Optik disk druseni ve ödemi lamina kribroza düzeyinde vene bası yaparak SRVT'ye yol açabilmektedir (29). Optik disk melanositomasının santral retina venine bası yaparak tıkanıklığa neden olduğu bildirilmiştir (30).

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

D. Retina Ven Dal Tıkanıklığında Klinik Bulgular Ve Tanı

Genelde klinik şikâyet ani başlangıçlı, ağrısız görme kaybı ve görme alanı defektidir. Nadiren saniyeler-dakikalar süren geçici görme kaybı şikâyeti de görülebilir. Haftalar sonra kısmi tıkanıklığı olan venin zamanla tam tıkanıklığa dönmesi ile görme kaybı şikâyeti ortaya çıkabilir. Görme azalmasına mikropsi ve metamorfopsi eşlik edebilir. Genellikle akut RVDT teşhisi klinik muayenede oftalmoskopik olarak konulabilir. FFA ve Optik Koherens Tomografi (OKT) ile de anatomik ve iskemik değişikliklerin ve makula ödeminin daha iyi görüntülenmesi sağlanır.

1. Fundus Bulguları: RVDT 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 makula ödemi görülmesidir. Kısmi tıkanıklıklarda nispeten daha az hemoraji görülür. Bazen kısmi RVDT, 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. Makulanın etkilenmediği retina ven tıkanıklığı asemptomatik olabilir ve rutin fundus muayenesinde tesadüfen bulunur. Makuler ven dal tıkanıklığında görme keskinliği düşer ve belirgin oftalmoskopik bulgular görülür (14). Etkilenen alanın drenajına yardım etmek için kollateral damarlar gelişir. İntraretinal hemorajinin dağılımını ven tıkanıklığının yeri belirler. Ven tıkanıklığı optik sinir başında ise iki kadran etkilenir. Optik disk periferinde tıkanıklık olmuşsa bir kadranda intraretinal hemoraji görülür (31).

2. Tanıda Kullanılan Tetkikler

I. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA): Makula ödemi tanısı biyomikroskopik fundus muayenesi sonrası büyük ölçüde konur. Bu noktada tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi FFA'dır. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görülmesi ana mantığı oluşturur. Teşhis ve tedaviyi yönlendirmek için akut fazda çekilen floresein anjiyografide hemoraji alanında dolun defekti, etkilenen damarda venöz dolununda gecikme izlenir. Hemoraji ve kapiller perfüzyon yokluğu nedeniyle hipoflöresans yaygın bulgulardır ve genişlemiş, kıvrımları artmış kapiller damarlar görülür (3). Ven duvarları başta olmak üzere retina damarları floresein ile boyanabilir. Arteriyovenöz çaprazlaşma yerinin proksimalinde ven duvarının boyanması ve floresein sızıntısı görülebilir. Tıkanıklık makulayı etkilemişse makula ödemi ve kapiller perfüzyon yokluğu görülür. Anjiyografik olarak görülmeyen fakat klinik olarak fark edilen makula ödemi iskemiyi gösterebilir. Kollateral kapillerler hemorajilerin gerilemesi ile görülebilir. Kollateral damarlar neovasküler damarların aksine floresein sızdırmaz.

II. Optik Koherens Tomografi (OKT):

OKT dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü bir methoddur (32,33). 1990 yılında klinik kullanıma ilk giren düşük koherens interferometri temeline dayanan Time Domain (TD) OKT'dir. Daha sonra 2007 yılında Spectral Domain (SD) OKT kullanıma girmiştir ve günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. SD OKT'nin TD OKT'lere göre avantajı daha hızlı tarama yapması ve rezolüsyonunun daha yüksek olmasıdır. OKT göz dokularının mikrometre düzeyinde yüksek rezolüsyonlu kesit imajlarını gösterir. Noninvaziv ve nonkontakt bir teknik olan OKT ile nicel ölçümler yapılabilir. Lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan infrarede yakın dalga boyunda ışık (~840 nm) kullanılır. Çalışma prensibi B mod ultrasonografiye benzer, B-USG'den farkı ses yerine diod laser ışığı kullanılmasıdır ve nonkontakt olmasıdır. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür. OKT yüksek rezolüsyon sayesinde retina içi yapıların ön segment kadar net görülmesini sağlar. Görüntüler sahte bir renk skalası kullanılarak

gösterilir; parlak renkler (kırmızı-beyaz) yüksek optik yansıtıcılığı, sarı yeşil orta yansıtıcılığı, koyu renkler (mavi-siyah) göreceli olarak yansıtıcılığı minimal olan ya da olmayan alanları gösterir. Sinir lifi tabakası tüm nöral retina tabakaları arasında en yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Makula superior ve inferiordan geçen sinir lifi bandından dolayı bu bölgedeki ölçümler nazal ve temporalden daha yüksek ölçülür. En ince ölçülen makula temporalidir. Normal fovea çukurluğu $147 \pm 17 \mu$ 'dur. OKT makula kalınlığının değerlendirilmesinde nicel, nesnel ve duyarlı bir yöntemdir ve parametresi görme keskinliği ile yüksek oranda ilişkilidir. OKT başlangıç makula ödeminin miktarının bilinmesi, tedavide girişiminin gerekliliğinin tespiti ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Makula ödeminde düşük yansıtıcılığa sahip intraretinal sıvı, foveal bölgede kubbe şeklinde elevasyon yapan yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid boşluklar görülebilir. OKT'de RVDT'nin akut fazında kistik değişikliklerin olduğu makula ödemi görülür. Fovea santralinden geçen vertikal OKT kesitinde ödemli ve normal retina arasında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi ven dal tıkanıklığı için patognomoniktir (34,35).

Ven dal tıkanıklığının kronik fazında intraretinal hemorajiler absorbe olduktan sonra etkilenen retina bölgesinde segmental dağılım gösteren mikrovasküler anomaliler ve kollateraller gözlenir. Retina veni tıkanıklığının proksimalinde sklerotik ve fibrotik hale gelebilir. Kollateral damarlar genellikle horizontal rafeyi çaprazlar. Etkilenen alanı besleyen retina arteri daralabilir ve kılıflanabilir. Olguların yaklaşık % 20'sinde kapiller perfüzyon yokluğu ile ilişkili arteryel, venöz veya kapiller makroanevrizmalar gelişebilir (36).

RVDT'de görme keskinliği 20/20 ile parmak sayma düzeyi arasında değişir. Tedavisiz olguların 1/3-1/2'sinde 6 ay içinde görme keskinliği 20/40 ve üzeri düzeylere çıkar (3). Olguların % 70'inde 1 yıl içinde görme keskinliğinde 2 sıra ve daha fazla artış gözlenir. 1 yıl sonra başvuran olgularda görme keskinliğindeki bu düzelme oranı % 32'lere düşer (10). Tedavisiz makuler ven dal tıkanıklığı olgularının % 20'sinde görme keskinliğinde düzelme görülür (14). Görme keskinliğindeki azalma öncelikle foveadaki hemoraji ve eksudalara bağlıdır. Haftalar aylar içinde eksudaların çekilmesi ile başka bir patolojinin olmadığı durumlarda görmenin tamamen düzelmesi beklenir. Akut faz geçtikten sonra düşük görme keskinliğinin devam ettiği olgularda çekilen floresein anjiyografide retina ven dal

tıkanıklığındaki esas görme kaybının nedenleri olan makula ödemi ve iskemisi gözlenmiştir (14,37). Makula ödemi major retina ven dal tıkanıklığının % 60'ında, makuler ven dal tıkanıklığının % 84'ünde oluşur. Makula ödemi perfüzyon yokluğunda iskemik olabilir. Perfüzyonun olduğu makula ödeminde damar endotelial hücreler arası sıkı bağlantıların hasarı kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur ve persistan floresein sızıntısı görülür (38). VEGF ve İnterlökin-6 gibi damar geçirgenliği faktörlerinin aköz ve vitreus seviyelerinde artış gözlenmesi sonrası bu faktörler makula ödemi ve kronik sızıntı ile ilişkilendirilmiştir (23). Tedavisiz perfüze makula ödemli gözlerin ancak 1/3'ünde spontan görsel iyileşme görülür (10).

İskemik makula ödemi anjiyografide foveal avasküler zonun genişlemesi ve sızıntının görülmemesi ile tanımlanmıştır. Mekanizma tam anlaşılammıştır ancak etkilenmemiş kapillerden geçici sıvı akışının olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli makula ödeminin neden olduğu foveal retina pigment epiteli atrofisi, makula deliği ve epiretinal membran gelişimi, persistan makula ödemiyle vitreoretinal traksiyonun görülmesi ve retina dekolmanı kronik dönemde görmenin az olmasının sebepleri arasında yer almaktadır (3). Major retina ven dal tıkanıklığı olgularının % 25'inden daha azında retina ve optik disk neovaskülarizasyonu oluşur (39). Retina neovaskülarizasyonu daha çok ilk 6-12 ay içinde gelişir ancak ilk 3 yılda da herhangi bir zamanda oluşabilir. Neovaskülarizasyon gelişmesinde en önemli risk faktörü 5 disk çapı ve daha fazla alanda kapiller perfüzyonun olmamasıdır. Kollateral ve neovaskülarizasyonun ayırımı için yapılan anjiyografide floresein sızıntısının görülmesi neovaskülarizasyonu, görülmemesi ise kollateral damarları gösterir. Neovaskülarizasyon olan gözler tedavi edilmediğinde % 60'ında preretinal ve vitreus hemorajisi gelişir ve bu olguların % 12'sinde 5 sıra ve daha fazla sıra görme kaybı görülür. Eğer diyabet gibi diğer iskemik olaylar eşlik etmiyorsa retina ven dal tıkanıklığı olan olgularda ön segment neovaskülarizasyonu nadiren gelişir.

E. Retina Ven Tıkanıklığında Tedavi Seçenekleri

Günümüzde RVT'de tedavi seçenekleri, tıkanıklığın olduğu bölgedeki sekonder değişiklikler üzerinde odaklanmıştır. Makula ödemi, epiretinal membranlar, traksiyonel retina dekolmanları ve neovaskülarizasyonlara sekonder gelişen vitreus hemorajileri ve göz içi basınç artışları tedavideki temel nedenleri oluşturmaktadır.

I. Antikoagulasyon

II. Hemodilüsyon

III. Lazer Fotokoagülasyon

IV. Göz İçi Enjeksiyonlar

a. Göz İçi Steroid Uygulaması

1. Triamsinolon Asetonid

2. İntravitreal Dekzametazon İmplant

b. Anti-VEGF Tedavisi

1. Bevacizumab

2. Ranibizumab

3. Aflibersept

V. Cerrahi Tedavi

a. Vitreomaküler Ayırıştırma İle Birlikte Vitrektomi

b. Arteriyovenöz Kılıf Serbestleştirilmesi (Şitotomi) İle Birlikte Vitrektomi

I. Antikoagulasyon: Kan viskozitesini azaltan ve retina mikro dolaşımını dengeleyen trombosit ve eritrosit agregasyon inhibitörleri (Ticlopidine, Troxerutin) verilen RVDT'li olgularda görme keskinliğinde artış, neovaskülarizasyonda azalma saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (40). Ven tıkanıklığının önlenmesinde ve tedavisinde sistemik antikoagulasyonun yararı gösterilmemiştir ve sistemik yan etkilerin görüldüğü ve akut dönemde intraretinal kanamanın artabileceği düşünüldüğü için bu tedavi önerilmemektedir.

II. İzovolemik Hemodilüsyon: RVT'de kan viskozitesi, fibrinojen, trombosit ve hematokrit artışı olabilmektedir. Bu tedavi ile hematokrit düzeyinde düşme, plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonunda azalma, böylece retina mikro dolaşımı ve

perfüzyonunda artışla görme keskinliğinde düzelme hedeflenmektedir. Ancak izovolemik hemodilüsyon ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde protokollerin farklılıklar göstermesi, baş ağrısı, derin ven trombozu, hipotansiyon, nefes darlığı gibi yan etkileri nedeniyle uygulanabilirliğinin olmadığı görülmektedir (24,41).

III. Lazer Fotokoagulasyonu: Ven tıkanıklığında tedavide makula ödemi azaltmak için grid lazer ve iskeminin yol açtığı neovaskülarizasyonu önlemek amacıyla lazer yapılmaktadır.

- a. Neovaskülarizasyon Ve Vitreus Hemorajisi:** Beş disk çapından daha fazla nonperfüzyon olan ven tıkanıklığı olgularının yaklaşık % 40'ında neovaskülarizasyon gelişir. Bu konuda yapılmış en kapsamlı ve prospektif randomize kontrollü çalışmalardan biri Ven Dal Tıkanıklığı Çalışmasıdır (Branch Retinal Vein Occlusion Study- BRVOS). BRVOS profilaktik lazer fotokoagulasyonun neovaskülarizasyonun gelişmesini azalttığını göstermiştir (10). Geniş nonperfüzyon alanlara lazer fotokoagulasyon uygulandığında neovaskülarizasyon gelişme riski % 40'dan % 20'ye düşer. Ancak tüm nonperfüze retina ven dal tıkanıklıklarına profilaktik periferik lazer fotokoagulasyon yapıldığında neovaskülarizasyon geliştirmeyecek çoğu göz (% 60) boşuna lazer tedavisi almış olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle neovaskülarizasyon geliştikten sonra lazer tedavisi önerilmektedir. Çekilen floresein anjiyografi ile kapiller nonperfüzyon alanlar tespit edilir. Eğer 5 disk çapından daha fazla nonperfüzyon varsa hasta neovaskülarizasyon gelişiminin takibi için 4 ay aralıklarla muayene edilir. Eğer neovaskülarizasyon gelişirse lazer fotokoagulasyon ile 200-500 mikronluk, orta düzeyde yanık oluşturularak birer spot boşlukla tüm tutulan segment kapatılır. Neovaskülarizasyon gelişen gözler saçılmış paternde lazer fotokoagulasyon uygulandığında vitreus hemorajisi gelişme riski % 60'dan % 30'a düşer. Eğer neovaskülarizasyon ilerlemeye devam eder veya vitreus hemorajisi gelişirse boşlukları doldurucu (fill-in) lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanabilir. Gerilemeyen vitreus hemoarjisi, epiretinal membran ve makulaya uzanan traksiyonel retina dekolmanı için vitreus cerrahisi gerekir.

b. Makula Ödemi: Ven dal tıkanıklığı sonrası akut dönemde (ilk 3-6 ay) genellikle makula ve fovea önünde yaygın intraretinal hemoraji bulunur. Bu nedenle akut dönemde görmenin artıp artmayacağı konusunda bir yorum yapılamamakta ve hasta hemoraji çekilene kadar 2-3 ayda bir izlenmektedir. Hemoraji çekildikten sonra görmenin azalması makula ödemi ya da iskemiye bağlı olabilir. Hemorajinin çekilmesi genellikle 3-6 ay kadar sürmektedir ve bu sürenin sonunda çekilen floresein anjiyografide makula ödemi ve makuler perfüzyon değerlendirilmektedir. Makula perfüzyonu iyi olan ve kistoid makula ödemi bulunan ven dal tıkanıklığı olgularının 1/3'ünde görme keskinliğinde spontan düzelme görülür. Ancak makula ödemine bağlı düşük görme 1 yıldan fazla sürmüş ise spontan düzelme pek olası değildir.

BRVOS makula ödemi tedavisinde grid-pattern argon lazer fotokoagülasyonun etkinliğinin araştırıldığı en kapsamlı çalışmadır (39). Çalışmada floresein anjiyografide perfüze makula ödemi ve foveal merkezden intraretinal hemorajileri çekilmiş olan ve görme keskinliği 20/40'ın altında yeni ven dal tıkanıklığı geçiren (3-18 ay) gözler incelenmiştir. Çalışmada grid lazer tedavisinin makula ödemini azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı bulunmuştur. Grid lazer fotokoagülasyon kapiller sızıntı olan ödem bölgesine 100 mikronluk ve her biri 0.1 saniye süreli orta şiddette yanıklar oluşacak şekilde uygulanmıştır. Görme keskinliği ve makula ödemi kendiliğinden düzelebileceğinden ven dal tıkanıklığı geçirdikten sonraki ilk 3 ay hastalar lazerle tedavi edilmemiştir. Üç yıllık takip süresi sonunda lazer tedavisi uygulanan hastaların % 65'inde, tedavisiz izlenen hastaların ise % 37'sinde görme keskinliğinde 2 sıra veya daha fazla artış gözlenmiştir. İki sıradan fazla görme kaybı görülen gözlerin sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Üç yıl sonunda kontrol grubundan ortalama 1 sıra daha fazla görme keskinliğindeki düzelme sonucun ilk görme düzeyine bağlı olduğunu düşündürmüştür. Makuler ven dal tıkanıklığında lazer tedavisinin görme keskinliğinin düzelmesinde etkili olmamasının artmış iskemik hasara bağlı olabileceği düşünülmüştür (14).

Lazer tedavisinin makula ödemini azaltma mekanizması araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada lazer fotokoagülasyon sonrası koroidden retinaya artan oksijen akımı retinal arteriollerinde vazokonstriksiyona neden olup ve buna

bağlı azalmış hidrostatik basınç sonucunda sızıntının azaldığı öne sürülmüştür (42). Diğer bir çalışmada lazer tedavisi sonrası VEGF seviyesinin azaldığı bulunmuştur (43). Başka bir çalışmada lazer tedavisinin VEGF etkisiyle oluşan endotel hücre migrasyonunu azaltan ve fotoreseptör ve Müller hücreler üzerinde nöroprotektif etkisi olan PEDF (pigment epitelinden türeyen faktör) düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (44).

Sonuç olarak perfüze makula ödeminde lazer tedavisi az oranda görmeyi düzeltmektedir. Tedavi öncesi görmesi düşük olan olgularda iyi sonuçlar alınamamaktadır. İskemik makula ödeminde etkileri henüz bilinmemektedir.

IV. Göz İçi Enjeksiyonlar

RVDT'ye makula ödemi tedavisinde kortikosteroidler ve anti-VEGF ajanlar intravitreal olarak uygulanmaktadır. İntravitreal uygulamaların subkonjonktival hemoraji, endoftalmi, lens hasarı, VH ve retina dekolmanı gibi potansiyel komplikasyonları vardır (45). Ayrıca intravitreal yolla uygulanan kortikosteroidler GİB artışı, katarakt oluşumu, psödoendoftalmi ve psödohipopyona da yolaçabilmektedir (46).

a. Göz İçi Steroid Uygulaması

1. Triamsinolon Asetonid: Triamsinolon asetonid anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir (47). Yapılan çalışmalarda SRVT'ye bağlı kistoid makula ödemi tedavisinde göz içi triamsinolon asetonid ile tüm olgularda görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma bildirmişlerdir. Ancak bildirilen görme keskinliğindeki artış ve makula ödemindeki azalma geçici olmakta ve çoğunlukla tekrar tedavi gerektirmektedir. Triamsinolon asetonidin vitreusta ömrü yaklaşık 3 aydır. Tekrar enjeksiyonların gerektiği RVT'ye bağlı gelişen makula ödemi tedavisinde, triamsinolon asetonidin komplikasyonlarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir. İntravitreal Triamsinolon Asetonid enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göziçi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı, katarakt ve vitreus hemorajisi komplikasyonları görülmüştür (48). Kortikosteroidlerin subtenon enjeksiyonu da bir alternatif olarak çalışmalarda yer

almış ancak intravitreal enjeksiyon ile karşılaştırıldığında etkinliklerinin az olması, daha çok yeniden enjeksiyon gerektirmeleri ve komplikasyonlarının daha az olmaması nedeniyle klinik olarak sık kullanılmamaktadırlar (49).

2. İntravitreal Deksametazon İmplant: Güçlü bir kortikosteroid olan deksametazonun, inflamatuvar yanıtta ödem, fibrin birikimi, kapiller sızıntı ve fagositik göçü inhibe ederek inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. VEGF makula ödeminde konsantrasyonu artan bir sitokindir. Bu sitokin damar geçirgenliğinin güçlü bir uyarandır. Kortikosteroidlerin VEGF ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca kortikosteroidler kistoid makula ödeminin mediatörü olarak tanımlanan bazı prostaglandinlerin serbest bırakılmasını önlemektedir. Suda çözünmeyen maddeler için alkol ya da özel çözücüler kullanılmak zorunda kalmaktadır ve bunların birçoğu da oküler toksisite göstermektedir. Bu nedenle deksametazonun suda eriyebilir olması gibi önemli bir üstünlüğü bulunmaktadır. Triamsinolon ve fluosinolona göre oftalmik toksisitesi daha azdır. Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından ise deksametazon, triamsinolon asetonide göre yaklaşık 5 kez daha güçlüdür ve bu konuda fluosinolon asetonid ile eşdeğerde olduğu söylenebilir. Deksametazonun intravitreal olarak uygulanması ile çok düşük bir dozla, çok yüksek bir göz içi konsantrasyon elde edilmektedir. Bunun yanı sıra, steroidlerin farklı özellikleri vardır. Deksametazonun, vitreus içindeki yarı ömrü aslında 5.5 saat dolayındadır ve bu süre, birçok 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. Ozurdex® (Allergan, Irvine, CA, USA) intravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 G uçlu 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. Bu sürenin sonunda, deksametazon bitir ve platform yani Novadur su ve karbondioksit dönüştürerek kaybolur. Bu uygulama ile 6 ay boyunca, göz içinde yavaş salınımlı 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, triamsinolon ve fluosinolon'a göre, trabeküler ağa daha

az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, göz içi basıncının yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir (50).

b. Anti-VEGF Tedavisi: VEGF homodimerik, heparin-bağlayan glikoprotein yapısında bir moleküldür ve çeşitli izoformları tanımlanmıştır (5). Bunlar VEGF A, B, C, D, E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ ve VEGF₁₄₅ olarak sayılabilir (50). Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve hipoksida VEGF düzeyi hızla artar. VEGF'e maruz kalan damarlarda endotel hücreleri arasında fenestrasyon, veziküler organel ve transselüler gap oluşumuyla vasküler permeabilite artmaktadır. VEGF endotel hücreleri için migratuar özelliğinin yanı sıra hücre dışı matriks yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteinazlar ile ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörlerinin üretimini uyarır. Böylece invazyon ve metastazı da kolaylaştırır (51). Retinada VEGF'in üretiminin artması kan retina bariyerinde bozulma, retina ödemi ile sonuçlanan vasküler geçirgenlikte artma, endotel hücre çoğalması ve neovaskülarizasyon ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenlerle VEGF'in retinovasküler hastalıklardaki esas anjiogenik uyarıcı olduğu bildirilmiştir (52). SRVT ve RVDT hastalarının oküler sıvı örneklerinde VEGF yoğunluğunun arttığı görülmüştür (53). Bu bulgular ışığında anti-VEGF tedavilerinin retina ven tıkanıklıklarının tedavisinde önemi artmıştır.

1. Bevacizumab: VEGF'in tüm izoformlarına bağlanıp nötralize etme özelliğine sahip insanlaştırılmış monoklonal antikordur (Humanized vascular endothelial growth factor antibody) (54). İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'in endotel hücreleri yüzeyindeki VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. Sistemik yarılanma ömrü 20 gün, vitreus yarılanma ömrü 6-7 gündür. Bevacizumab, 2004 yılında Amerikan Yiyecek ve İlaç Dairesi Başkanlığı (FDA) tarafından metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde onay almıştır. Ancak oftalmolojik amaçla kullanılması onaylanmamıştır bu nedenle oftalmolojide off-label (Bir ilacın onaylanmış kullanılabilirlik alanı dışında kullanımı) olarak kullanılmaktadır. Koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde intravitreal bevacizumabın görme keskinliğini arttırdığı, anjiografik olarak sızıntıyı ve optik koherens tomografide retinal kalınlığı azalttığı gözlenmiştir (55). İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu iyi tolere edilmiş ve perfüze retina ven dal tıkanıklığı nedeniyle gelişen kistoid makula ödeminin tedavisinde birincil tedavi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (56). Retina ven oklüzyonlarında intravitreal

triamsinolon uygulaması etkili bir tedavi yöntemi olsa da glokom ve katarakt gelişimi gibi önemli yan etkileri mevcuttur ve süregelen etki için tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir. İntravitreal bevacizumab uygulanmasından sonra yan etkiler nadir olarak izlenmektedir. Olası yan etkileri subkonjonktival hemoraji, üveitik reaksiyon, kolletral gelişiminin engellenmesi, makuler iskeminin artması, retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi ve VH'dir.

2. Ranibizumab [Lucentis[®], (Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre)]: İnsan VEGF A'yı hedef alan bir insan rekombinan monoklonal antikor parçasıdır. VEGF A izoformlarına (VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ ve VEGF₁₆₅) yüksek afiniteyle bağlanarak, VEGF A'nın reseptörleri olan VEGFR-1 ve VEGFR-2'ye bağlanmasını önlemektedir. Antikoron bütün formu bevacizumabdır. Ranibizumab daha küçük molekül büyüklüğüne sahip olduğu için retina derinlerine geçişinin daha yüksek oranda olduğu düşünülmektedir (57). Ranibizumab'ın sistemik yarılanma ömrü 0,09 gün, vitreusta ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 gündür. RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde FDA tarafından oftalmik amaçla kullanım için onay almıştır. Lucentis[®]'in (Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre) 0,3 mg ve 0,5 mg'lık iki formu mevcut olup ülkemizde 0,5 mg'lık formu kullanılmaktadır. En sık bildirilen oküler yan etkiler göz ağrısı, GİB artışı, kornea ödemi, vitrit, vitreus dekolmanı, retinal hemoraji, subkonjonktival hemoraji, göz irritasyonu, retina yırtığı ve dekolmanı, endoftalmi ve iyatrojenik travmatik kataraktır. Ayrıca bulantı, alerjik reaksiyonlar, miyokard infarktusu ve inme gibi sistemik yan etkiler bildirilmiştir.

3. Aflibersept [Eylea[®] (Regeneron Pharma, New York, USA)]: İnsan IgG1'inin Fc kısmı ile birleştirilmiş insan VEGF reseptör 1 ve 2'nin ekstraselüler domainlerinin parçalarından oluşan bir rekombinant füzyon proteindir. Aflibersept, VEGF-A'ya ve PlGF (plasental büyüme faktörü)'ye, kendi doğal reseptörlerinden daha yüksek afinite ile bağlanan, çözünebilir tuzak (decoy) reseptör görevi görür ve böylelikle aynı kökten gelen VEGF reseptörlerinin bu proteinlere bağlanmasını ve aktivasyonunu inhibe edebilir. Sistemik yarılanma ömrü 1-5 gün, vitreus yarılanma ömrü 14 gündür. RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde FDA tarafından oftalmik amaçla kullanım için onay almıştır. Oküler yan etkileri göz ağrısı, gözlerde yabancı cisim hissi, konjonktival hiperemi, subkonjonktival hiperemi, vitreus dekolmanı, katarakt, vitreusta uçuşan noktalar, GİB artışı, retina pigment epitel dekolmanı, retinal dejenerasyon, VH, kornea erozyonu, kornea ödemi, vitreus dekolmanı, üveit,

vitrit ve endoftalmidir. Ayrıca alerjik reaksiyonlar, arteriyal tromboembolik olaylara bağlı myokard enfarktüsü ve inme gibi sistemik yan etkiler gelişebilir.

V. Cerrahi Tedavi

a. Vitreomaküler Ayrıştırma İle Birlikte Vitrektomi: Ven dal tıkanıklığında makula ödemi görölme sıklığının posterior hiyaloid dekolmanı ile azaldığı gözlenmiştir (58). Saika ve ark. posterior hiyaloid ayrıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava injeksiyonu uygulaması yapılan ven dal tıkanıklığı olan 19 olgunun % 53'ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve makula ödeminin azaldığını bildirmişlerdir (59). Posterior vitreus dekolmanının makula ödeminin azaltmasındaki olası mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin alınması, retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması ve kollateral damarların olgunlaşması olarak açıklanmıştır (60).

b. Arteriyovenöz Kılıf Serbestleştirilmesi (Şitotomi) İle Birlikte Vitrektomi: Ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşması etyolojisine dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun 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 görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, makula ödeminde azalma elde edilen çalışmalar bulunmaktadır (61).

3. MATERYAL-METOD

Bu çalışmada Ocak 2014- Ocak 2017 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi göz kliniğinde retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi tanısı ile takip edilen ve intravitreal enjeksiyon (Ranibizumab, Dekzametazon İmplant ve Triamsinolon) tedavisi almış 43 hastanın 43 gözü retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak incelendi. OKT'de epiretinal membranı ve vitreomakuler traksiyonu olan hastalar, aksiyel uzunluğu 24 mm üstünde olan hastalar, refraksiyon kusuru ± 2 dioptri altında ve üstünde olan hastalar, altı aydan öncesinde göz içi cerrahisi geçirmiş olanlar, 20 yaş altı ve 90 yaş üstü hastalar, glokomlu ve gebe hastalar, santral makula kalınlığı <250 μm olan hastalar ve makula lazeri uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 04.04.2017 tarihli 09/12 sayılı etik kurul onayı alındı.

Üç ayrı hasta grubu oluşturuldu. 1. gruba intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu uygulananlar, 2. gruba intravitreal Dekzametazon İmplant uygulananlar, 3. gruba İVTA uygulanan hastalar alındı.

Intravitreal enjeksiyon yapılacak hastalara rutin olarak şu prosedür uygulanmıştır: Hastalara retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalar intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastaların enjeksiyon öncesindeki sistemik ve oftalmolojik hikâyeleri kaydedilip, enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylarda oftalmolojik kontrolleri esas alındı. Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve biyomikroskopik (Topcon SL-3G[®], Japan) muayeneleri yapılarak ön segment bulguları değerlendirildi. Goldmann applanasyon tonometresi (CSO[®], Italy) ile göz içi basınçları ölçüldü. % 1'lik Tropicamide damla ile pupiller dilatasyonun ardından 78

D lens kullanılarak biyomikroskopik indirekt oftalmoskopi ile detaylı fundus muayeneleri yapıldı. % 10'luk sodyum floresein ile FFA (Canon CF-1[®], Japan) çekilerek iskemi ve makula ödemi değerlendirilip, Spektral domain OKT (Retinaskan Advanced RS-3000; NDEK[®]) ile santral makula ve subfoveal koroid kalınlıkları belirlendi. Subfoveal koroid kalınlıkları manuel olarak ölçüldü.

Enjeksiyon Tekniği

Tüm enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. Tüm hastalara uygulanan standart enjeksiyon tekniği şöyledir: Topikal anestezi için % 0.5'lik proparakain hidroklorür (Alcaine[®], Alcon, Türkiye) damlatıldı. Göz kapakları ve çevresi % 10' luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Blefarosta yerleştirildikten sonra göz yüzeyine % 5' lik povidon- iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi. Fakik gözlerde limbustan 4.0 mm, psödo fakik gözlerde 3.5 mm geriden 0.7 mg Dekzametazon İmplant [Ozurdex[®] (Allergan, Irvine, CA, USA)], 0.05 ml Ranibizumab [Lucentis[®] (Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre)], 0.1 ml İVTA midvitreusa dik olarak girilerek enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Topikal moksifloksasin uygulandıktan sonra göz kapatıldı. Enjeksiyonlardan sonra 7 gün, topikal moksifloksasin ilk gün her saat başı, ertesi gün kontrol muayenesinden sonra günde beş kez koruyucu amaçla kullanıldı.

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Her üç grup hastada enjeksiyon öncesinde ve sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay görme keskinliği, merkezi makula kalınlığı, subfoveal koroid kalınlığı, göz içi basıncı ve lens durumu değerlerindeki değişimler incelendi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için üç bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Kruskal Wallis Testi, iki bağımlı grup arasında ise Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak uygulandı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını bulmaya yönelik post-hoc ikili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 43 hastanın 43 gözü incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması $63,42 \pm 12,90$ (min:23-maks:83) yıl olup % 65,1'i (n=28) kadın ve % 34,9'u (n=15) erkekti.

Araştırmaya dâhil edilen 43 hastanın 17'sine (% 39,5) Ranibizumab, 16'sına (% 37,2) Dekzametazon İmplant ve geriye kalan 10'una (% 23,3) İVTA enjeksiyonu yapıldı. Tüm hastalar en az bir yıl boyunca takip edildi. Çalışma gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı Tablo 1.1'de sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında enjeksiyon sayısı ve tutulan göz tarafı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,008$; $p=0,017$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın Dekzametazon İmplant ve İVTA grupları arasında olduğu görüldü. İVTA grubunda hastalara yapılan enjeksiyon sayısı Dekzametazon İmplant yapılan gruptan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1.1). Ayrıca İVTA grubunda yer alanlar içinde sol gözüne uygulama yapılanların yüzdesi diğer çalışma gruplarından anlamlı olarak yüksekti.

Diğer taraftan çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 1.1).

Tablo 1.1. Çalışma gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı

	Toplam (n=43)	Ranibizumab (n=17)	Dekzametazon İmplant (n=16)	İVTA (n=10)	P
Yaş (yıl), ort±SD (min- maks)	63,42±12,90 (23-83)	67.65±10,00 (43-83)	57,25±17,06 (23-82)	66,10±2,13 (63-70)	0,082*
Cinsiyet, n (%)					
Kadın	28 (65,1)	11 (64,7)	11 (68,8)	6 (60,0)	0,901**
Erkek	15 (34,9)	6 (35,3)	5 (31,3)	4 (40,0)	
Enjeksiyon Sayısı, ort±SD (min-maks)	2,30±0,86 (1-4)	2,35±1,00 (1-4)	1,88±0,62 ^z (1-3)	2,90±0,57 (2-4)	0,008*
Enjeksiyon Yapılan Göz, n (%)					
Sağ	21 (48,8)	11 (64,7)	9 (56,3)	1 (10,0)	0,017**
Sol	22 (51,2)	6 (35,3)	7 (43,8)	9 (90,0)	

Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; İVTA: İntravitreal Triamsinolon Asetonid; *Kruskal Wallis Testi; **Ki-Kare Testi
^zPost-hoc ikili karşılaştırmada "İVTA" grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,017)

Çalışma gruplarına göre lens muayene bulgularının dağılımı Tablo 1.2’de sunulmuştur.

Enjeksiyonların Lense Etkileri

Araştırmaya dâhil edilen hastalara yapılan göz muayenesi sonucu; Ranibizumab uygulananların % 47,1’inde enjeksiyon öncesinde katarakt saptanırken enjeksiyon sonrası tedavi sürecinde değişiklik olmadı. Ranibizumab uygulanan hastaların enjeksiyon öncesi % 23,5’i psödo fak iken diğer zaman dilimlerinde bu oranda artış saptanmadı (Tablo 1.2).

Dekzametazon İmplant uygulanan hastalara bakıldığında; enjeksiyon öncesi % 37,5’inde katarakt saptanırken enjeksiyon sonrası hastaların % 6,3’üne katarakt cerrahisi gerekti. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylarda Dekzametazon İmplant uygulananların % 25’i psödo fak iken enjeksiyon sonrası 12. ayda bu oran % 31.2’ye çıktı (Tablo 1.2).

İVTA uygulananların % 60'ında enjeksiyon öncesinde katarakt saptanırken enjeksiyon sonrası hastaların % 30'unda katarakt cerrahisi gerekti. İVTA uygulanan hastaların enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylarda % 40'ı psö dofak iken enjeksiyon sonrası 12. ayda bu oran % 70'e çıktı (Tablo 1.2).

Tablo 1.2. Çalışma gruplarına göre lens muayene bulgularının dağılımı

<i>LENS MUAYENESİ</i>	Toplam	Ranibizumab	Dekzametazon	İVTA
	(n=43)	(n=17)	İmplant (n=16)	(n=10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pre-Enjeksiyon				
Doğal	11 (25,6)	5 (29,4)	6 (37,5)	0
Katarakt	20(46,5)	8 (47,1)	6 (37,5)	6 (60,0)
Psö dofak	12 (27,9)	4 (23,5)	4 (25,0)	4 (40,0)
<i>p=0.297</i>				
1.Ay				
Doğal	10 (23,3)	5 (29,4)	6 (37,5)	0
Katarakt	22 (51,2)	8 (47,1)	6 (37,5)	6 (60,0)
Psö dofak	11 (25,6)	4 (23,5)	4 (25,0)	4 (40,0)
<i>p=0.276</i>				
3.Ay				
Doğal	11 (25,6)	5 (29,4)	6 (37,5)	0
Katarakt	21 (48,8)	8 (47,1)	6 (37,5)	6 (60,0)
Psö dofak	11 (25,6)	4 (23,5)	4 (25,0)	4 (40,0)
<i>p=0.287</i>				
6.Ay				
Doğal	11 (25,6)	5 (29,4)	6 (37,5)	0
Katarakt	20(46,5)	8 (47,1)	6 (37,5)	6 (60,0)
Psö dofak	12 (27,9)	4 (23,5)	4 (25,0)	4 (40,0)
<i>p=0.297</i>				
12.Ay				
Doğal	11 (25,6)	5 (29,4)	6 (37,5)	0
Katarakt	16 (37,2)	8 (47,1)	5 (31,2)	3 (30,0)
Psö dofak	16 (37,2)	4 (23,5)	5 (31,2)	7 (70,0)
<i>p=0.141</i>				

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; İVTA: Intravitreal Triamsinolon Asetonid

Çalışma gruplarının kendi içinde enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki görme keskinliği, göz içi basıncı, subfoveal retina ve koroid OKT kalınlıkları ölçüm değerlerinin dağılımı Tablo 1.3'te sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen tüm hastaların ölçümleri enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylarda yapıldı ve enjeksiyon sonrası ölçüm değerleri tek tek enjeksiyon öncesi ölçümü ile karşılaştırıldı.

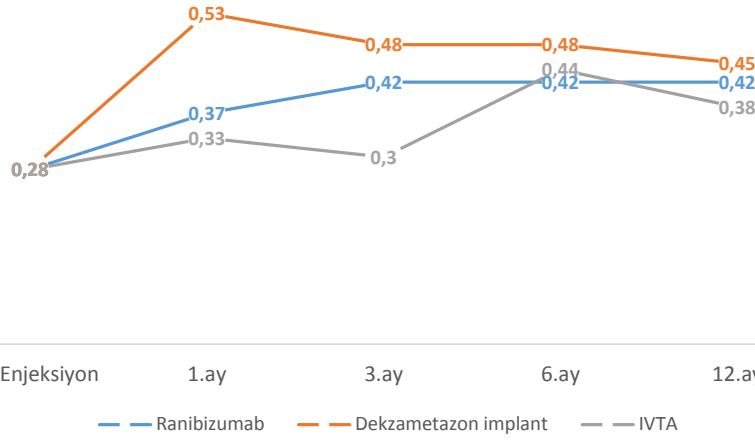
Görme Keskinliği

Ranibizumab grubunda yer alan hastaların enjeksiyon öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,038$; $p=0,007$; $p=0,018$; $p=0,026$). Ranibizumab uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1.3).

Dekzametazon İmplant uygulanan hastaların ise; enjeksiyon öncesi EİDGK değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,004$; $p=0,020$; $p=0,046$). Dekzametazon İmplant uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1.3).

İVTA uygulananların enjeksiyon öncesi EİDGK değeri ile enjeksiyon sonrası 1. ve 6. aylardaki EİDGK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,049$; $p=0,030$). İVTA uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1. ve 6. aylardaki EİDGK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan İVTA uygulananların enjeksiyon öncesi EİDGK değeri ile enjeksiyon sonrası 3. ve 12. aylardaki EİDGK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 1.3).

GÖRME KESKİNLİĞİ



Şekil 1.1. Çalışma gruplarına göre zamanla görme keskinliği değerindeki değişim

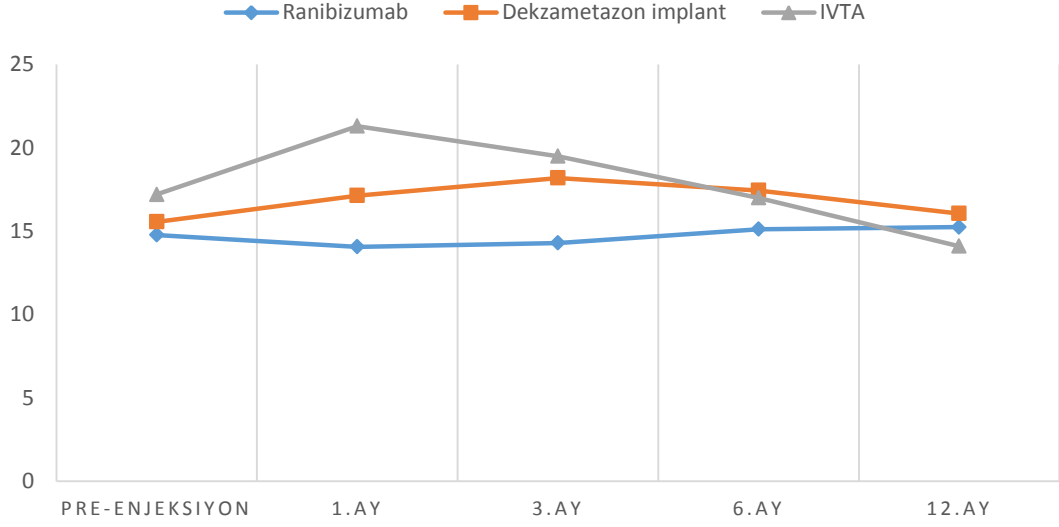
Göz İçi Basıncı

Ranibizumab uygulanan hastaların enjeksiyon öncesi GİB değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 1.3).

Dekzametazon İmplant uygulanan hastaların ise; enjeksiyon öncesi GİB değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,038$, $p=0,032$, $p=0,031$). Dekzametazon İmplant uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki GİB değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan Dekzametazon İmplant uygulananların enjeksiyon öncesi GİB değeri ile enjeksiyon sonrası 12. aydaki GİB değerleri arasında toplam 3 hastaya topikal antiglokomatöz başlandığı için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo1.3).

İVTA uygulanan hastaların enjeksiyon öncesi GİB değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 12. aylardaki GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,031$; $p=0,041$; $p=0,011$). İVTA uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1. ve 3. aylardaki GİB değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yüksek iken toplam 3 hastaya topikal antiglokomatöz başlandığı için 12.aydaki GİB değeri anlamlı olarak düşüktü (Tablo 1.3).

GÖZ İÇİ BASINCI (mmHg)



Şekil 1.2. Çalışma gruplarına göre zamanla göz içi basıncındaki değişim

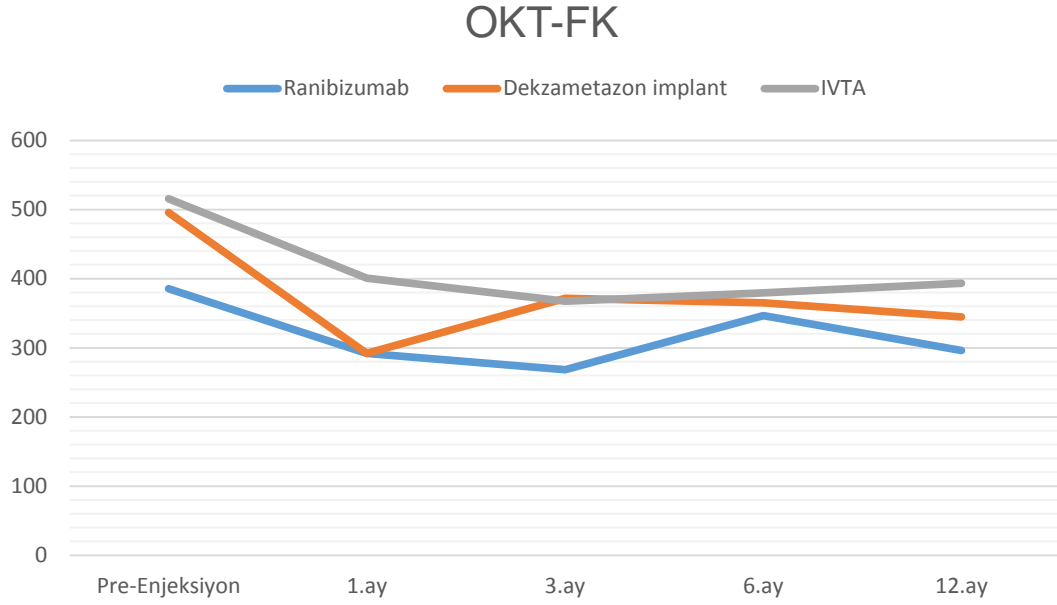
Makula Kalınlığı

Araştırmaya dâhil edilen hastalardan Ranibizumab uygulananların enjeksiyon öncesi OKT-FK değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 12. aylardaki OKT-FK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,025$; $p=0,001$; $p=0,007$). Ranibizumab uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 12. aylardaki OKT-FK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan Ranibizumab uygulananların enjeksiyon öncesi OKT-FK değeri ile enjeksiyon sonrası 6. aydaki OKT-FK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 1.3).

Dekzametazon İmplant uygulananların ise; enjeksiyon öncesi OKT-FK değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki OKT-FK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0,001$; $p=0,008$; $p=0,008$; $p=0,001$). Dekzametazon İmplant uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki OKT-FK değerleri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü (Tablo 1.3).

İVTA uygulananların enjeksiyon öncesi OKT-FK değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki OKT-FK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

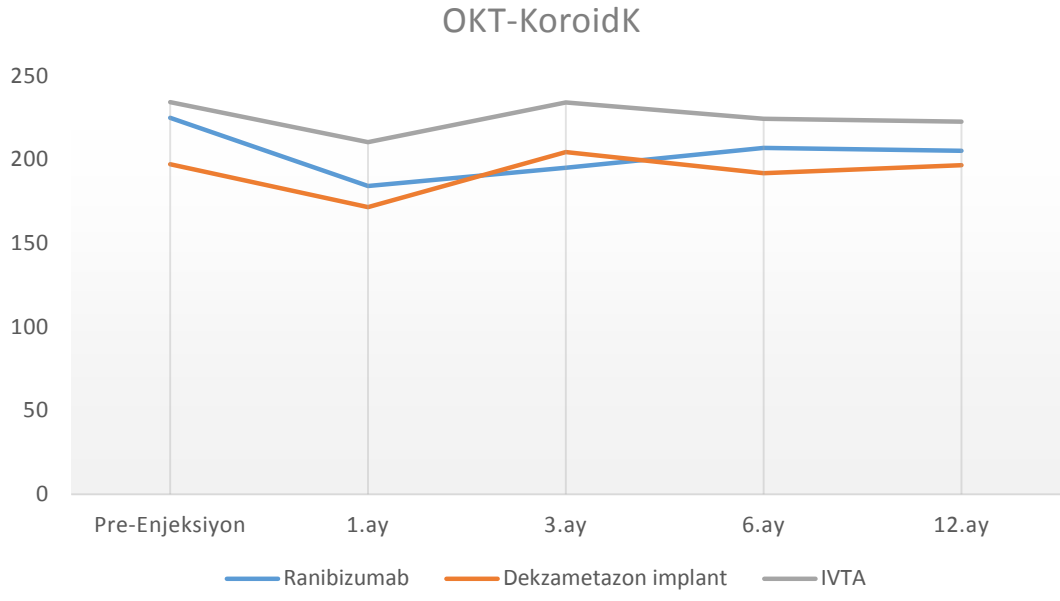
($p=0,007$; $p=0,022$; $p=0,047$; $p=0,044$). İVTA uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki OKT-FK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü (Tablo 1.3).



Şekil 1.3. Çalışma gruplarına göre zamanla OKT-FK değerindeki değişim

Koroid Kalınlığı

Hastaların OKT-KoroidK ölçümlerine bakılacak olursa; İntravitreal Ranibizumab, Dekzametazon İmplant ve Triamsinolon uygulananların kendi içinde, enjeksiyon öncesi OKT-KoroidK değeri ile enjeksiyon sonrası 1. aydaki OKT-KoroidK değeri karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,020$; $p=0,046$; $p=0,049$). İntravitreal Ranibizumab, Dekzametazon İmplant ve Triamsinolon uygulananların enjeksiyon sonrası 1. aydaki OKT-KoroidK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan intravitreal Ranibizumab, Dekzametazon İmplant ve Triamsinolon uygulananların kendi içinde, enjeksiyon öncesi OKT-KoroidK değeri ile enjeksiyon sonrası 3., 6. ve 12. aylardaki OKT-KoroidK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 1.3).



Şekil 1.4. Çalışma gruplarına göre zamanla OKT-KoroidK değerindeki değişim

Tablo 1.3. Çalışma gruplarının kendi içinde enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK, GİB, OKT-FK, OKT-KoroidKölçüm değerlerinin dağılımı

	N	Pre-Enj.	1.Ay	<i>p</i> *	3.Ay	<i>p</i> *	6.Ay	<i>p</i> *	12.Ay	<i>p</i> *	
		ort±SD	ort±SD		ort±SD		ort±SD		ort±SD		
EİDGK	Ranibizumab	17	0,28±0,25	0,37±0,33	0,038	0,42±0,27	0,007	0,42±0,29	0,018	0,42±0,30	0,026
	Dekzametazon İmplant	16	0,28±0,21	0,53±0,30	0,001	0,48±0,31	0,004	0,48±0,33	0,020	0,45±0,32	0,046
	İVTA	10	0,28±0,23	0,38±0,21	0,049	0,30±0,13	0,602	0,44±0,29	0,030	0,33±0,27	0,261
GİB	Ranibizumab	17	14,77±3,56	14,06±2,84	0,344	14,29±2,26	0,482	15,12±2,57	0,723	15,24±2,02	0,565
	Dekzametazon İmplant	16	15,56±3,69	17,13±3,86	0,038	18,19±5,47	0,032	17,44±4,18	0,031	16,06±2,96	0,531
	İVTA	10	17,20±2,04	21,30±9,27	0,031	19,50±4,88	0,042	17,00±3,46	0,752	14,10±3,64	0,011
OKT-FK	Ranibizumab	17	385,3±123,3	292,1±107,7	0,025	268,4±73,5	0,001	346,4±142,7	0,185	296,2±96,2	0,007
	Dekzametazon İmplant	16	495,6±100,4	292,2±54,9	<0,001	371,8±141,0	0,008	364,9±134,5	0,008	344,7±89,4	0,001
	İVTA	10	515,5±133,2	400,6±119,5	0,007	367,5±105,3	0,022	379,5±71,9	0,047	393,2±95,9	0,044
OKT-KoroidK	Ranibizumab	17	224,9±67,6	184,3±43,9	0,020	195,2±38,8	0,084	207,0±36,0	0,485	205,3±33,5	0,315
	Dekzametazon İmplant	16	197,2±28,6	171,6±38,4	0,046	204,4±41,6	0,756	191,8±36,0	0,352	196,6±38,4	0,170
	İVTA	10	234,3±15,1	210,5±34,6	0,049	234,2±23,2	0,893	224,4±34,3	0,213	222,6±34,6	0,102

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; GİB: Göz içi basınç; OKT-FK: Optik kohorenstomografi-Foveal kalınlık; OKT-KoroidK: Optik kohorens tomografi-Koroid kalınlığı; İVTA: İntravitreal Triamsinolon Asetonid; *Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi (Pre-Enjeksiyon ile karşılaştırma)

Çalışma gruplarına göre lazer, komplikasyon ve ek hastalık durumlarının dağılımı Tablo 1.4'te sunulmuştur.

Ek Tedavi Gereksinimi

Araştırmaya dâhil edilen toplam 43 hastanın 13'üne (% 30,2) periferik argon lazer uygulandı. Çalışma gruplarına göre dağılımına bakılacak olursa; Ranibizumab uygulananların % 17,6'sına, Dekzametazon İmplant uygulananların % 37,5'ine ve İVTA uygulananların % 40'ına lazer tedavisi uygulandı ($p>0,05$) (Tablo 1.4).

Ranibizumab uygulanan hastaların hiçbirinde tedavi gerektirecek düzeyde GİB yüksekliği meydana gelmezken Dekzametazon İmplant uygulananların % 18,8'inde, İVTA uygulananların ise % 30'unda meydana geldi.

Katarakt cerrahisi uygulanma durumuna bakılacak olursa; Dekzametazon İmplant uygulananların % 6,3'ünde, İVTA uygulananların ise % 30'unda katarakt cerrahisi uygulanırken Ranibizumab uygulananların hiçbirine uygulanmadı. Çalışma grupları arasında katarakt cerrahisi uygulanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.030$). İVTA uygulananlar içinde katarakt cerrahisi uygulananların yüzdesi diğer çalışma gruplarından anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1.4).

Ek Hastalık Sıklığı

Araştırmaya dâhil edilen 43 hastanın 28'inin (% 65,1) ek hastalığı mevcuttu. 13 (% 30,2) hastada HT varken 4 (% 9,3) hastada DM, 11 (% 25,6) hastada DM+HT mevcuttu. Çalışma grupları arasında herhangi bir ek hastalık bulunma durumu, ek hastalıklardan DM, HT ve DM+HT bulunma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 1.4).

Tablo 1.4. Çalışma gruplarına göre lazer, komplikasyon ve ek hastalık durumlarının dağılımı

	Toplam (n=43)	Ranibizumab (n=17)	Dekzametazon İmplant (n=16)	İVTA (n=10)	p*
Lazer, n (%)	13 (30,2)	3 (17,6)	6 (37,5)	4 (40,0)	0,345
Komplikasyon, n (%)					
GİB artışı	6 (14,0)	0	3 (18,8)	3 (30,0)	0,074
Katarakt cerrahisi	4 (9,3)	0	1 (6,3)	3 (30,0)	0,030
Ek Hastalık, n (%)	28 (65,1)	11 (64,7)	11 (68,8)	6 (60,0)	0,901
DM	4 (9,3)	1 (5,9)	3 (18,8)	0	0,228
HT	13 (30,2)	5 (29,4)	5 (31,3)	3 (30,0)	0,993
DM+HT	11 (25,6)	5 (29,4)	3 (18,8)	3 (30,0)	0,731

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Ki-Kare Testi; GİB: Göz içi basıncı; İVTA: İntravitreal Triamsinolon Asetonid; DM: Diabetes Mellitus; HT: Hipertansiyon

Komplikasyon

Olgularımızın hiç birinde postoperatif komplikasyon gelişmemiştir.

5. TARTIŞMA

Retina ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra 2. sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır. RVDT’de görme kaybının en önemli nedeni makula ödemidir. Retina kan dolaşımının bozulması ve kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu plazma eksüdasyonuna bağlı makula ödemi gelişmektedir. Üç ay içinde gelişebilecek geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarını önlemek amacıyla makula ödemi erken dönemde tedavi edilmelidir (62). Retina ven tıkanıklığında oluşan makula ödemi tedavisinde ilk kullanılacak ajan net olarak belirlenememiştir. Günümüzde intravitreal enjeksiyon tedavisi olarak Triamsinolon Asetonid (İVTA), AntiVEGF preparatları ve Deksametazon İmplant kullanılmaktadır.

Retina hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artmasına ve neovaskülarizasyonun gelişimine neden olan en önemli faktör VEGF'tir. VEGF'in aynı zamanda makrofajlar ve monositler için kemoatraktan olduğu bilinmektedir. Bu hücreler proenflamatuar moleküller oluşturarak vasküler geçirgenliğin artmasında ilave bir rol oynamaktadırlar (63). Günümüzde retina vasküler hastalıklarında VEGF antagonistleri olan Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept kullanılmaktadır. İnflamatuar etkinliklerin azaltılması yolu ile makuler ödemin gelişimi ya da artması engellenebilir. Bu konuda eskiden beri bilinen en etkili antienflamatuarlar steroidlerdir. Triamsinolon Asetonid uzun etkili kortikosteroid olup araşidonik asit yolunun inhibisyonu özelliği ile makula ödemi gerilemesinde kullanılmaktadır. Bu etki ile vasküler büyüme faktörü sentezini azaltmaktadırlar. Hücreler arası adezyon molekülleri sentezini ve retina pigment epiteli bariyer fonksiyonunu düzenleyerek ödemin gerilemesine katkı sağlamaktadır (64,65). Literatürde intravitreal enjeksiyon sonucu göz içi basınç artışı, katarakt oluşumu, endoftalmi, psödoendoftalmi, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi bildirilmiştir. Göz içi basıncı yükselen olgularda bu artış genellikle geçici olmakla beraber medikasyon ile kontrol altına alınabileceği söylenilmiştir (66,67). İntravitreal Triamsinolon Asetonid enjeksiyonlarının yan etki ve komplikasyonlarının riskini azaltmak için yavaş salınımlı İntravitreal Deksametazon İmplantı geliştirilmiştir.

RVDT'ye bağlı gelişen makula ödeminde (MÖ) intravitreal steroidlerin etkili olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. SCORE alışmasında RVDT'ye bağlı MÖ ve $GK \leq 20/40$ olan 411 hastaya tedavide 1 mg İVTA, 4 mg İVTA yapılmıştır. 12 ay sonunda 1mg İVTA, 4 mg İVTA yapılan hastalarda 15 ve daha fazla harf kazanımı sırasıyla % 26, % 27, santral makula kalınlığındaki azalma sırasıyla 354 μm , 274 μm bulunmuştur (68). 3 yıl sonra 128 hastada ortalama harf artışı 1 mg İVTA grubunda 4.4, 4 mg İVTA grubunda 8 olarak bulunmuştur. İVTA enjeksiyonlarında görölen komplikasyonlar doz bağımlı olarak başlıca katarakt gelişimi ve GİB artışı, retina dekolmanı ve endoftalmi olarak rapor edilmiştir.

RVT'ye bağlı gelişen makula ödeminde İntavitreal Deksetazon İmplant etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı GENEVA çalışmasında 0.7 mg İntavitreal Deksetazon İmplant, 0.35 mg İntavitreal Deksetazon İmplant ve sham grubu karşılaştırılmıştır (69). Görme keskinliğinde 15 ve daha fazla harf kazanımı 30. gün ile 90. günler arasında en fazla saptanmış (sırasıyla %30, %26, %13, $p < 0.001$), ancak bu fark 180. günde kontrolden farklı bulunmamıştır. Benzer durum OKT'de santral makula kalınlığında görölmüştür. Santral makula kalınlığındaki değişimin ortalaması 90. günde sırasıyla 208 μm , 177 μm , 85 μm bulunurken, 180. günde gruplar arasında fark bulunmamıştır. Komplikasyonlar açısından bakıldığında İntavitreal Deksetazon İmplant yapılan grupta pek çok hastada GİB yükselmiş ancak topikal tedavi ile kontrol altına alınmıştır. Sadece 5 hastada cerrahi girişim gerekmiştir. Katarakt gelişimi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Ranibizumabın VDT'ye bağlı MÖ tedavisinde etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla prospektif, çok merkezli, randomize kontrollü The Branch Retinal Vein Occlusion (BRAVO) faz 3 çalışması düzenlenmiştir (70). Hastalar sham, 0.3 mg Ranibizumab, 0.5 mg Ranibizumab olarak 3 gruba ayrılmıştır. İlk 6 ay aylık toplam 6 enjeksiyon yapılmıştır. 6 ay sonunda 0.3 mg Ranibizumab grubunda ortalama harf kazanımı 16.6, 0.5 mg Ranibizumab grubunda 18.3 iken sham grubunda 7.3 olarak tespit edilmiştir. Görme keskinliğinde 15 harften daha fazla iyileşme olan hastaların oranı sırasıyla % 55.2, % 61.1 ve % 28.8 ve ortalama santral makula kalınlığındaki düzelme ise sırasıyla 337.3 μm , 345.2 μm ve 157.7 μm olarak bildirilmiştir. Gecikmiş Ranibizumab uygulamalarının etkinliğini değerlendirmek amacıyla 6. aydan sonra sham grubuna PRN 0.5 mg Ranibizumab yapılmıştır. Bir yıl

sonunda 15 ya da daha fazla kazanımı sham grubunda hastaların % 50'sinde, 0.3 mg Ranibizumab grubunda % 68'inde, 0.5 mg Ranibizumab grubunda ise % 71'inde gerçekleşmiştir. Bu çalışmada oküler komplikasyon olarak 1 gözde retinal yırtık ve dekolman, 1 gözde endoftalmi gelişmiştir. Sistemik yan etkiler açısından bakıldığında ise 2 hastada felç, 1 hastada miyokard infarktüsü gelişmiştir.

Çalışmamızda Ranibizumab grubunda yer alan hastaların enjeksiyon öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,038$; $p=0,007$; $p=0,018$; $p=0,026$). Ranibizumab uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yüksekti. Enjeksiyon öncesi ortalama EİDGK $0,28\pm0,25$ iken enjeksiyon sonrası 1. ayda $0,37\pm0,33$, 3. ayda $0,42\pm0,27$, 6. ayda $0,42\pm0,29$ ve 12. ayda $0,42\pm0,30$ idi. Campochiaro ve ark.'nın yaptığı çalışmada RVDT için her grupta 20 hastanın olduğu gruplara aylık üç doz 0.3 ve 0.5 mg Ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. 6 aylık izlem sonucunda retina ven dal tıkanıklığı için 0.3 mg Ranibizumab uygulanan hastalarda ortalama 10 harf, 0.5 mg verilenlerde ise 18 harf artış olmuştur. Her iki gruptaki görme keskinliğindeki artış anlamlı düzeyde olmuştur (71). Brynskov ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olan 57 hastaya Ranibizumab tedavisi uygulanmış ve 1 yıllık izlem sonucunda ortalama 11.6 ($p<0.0001$) harf artışı olmuştur (72). Puche ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise RVDT olan 19 hastaya Ranibizumab tedavisi uygulanmış ve ortalama 7 aylık sürede izlenmiştir. Enjeksiyon sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde ortalama 9 harflik bir artış görülmüştür ($p<0.01$) (73). Kim ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olan 29 hastaya 3 ay aylık daha sonra görme keskinliği ve OKT bulgularına göre gerektikçe tekrarlanan Ranibizumab tedavisi uygulanmış ve ortalama 12 ay izlenmiştir. İzlem sonucunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği logmara göre 0.19 ± 0.18 olup başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine göre anlamlı olarak artmıştır (0.76 ± 0.37 ; $p=0.001$) (74). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 1, 3, 6. ve 12. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği başlangıca göre anlamlı olarak artmıştır.

Çalışmamızda Dekzametazon İmplant uygulanan hastaların ise; enjeksiyon öncesi EİDGK değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK değerleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,004$; $p=0,020$; $p=0,046$). Dekzametazon İmplant uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yüksekti. Enjeksiyon öncesi ortalama EİDGK $0,28\pm0,21$ iken enjeksiyon sonrası 1. ayda $0,53\pm0,30$, 3. ayda $0,48\pm0,31$, 6. ayda $0,48\pm0,33$ ve 12. ayda $0,45\pm0,32$ idi. Özelce ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olan 23 olguya Dekzametazon İmplant uygulandı ve 6 aylık izlem boyunca enjeksiyon sonrası tüm kontrollerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) enjeksiyon öncesine göre daha iyiydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (75). Haller ve ark.'nın yaptığı 291 olguluk çalışmada EİDGK en az 15 harf ve üzeri artış gösteren RVDT'li olguların oranı 2. ayda % 30'a ulaşmış olup; 3. ayda % 24 ve 6. ayda % 23 bulunmuştur. 3. ve 6. aylar arası takip yapılmaması ve dolayısıyla bu 3 aylık sürede ek enjeksiyon yapılmamasına rağmen, enjeksiyon sonrası 6. ayda EİDGK'de başlangıca göre anlamlı artış görülmüştür (69). Moisseiev ve ark.'nın çalışmasında Dekzametazon İmplant uygulanan hastalar ortalama 50.5 ay izlenmiştir ve RVDT olan hastaların ortalama görme keskinliğinde anlamlı artış görülmüştür (76). Bezatis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olan 54 olgu Ozurdex implant sonrası 6 ay izlenmiştir. Başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeline göre ortalama 0.25 iken, 1. ayda 0.40, 2. ayda 0.50, 3. ayda 0.40, 4. ayda 0.32, 5. ayda 0.40 ve 6. ayda 0.35 olarak ölçülmüştür. Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği her visitte başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı daha iyi bulunmuştur ($p<0.05$) (77). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 1, 3, 6. ve 12. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği başlangıca göre anlamlı olarak arttı.

Çalışmamızda İVTA uygulanan hastaların ise; enjeksiyon öncesi EİDGK değeri ile enjeksiyon sonrası 1. ve 6. aylardaki EİDGK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,049$; $p=0,030$). İVTA uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1. ve 6. aylardaki EİDGK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan İVTA uygulananların enjeksiyon öncesi EİDGK değeri ile enjeksiyon sonrası 3. ve 12. aylardaki EİDGK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Enjeksiyon öncesi ortalama EİDGK $0,28\pm0,23$ iken enjeksiyon sonrası 1. ayda $0,38\pm0,21$, 3. ayda $0,30\pm0,13$, 6. ayda $0,44\pm0,30$ ve 12. ayda $0,33\pm0,27$ idi. Kwon ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olan olgular 12 ay boyunca izlenmiş ve enjeksiyon sonrası 1. ayda görme keskinliğinde anlamlı artış

izlenirken 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (78). Chen ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada foveal iskemisi ve RVDT'ye bağlı makula ödemi olan 18 hasta 12 ay boyunca izlenmiştir. İVTA enjeksiyonu sonrası 1. aydaki ortalama görme keskinliği başlangıca göre anlamlı olarak artmışken 3, 6, 12. aylarda anlamlı fark izlenmemiştir (79). Karaçorlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olan 28 olgunun 10'una İVTA uygulanmış 18'ine herhangi bir tedavi uygulanmadan takip edilmiştir ve 1. ayın sonunda İVTA uygulanan grupta görme keskinliğinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı tespit edilmiştir (80). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak İVTA enjeksiyonu sonrası görme keskinliği 1. ayda anlamlı olarak arttı. Ancak 3. ve 12. aylarda anlamlı fark yoktu. Ayrıca çalışmamızda 6. ayda da görme keskinliğinde anlamlı artış bulundu. Buna neden olarak; İVTA'nın vitreustaki etki süresinin maksimum 3 ay olup tekrarlayan enjeksiyonlar uygulamamız ve ayrıca makula iskemisinin geliştiği düşünülebilir.

Araştırmaya dâhil edilen hastalardan Ranibizumab uygulananların enjeksiyon öncesi OKT-FK değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 12. aylardaki OKT-FK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,025$; $p=0,001$; $p=0,007$). Ranibizumab uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 12. aylardaki OKT-FK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan Ranibizumab uygulananların enjeksiyon sonrası 6. aydaki OKT-FK değeri enjeksiyon öncesi OKT-FK değerine göre düşüktü; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Enjeksiyon öncesi OKT-FK değeri $385,3\pm 123,3$ iken enjeksiyon sonrası 1. ayda $292,1\pm 107,7$, 3. ayda $268,4\pm 73,5$, 6. ayda $346,4\pm 142,7$ ve 12. ayda $296,2\pm 96,2$ idi. Demirel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olan 28 olgu 12 ay süreyle izlenmiştir. Ranibizumab tedavisi öncesi ortalama OKT-FK değeri $614,6\pm 246,6$ μm iken son kontrol $250\pm 171,6$ μm idi. OKT-FK azalması 3.ay kontrolü hariç diğer tüm kontrollerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$) (81). Pece ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 8 RVDT olan olguya Ranibizumab uygulanmış ve 12 aylık izlem sonucunda başlangıç OKT-FK 553 μm iken sonuç OKT-FK 275 μm ($p<0,0001$) bulunmuştur (82). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak enjeksiyon ile OKT-FK değerlerinde azalma bulunmuştur.

Çalışmamızda Dekzametazon İmplant uygulananlarda, enjeksiyon öncesi OKT-FK değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki OKT-FK değerleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0,001$; $p=0,008$; $p=0,008$; $p=0,001$). Dekzametazon İmplant uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki OKT-FK değerleri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü. Enjeksiyon öncesi OKT-FK değeri $495,6\pm100,4$ iken enjeksiyon sonrası 1. ayda $292,2\pm54,9$, 3. ayda $371,8\pm141,0$, 6. ayda $364,9\pm134,5$ ve 12. ayda $344,7\pm89,4$ idi. Özelce ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olgularında OKT-FK enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ayda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ince bulundu ($p<0.05$) (75). Bezatis ve ark.'nın yaptığı 54 olguluk bir çalışmada başlangıç OKT-FK $559 \pm 209 \mu\text{m}$ iken 1. ayda $335 \pm 148 \mu\text{m}$, 2. ayda $316 \pm 137 \mu\text{m}$, 3. ayda $369 \pm 126 \mu\text{m}$, 4. ayda $407 \pm 161 \mu\text{m}$, 5. ayda $399 \pm 191 \mu\text{m}$ ve 6. ayda $419 \pm 196 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Ortalama OKT-FK Dekzametazon İmplant uygulaması sonrası her visitte anlamlı olarak düşük bulunmuştur (77). Coscas ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 70 RVDT olgusuna Dekzametazon İmplant uygulaması yapılmış ve 6 aylık izlem sonucunda ortalama OKT-FK değerinde % 42.3 azalma izlenmiştir. Başlangıç OKT-FK değeri $507.5 \pm 158.0 \mu\text{m}$ iken 6 ayın sonundaki değişim $-214.6 \mu\text{m}$ ($p<0.002$) bulunmuştur (83). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Dekzametazon İmplant uygulaması sonrası her kontrolde ortalama OKT-FK değeri anlamlı düşük bulundu.

Çalışmamızda İVTA uygulananların enjeksiyon öncesi OKT-FK değeri ile enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki OKT-FK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,007$; $p=0,022$; $p=0,047$; $p=0,044$). İVTA uygulanan hastaların enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki OKT-FK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü. Enjeksiyon öncesi OKT-FK değeri $515,5\pm133,2$ iken enjeksiyon sonrası 1. ayda $400,6\pm119,5$, 3. ayda $367,5\pm105,3$, 6. ayda $379,5\pm71,9$ ve 12. ayda $393,2\pm95,9$ idi. Kwon ve ark.'nın yaptığı çalışmada RVDT olan olgular 12 ay boyunca izlenmiş ve enjeksiyon sonrası 1. ayda OKT-FK de anlamlı azalma izlenirken 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (78). Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise İVTA uygulanan 25 olguda başlangıç ortalama OKT-FK $450\pm92 \mu\text{m}$ iken 1. ay $303\pm93 \mu\text{m}$, 2. ay $293\pm78 \mu\text{m}$, 3. ay $340\pm90 \mu\text{m}$ ve 6. ay $343\pm90 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Enjeksiyon sonrası 1. ve 2. aylarda OKT-FK değerinde anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0.05$) (79).

Bizim çalışmamızda başlangıç ortalama OKT-FK değeri daha yüksek olan olgularda İVTA tercih edildiği görülmüştür; buna rağmen her kontrolde OKT-FK değeri başlangıca göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur; buna neden olarak tekrarlayan enjeksiyonlar düşünülebilir. Ayrıca İVTA uyguladığımız hastalarda her kontrolde OKT-FK azalmasına rağmen EİDGK her kontrolde orantılı olarak artmamıştır. Bunun makula iskemisine bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda, hastaların subfoveal OKT-KoroidK ölçümlerine de bakılmıştır. Buna göre; Ranibizumab, Dekzametazon İmplant ve İVTA uygulananların kendi içinde, enjeksiyon öncesi OKT-KoroidK değeri ile enjeksiyon sonrası 1. aydaki OKT-KoroidK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,020$; $p=0,046$; $p=0,049$). Ranibizumab, Dekzametazon İmplant ve İVTA uygulananların enjeksiyon sonrası 1. aydaki OKT-KoroidK değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan Ranibizumab, Dekzametazon İmplant ve İVTA uygulananların kendi içinde, enjeksiyon öncesi OKT-KoroidK değeri ile enjeksiyon sonrası 3., 6. ve 12. aylardaki OKT-KoroidK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Koroid insan vücudundaki en çok vaskülarizasyona sahip dokulardan biri olup dış retinanın oksijenizasyon ve beslenmesinde, retinanın ısı regülasyonunda, retinanın pozisyonel durumunda ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında önemli görevler üstlenir (84). Koroid hipermetroplarda daha kalın, miyoplarda daha ince bulunmuştur (84,85). Santral seröz koryoretinopatinin (SSKR) daha kalın koroid ile yaşa bağlı makula dejeneresansının (YBMD) ise daha ince koroid ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (86-89). Yumuşak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve demir eksikliği anemisi olan grupta istatistiksel anlamlı olarak subfoveal koroid kalınlığı düşük bulunmuştur ($p=0.042$) (90). Yumuşak ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada obez ve normal kilolu iki grup karşılaştırılmış ve obez olan grupta subfoveal koroidal kalınlığın istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (91). Çoban-Karataş ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olan 25 erkek ve 17 kadın hasta ve sağlam olan diğer gözleri çalışmaya alınmış, RVDT olan gözlerde anlamlı olarak ortalama koroid kalınlığının artmış olduğu görülmüştür ($p=0.041$). Ranibizumab enjeksiyonu sonrası ise ortalama koroid kalınlığında anlamlı olarak azalma izlenmiştir (92). Arifoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 39 RVDT olan ve 35 sağlıklı kişiden oluşan iki grup alınmış ve

RVDT olan grupta subfoveal koroid kalınlığı 39 hastanın diğer sağlıklı gözünde ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.009$ ve $p=0.044$). Dekzametazon İmplant uygulaması sonrası 1. ayda ise subfoveal koroid kalınlığında anlamlı oranda azalma izlenmiştir ($p=0.004$) (93). Okamoto ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olan 32 hasta alınmış ve Ranibizumab enjeksiyonu sonrası 2 ay izlenmiştir. Başlangıç subfoveal koroid kalınlığı diğer gözlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşken ($p<0.01$); Ranibizumab enjeksiyonu sonrası subfoveal kalınlıkta anlamlı azalma izlenmiştir ($p=0.03$) (94). Yumuşak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise RVT ve makula ödemi olan Dekzametazon İmplant, Ranibizumab ve İVTA uygulanan 35 hastanın 35 gözü çalışmaya alınmış ve üç grupta da enjeksiyon sonrası koroid kalınlığında anlamlı azalma izlenmiştir ($p<0.05$) (95). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her üç grupta da enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. aydaki subfoveal koroid kalınlığı anlamlı olarak azalmış olarak bulundu. Subfoveal koroid kalınlıklarının enjeksiyon sonrası ilk ay azalıp daha sonra tekrar artması hastalığın kronisite gösterdiğini düşündürülebilir; ancak bu konuda daha çok çalışma yapılması ve etyopatogenezinin araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda katarakt cerrahisi uygulanma durumuna bakılacak olursa; Dekzametazon İmplant uygulananların birinde (% 6,3), İVTA uygulananların ise üçünde (% 30) katarakt cerrahisi uygulanırken Ranibizumab uygulananların hiçbirine uygulanmadığı görülmüştür. Özelce ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 38 hastaya RVT'ye bağlı makula ödemi için Dekzametazon İmplant uygulanmış ve fakik hastalardan sadece bir tanesine katarakt cerrahisi uygulanmıştır (% 3) (75). Haller ve ark.'nın çalışmasında 0.7 mg intravitreal Dekzametazon İmplant uygulanan grupta olguların % 7.3'ünde katarakt gelişmiş fakat 423 olgudan sadece 1'ine katarakt cerrahisi yapılmıştır (69). Benzer şekilde Dekzametazon İmplant'a bağlı katarakt gelişimini değerlendirmek için herhangi bir ölçek ya da sınıflama kullanılmayan bir çalışmada katarakt gelişen olguların oranı % 3,9 olarak bildirilirken (83), diğer bir çalışmada 33 olgunun 2'sinde katarakt geliştiği görülmüştür (96). Mayer ve ark.'nın çalışmalarında Dekzametazon İmplant uygulanan hastalarda Lens Opacities Classification System III (LOCS III) kullanmış ve RVDT olgularının % 50'sinde LOCS III skorunu 2.0 bulunmuştur (97). Alkın ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada farklı göz patolojileri nedeniyle intravitreal enjeksiyon uygulanan 352 olgunun 402

gözü geriye dönük olarak incelenmiş, 335 İVTA enjeksiyonu 260 göze, 418 anti-VEGF enjeksiyonu 142 göze uygulanmıştır. İVTA grubunda 66 (% 25.3) gözde; anti-VEGF grubunda ise 1 (% 0.7) gözde katarakta ilerleme veya yeni katarakt oluşumu görülmüştür (98). Yumuşak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise RVDT olan 32 hasta çalışmaya alınmış, 11 hastaya Dekzametazon İmplant, 11 hastaya Ranibizumab ve 10 hastaya İVTA uygulanmıştır. İVTA uygulanan grupta 2 kişide (% 20) katarakt gelişmiştir (99). Sönmez ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada farklı endikasyonlarla 111 hastaya İVTA uygulanmış ve 9 kişide (% 16.3) katarakt cerrahisi gerekmiştir (100).

Çalışmamızda Ranibizumab uygulanan hastaların hiçbirinde tedavi gerektirecek düzeyde GİB yüksekliği meydana gelmezken Dekzametazon İmplant uygulananların üçünde (% 18.8), İVTA uygulananların ise üçünde (% 30) meydana geldi. Özelce ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVT'ye bağlı makula ödemi olan 38 hastaya Dekzametazon İmplant uygulanmış ve 9 hastada (% 23.6) antiglokomatöz tedavi gerekmiştir (75). Alkın ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 260 kişiye İVTA 142 kişiye anti-VEGF uygulanmış, İVTA uygulanan kişilerin 31'inde (% 11.9) 1. haftada anlamlı GİB yükselmesi görülmüş, bunların 18'inde (% 7) takip dönemi boyunca GİB yüksekliği devam etmiş ve bir olgu dışındaki tümü antiglokomatöz ilaç tedavisi ile kontrol altında tutulmuştur. Anti-VEGF grubunda ise sadece 1. haftada 1 hastada GİB yükselmiş ve antiglokomatöz ilaç tedavisi ile bir ayda normale dönmüştür (98). Yumuşak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT olan 11 hastaya Dekzametazon İmplant, 11 hastaya Ranibizumab ve 10 hastaya İVTA uygulanmıştır ve İVTA uygulanan grupta 6 hastada (% 60) antiglokoma ilaç tedavisi gerekmiştir (99). Yıldırım ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 10 hastanın 11 gözüne Dekzametazon İmplant uygulanmış ve başlangıç ortalama GİB ile enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aydaki GİB değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (101). Bulut ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVT olan 31 hasta çalışmaya alınmış ve enjeksiyon sonrası 5 hastada GİB'i düşürmek için topikal antiglokomatöz ilaç gerekmiştir (102). Kaldırım ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVDT'ye bağlı makula ödemi olan 22 hastaya Ranibizumab, 20 hastaya Dekzametazon İmplant, 20 hastaya Aflibercept yapılmış ve 6 ay süreyle izlemiştir. Dekzametazon İmplant yapılan grupta 3. ve 6. aylarda anlamlı GİB yüksekliği görülmüştür (103). Kim ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RVT olan 95 hastaya tekrarlayan anti-VEGF uygulamaları yapılmış ve 7 hastada (%

7.4) GİB yüksekliği görülmüştür (104). Bizim çalışmamızda da Dekzametazon İmplant uyguladığımız hastaların % 18.8'inde 1., 3. ve 6. aylarda; İVTA uyguladığımız hastaların % 30'unda 1. ve 3. aylarda GİB anlamlı olarak yükseldi ve topikal antiglokomatöz ilaç tedavisi ile kontrol altına alındı. Ayrıca İVTA uygulanan grupta 12. ayda GİB düzeyinde görülen azalmanın uygulanan topikal antiglokomatöz tedaviye bağlı olduğu düşünöldü. Hiçbir hastamızda glokom için lazer veya cerrahi gereksinimi olmadı.

Çalışmamızda her üç grupta da enjeksiyon ile görme keskinliğinde artış, OKT-FK değerlerinde azalma izlendi. Ranibizumab uygulanan grupta katarakt cerrahisi gereksinimi olmazken; İVTA uygulanan grupta 3 hastada, Dekzametazon İmplant uygulanan grupta 1 hastada katarakt cerrahisi gerekti. Ranibizumab uygulanan grupta hiçbir hastada GİB artışı meydana gelmezken; İVTA uygulanan grupta 3 hastada ve Dekzametazon İmplant uygulanan grupta 3 hastada GİB artışı meydana geldi. Tüm hastalarda GİB topikal antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alındı. Bu nedenle retina ven dal tıkanıklığına bağlı gelişen makula ödemi tedavisinde bu üç ajanın da etkili olduğu söylenebilir. Hastaların ilaç seçiminde yan etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamıza göre üç ajan arasında en güvenilir olanın Ranibizumab enjeksiyonu olduğu söylenebilir.

SONUÇ

Bu çalışmayı yaparken amacımız RVDT'ye bağlı gelişen makula ödeminde kullanılan İntravitreal Triamsinolon Asetonid, Ranibizumab ve Dekzametazon İmplant uygulamalarının uzun dönemde (en az bir yıllık) etkililik ve güvenilirliğini araştırmaktı. Bu amaçla kliniğimizde takip edilen 43 hastanın dosyalarını geriye yönelik olarak taradık ve enjeksiyonu takip eden 1., 3., 6. ve 12. aylardaki EİDGK, GİB, OKT-FK, OKT-KoroidK değerleri ile hastaların katarakt cerrahisi geçirme durumlarını inceledik. Buna göre her üç enjeksiyon ile de EİDGK'de artış olduğu ve OKT-FK değerlerinde düşüş olduğunu gördük. Ranibizumab uygulanan grupta GİB artışı ve katarakt cerrahisi gerekmediğini; ancak İVTA ve Dekzametazon İmplant uygulanan grupta katarakta ilerleme ve GİB artışı meydana gelebildiği; GİB artışının topikal medikal tedavi ile kontrol altına alındığını gördük. Ayrıca OKT-KoroidK değerlerinin her üç grupta da ilk ay azaldığını daha sonra tekrar arttığını gördük. Bu, bize hastalığın kronikleşme gösterdiğini düşündürdü.

Çalışma gruplarımızdaki hasta sayılarımızın az olması ve çalışmamızın retrospektif olması en önemli kısıtlılıklarımızdandı. Ayrıca hastaların daha uzun dönemde takip edilmesi de sonuçların güvenilirliğini arttıracaktır.

Çalışmamıza göre RVDT'ye bağlı makula ödeminde her üç ajan da etkilidir ve en güvenilir tedavi Ranibizumab uygulaması iledir. Ancak daha çok sayıda hasta içeren daha uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010; 117(6):1094–101.
2. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)*. 2011 Aug; 25(8):981–8.
3. Duker JS. Retina and vitreous. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2013, s. 526-534.
4. Özmen MC, Özdek Ş. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı gelişen maküla ödeminde güncel tedavi yöntemleri. *Ret-Vit*. 2008;16(1):1-8.
5. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*, Klinik Oftalmoloji: Sistematik Yaklaşım, 7. bs. Çeviren: Akova YA, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara; 2013, s. 551-555.
6. Yau JWY, Lee P, Wong TY, Best Y, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Internal Medicine J*. 2008; 38(12):904-10.
7. Campochiaro PA, Heier JS, Gray S, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of phase III study. *Ophthalmology*. 2010; 117(6): 1102-12.
8. Mc Donnell JM. Ocular Embryology and Anatomy. In Ryan SJ, editor. *Retina*. 1st ed. St Louis, Mo: CV Mosby. 1989:5-16.
9. Ogden TE. Topography of the retina. In Ryan SJ editor. *Retina*. 1st ed. St Louis, Mo: CV Mosby. 1989:32-6.
10. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(3):271-82.
11. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*. 1993; 100(3): 423-8.

12. Staurengi G, Lonati C, Aschero M, Orzalesi N. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(2): 211-3.
13. Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, Farber M. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am J Ophthalmol* 1992; 113(6): 664-8.
14. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, Annesley WH. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980; 87(2): 91-8.
15. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch and central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1989; 21(4): 153-5,157.
16. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1999; 106(11): 2054-62.
17. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathological study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100(7): 1132-40.
18. Bandello F, Tavola A, Pierro L, Modorati G, Azzolini C, Brancato R. Axial length and refraction in retinal vein occlusions. *Ophthalmologica.* 1998; 212(2): 133-5.
19. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, et al. Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 1983; 67(3): 137-42.
20. McGrath MA, Wechsler F, Hunyor AB, Penny R. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med.* 1978; 138(2): 216-20.
21. Janssen MCH, de Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie S. Retinal vein occlusion: A form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost.* 2005; 93(6): 1021-6.
22. Özdek S, Yülek F, Gurelik G, Aydın B, Hasanreisoglu B. Simultaneous central retinal vein and retinal artery branch occlusions in two patients with homocystinemia. *Eye(Lond).* 2004; 18(9): 942-5.
23. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 244(3): 309-15.

24. Rehak J, Rehak M: Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis and treatment modalities. *Curr Eye Res.* 2008; 33(2): 111-31.
25. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors of branch retinal vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993; 116(3): 286-96.
26. Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* .1997; 81(8): 698-704.
27. Fegan CD. Central retinal vein occlusion and thrombophilia. *Eye(Lond)*. 2002; 16(1): 98-106.
28. Ateş O. The deficiencies of protein C, protein S and antitrombin III in patients with retinal vein occlusion: a Turkish sample. *Clin Lab Haematol* 2006; 28(6): 391-2.
29. Brodsky MC. Congenital optic disc anomalies. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company, 1998; 1255-1258.
30. Agarwal S, Shanmugam MP, Gopal L, Krishnakumar S, Biswas J. Necrotic melanocytoma of optic disk with central vascular obstruction. *Retina* 2005; 25(3): 364-7.
31. Phillips S, Fekrat S, Finkelstein D. Branch retinal vein occlusion. In: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, eds. *Retina (4th Edition)*, vol II. Mosby 2005; 5: 1349-1354.
32. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.
33. Fujimoto JG, Hee MR, Duang D, et al. Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, (eds). *Optical coherence tomography of ocular diseases*. 2nd ed. Thorofare, NJ: Slack Inc; 2004: 3-20.
34. Lerche RC, Schaudig U, Scholz F, Walter A, Richard G. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion-imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalm Surg Lasers* 2001; 32(4): 272-80.
35. Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK Jr, Gross NE. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2003; 23(3): 343-7.
36. Cousins SW, Flynn HW, Clarkson JG. Macroaneurysms associated with retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1990; 109(5): 567-70.

37. Gutman FA, Zegera H. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins. *Surv Ophthalmol.* 1984; 28 Suppl: 462-70.
38. Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233811: 721-6.
39. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104(1): 34-41.
40. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. A randomized, doublemasked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118(4): 421-9.
41. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2007; 114(5): 835-54.
42. Maár N, Luksch A, Graebe A, et al. Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2004 ;122(7): 987-91.
43. Lip PL, Belgore F, Blann AD, Hope-Ross MW, Gibson JM, Lip GY. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(8): 2115-9.
44. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43(3): 821-9.
45. Demirçelik G, Önen M, Yazar Z, Evren Ö, Uçgun Nİ. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ilişkili göze ait ve sistemik komplikasyonlar. *Ret-Vit.* 2009; 17:269-72.
46. Özkiriş A, Erkiliç K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol.* 2005;40(1):63-8.
47. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond).* 2005; 19(1): 65-71.
48. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(3): 336-40.

49. Ozdek S, Deren YT, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Posterior subtenon triamcinolone, intravitreal triamcinolone and grid laser photocoagulation for the treatment of macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res.* 2008; 40(1): 26-31.
50. Dvorak HF, Nagy JA, Feng D, Brown LF, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999; 237: 97-132.
51. Cherrington JM, Strawn LM, Shawver LK. New paradigms for the treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv Cancer Res.* 2000; 79: 1-38.
52. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science in clinical progress. *Endocr Rev.* 2004; 25(4): 581-611.
53. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(2): 1644-50.
54. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 333(2): 328-35.
55. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006; 113(3): 363-72.
56. Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2009; 29(4): 511-5.
57. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(2): 726-3.
58. Takahashi MK, Hikichi T, Akiba J, Yoshida A, Trempe CL. Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1997; 28(4): 294-9.
59. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, Onishi Y. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001; 239: 729-32.

60. Yamamoto S, Saito W, Yagi F, Takeuchi S, Sato E, Mizunoya S. Vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(6): 907-14.
61. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, Fekrat S. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(11): 1329-32.
62. Larsson J, Bauer B, Andréasson S. The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring the early course of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000; 78(2): 187-90.
63. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*. 2006; 113(1): 23-8.
64. Kogure A, Ohkoshi K, Kogure S, Yamaguchi T, Kishi S. Efficacy and retention times of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema. *Jpn J Ophthalmol*. 2008; 52(2): 122-6.
65. Ip MS, Kumar KS. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for macular edema from central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(9): 1217-9.
66. Kriechbaum K, Prager F, Geitzenauer W, et al. Association of retinal sensitivity and morphology during anti angiogenic treatment of retinal vein occlusion over one year. *Ophthalmology*. 2009; 116(12): 2415-21.
67. Jager R, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risk of intravitreal injection: A comprehensive review. *Retina* 2004; 24(5): 676-98.
68. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009 Sep;127(9):1115-28.
69. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010 ;117(6):1134-1146.e3.
70. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594-602.

71. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010; 117(6): 1102-12.
72. Brynskov T, Kemp H, Sorensen TL. Intravitreal ranibizumab for retinal vein occlusion through 1 year in clinical practice. *Retina*. 2014; 34(8):1637-43.
73. Puche N, Glacet A, Mimoun G, Zourdani A, Coscas G, Soubrane G. Intravitreal ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a retrospective study of 34 eyes. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(4): 357-61.
74. Kim M, Yu SY, Kim ES, et al. Intravitreal ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2012; 227(3): 132-8.
75. Özcelce R, Gürlü V, Özal SA, Güçlü H, Esgin H. The Effectiveness of Intravitreal Dexamethasone Implant in Macular Edema Related to Retinal Vein Occlusions. *Ret-Vit* 2016; 24(2): 151-6.
76. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, Barak A, Loewenstein A. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2013 Jan; 27(1): 65-71.
77. Bezatis A, Spital G, Höhn F, et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up-the SOLO study. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91(5): e340-7.
78. Kwon SI, Kim YW, Bang YW, Lee JY, Park IW. Comparison of natural course, intravitreal triamcinolone and intravitreal bevacizumab for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29(1): 5-9.
79. Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(5): 876-883.
80. Karaçorlu SA, Karaçorlu M, Özdemir H. The Evaluation of Macular Changes After Intravitreal Triamcinolone Acetonide in Branch Retinal Vein Occlusion. *Ret-Vit* 2005; 13(4): 273-7.

81. Demirel S, Alay C, Batioğlu F, Özmert E. The Prognostic Factors that Effect the Visual Outcome in Patients Under Intravitreal Ranibizumab Therapy with Macular Edema due to Branch Retinal Vein Occlusion. *Ret-Vit.* 2014; 22(2): 103-9.
82. Pece A, Isola V, Piermarocchi S, Calori G. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab(Lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95(1): 56-68.
83. Coscas G, Augustin A, Bandello F, et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2014; 24(1): 1-9.
84. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29: 144-68.
85. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(3): 445-50.
86. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina.*2009; 29(10): 1469-73.
87. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011; 118(5): 840-5.
88. Curcio CA, Saunders PL, Younger PW, Malek G. Peripapillary chorioretinal atrophy: Bruch's membrane changes and photoreceptor loss. *Ophthalmology.* 2000; 107(2): 334-43.
89. Jirarattanasopa P, Ooto S, Nakata I, et al. Choroidal thickness, vascular hyperpermeability and complement factor H in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(7): 3663-72.
90. Yumusak E, Ciftci A, Yalcin S, et al. Changes in the choroidal thickness in reproductive-aged women with iron-deficiency anemia. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 186.
91. Yumusak E, Ornek K, Durmaz SA, Çiftçi A, Güler HA, Bacanlı Z. Choroidal thickness in obese women. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16(1): 48.
92. Coban-Karatas M, Altan-Yaycioglu R, Ulas B, Sizmaz S, Canan H, Sariturk C. Choroidal thickness measurements with optical coherence tomography in branch retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(5): 725-9.

93. Arifoglu HB, Duru N, Altunel O, Baskan B, Alabay B, Atas M. Short-term effects of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX®) on choroidal thickness in patients with naive branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol.* 2016; 79(4): 243-6.
94. Okamoto M, Yamashita M, Sakamoto T, Ogata N. Choroidal blood flow and thickness as predictors for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2018;38(3):550-8.
95. Yumusak E, Ornek K, Dikel NH. Comparison of choroidal thickness changes following intravitreal dexamethasone, ranibizumab and triamcinolone in eyes with retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2016; 26(6): 627-32.
96. Querques L, Querques G, Lattanzio R et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica.* 2013;229(11):21-5.
97. Mayer WJ, Wolf A, Kernt M et al. Twelve-month experience with Ozurdex for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Eye.* 2013; 27(7): 816-22.
98. Alkın Z, Kapran Z, Sayın N, Altan T, Sabancı Ş. Ocular and Systemic Complications of Intravitreal Injections. *Ret-Vit.* 2010; 18(3): 210-5.
99. Yumuşak E, Büyüktortop N, Ornek K. Early results of dexamethasone implant, ranibizumab and triamcinolone in macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2016; 26(1): 54-9.
100. Sonmez K, Ozturk F. Complications of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema and predictive factors for intraocular pressure elevation. *Int J Ophthalmol.* 2012; 5(6):719-25.
101. Yıldırım H, Turgut B, Kobat SG. Early Results of the Implantation of Intravitreal Dexamethasone in the Treatment of Macular Edema due to Diabetic Retinopathy and Retinal Venous Obstruction. *F.Ü.Sağ.Bil. Tıp Derg.* 2015; 29 (3):113–6.
102. Bulut MN, Özertürk Y, Akçay G, Kıvrak U. Impact of Intravitreal Dexamethasone Implant Used in Retinal Vein Occlusion Therapy on Intraocular Pressure. *J Kartal TR* 2015;26(3): 226-230.
103. Kaldırım HE, Yazgan S. A comparison of three different intravitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol.* 2017 Jun 23. doi: 10.1007/s10792-017-0618-z. [Epub ahead of print].

104. Kim YJ, Sung KR, Lee KS et al. Long-term effects of multiple intravitreal antivascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2014; 157(6): 1266-71.

