

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI BAŞKANLIĞI**

**RETİNA VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKULA ÖDEMI
TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTI-VEGF İLAÇLAR VE
DEKSAMETAZON İMPLANTI ARASINDA GEÇİŞLER
YAPILAN HASTALARIN ANATOMİK VE FONKSİYONEL
SONUÇLARI**

Dr. Metin SÜLEYMANZADE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2018

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI BAŞKANLIĞI**

**RETİNA VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKULA ÖDEMİ
TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTI-VEGF İLAÇLAR VE
DEKSAMETAZON İMPLANTI ARASINDA GEÇİŞLER
YAPILAN HASTALARIN ANATOMİK VE FONKSİYONEL
SONUÇLARI**

Dr. Metin SÜLEYMANZADE

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Ali Hakan DURUKAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2018

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığına:
'Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödemi Tedavisinde Kullanılan Anti-Vegf İlaçlar ve Deksametazon İmplantı Arasında Geçişler Yapılan Hastaların Anatomik ve Fonksiyonel Sonuçları' konulu bu çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ali Hakan DURUKAN

Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. Öğretim Üyesi

Üye : Prof. Dr. Fatih Mehmet MUTLU

Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. Öğretim Üyesi

Üye : Doç. Dr. Sezin AKÇA BAYAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.
Öğretim Üyesi

ONAY: Dr. Metin SÜLEYMANZADE'nin 10.12.2018 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Muzaffer KİRİŞ

Prof. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Dört yıldır sürdürdüğüm oftalmoloji eğitimimde her zaman desteklerini üzerimde hissettiğim, bilimsel ve cerrahi olarak daima engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen ve bir göz hekimi olarak bugünlere ulaşmamda her biri büyük emek sahibi olan hocalarıma gönülden teşekkür etmeyi borç bilirim. Bu tez çalışmasında her türlü yardımı ve desteği sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Ali Hakan DURUKAN başta olmak üzere, her biri birbirinden kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Fatih Mehmet MUTLU'ya, Prof. Dr. Yusuf UYSAL'a, Doç. Dr. Tarkan MUMCUOĞLU'na, Doç. Dr. Fazıl Cüneyt ERDURMAN'a, Doç. Dr. Gökhan ÖZGE'ye ve Doç. Dr. Murat KÜÇÜKEVCİLİOĞLU'na, Doç. Dr. Gökçen GÖKÇE'ye, Doç. Dr. Mehmet Talay KÖYLÜ'ye şükranlarımı sunarım.

Tüm asistanlık eğitim sürem boyunca bana birçok yönden katkı sağlayan tüm uzman hekimlerimize teşekkür etmek isterim. Dört yıllık süre içerisinde özverileriyle her zaman bana destek olan tüm göz kliniği personeline teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm eğitim süreci boyunca uyum içerisinde çalıştığımız ve birbirimize her zaman destek olduğumuz bütün asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Metin SÜLEYMANZADE

ÖZET

RETİNA VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTI-VEGF İLAÇLAR VE DEKSAMETAZON İMPLANTI ARASINDA GEÇİŞLER YAPILAN HASTALARIN ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARI

Çalışmamızda RVT'ye bağlı gelişen makula ödemi tedavisinde kullanılan intravitreal anti-VEGF ilaçlar ve deksametazon implantı arasında geçişler yapılan hastalar ve sadece anti-VEGF yapılan hastaların SMK, TMH ve EİDGK sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. 2015-2018 yılları arasında kliğimizde takip edilen, RVT tanısı alan ve eşlik eden makula ödemi olan ve takip süresi en az 12 ay olan ve muayene bulguları eksiksiz olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmamızda toplamda 61 hastanın 61 gözü anti-VEGF–deksametazon, deksametazon–anti-VEGF ve sadece anti-VEGF yapılanlar olarak 3 grupta incelendi. Olguların demografik ve klinik özellikleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Hastaların gruplar üzere takip süreleri sırasıyla 19, 20 ve 13 ay olup 1. grupta geçiş 11. ayda, ikinci grupta ise 9.65. ayda yapıldı. Ortalama enjeksiyon sayıları anti-VEGF grubunda 4.4, anti-VEGF–deksametazon grubunda: 4,1 anti-VEGF, 2.1 deksametazon, deksametazon–anti-VEGF grubunda: 1.9 deksametazon, 4.4 anti-VEGF idi. Anti-VEGF grubunda hem RVKT, hem de RVDT altgrubunda anatomik, fonksiyonel değerlerde istatistiksel anlamlı düzeyde kazanım mevcut idi ($p<0.05$). Anti-VEGF–deksametazon grubunda RVKT ve RVDT tıkanıklığı altgruplarında geçiş sonrasında geçiş öncesine ve hastanın ilk muayenedeki değerlerine göre anatomik olarak anlamlı kazanım olduğu görüldü ($p<0.05$). EİDGK ise RVKT altgrubunda değişiklik olmasa da ($p>0.05$), RVDT'de anlamlı artış görüldü ($p<0.05$). Deksametazon – anti-VEGF grubunda RVKT hastalarında geçiş sonrasında anatomik olarak düzelme olsa da ($p<0.05$), fonksiyonel değerlerde anlamlı değişiklik saptanmadı. Bu grupta RVDT hastalarında deksametazon implantı yapıldığı sürede SMK ve TMH değerlerinde anlamlı kazanım olup, bu geçiş sonrasında da korunmuştur ($p<0.05$). EİDGK' de ise geçiş öncesi ve sonrasında değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Sonuç olarak geçiş yapılan her iki grupta geçiş sonrasında anatomik olarak anlamlı değişiklik olsa da, EİDGK' de farklılık saptanmadı. Anatomik ve fonksiyonel kazanımlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Ancak ortalama olarak en fazla artış anti-VEGF grubunda idi. Geçiş yapılan gruplarda anti-VEGF yapılan dönemlerde harf kazanımı deksametazon implantına göre daha fazla idi. Deksametazon implantının pozolojisinin 6 ayda bir enjeksiyon şeklinde olmasının bu grubun sonuçlarını önemli miktarda etkilediğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Retina Ven Kök Tıkanıklığı, Retina Ven Dal Tıkanıklığı, geçişler, aflibersept, ranibizumab, deksametazon implantı

Yazar adı : Dr. Metin SÜLEYMANZADE
Tez danışmanı : Prof. Dr. Ali Hakan DURUKAN

ABSTRACT

ANATOMIC AND FUNCTIONAL OUTCOMES OF PATIENTS SWITCHED BETWEEN ANTI-VEGF DRUGS AND DEXAMETHASONE IMPLANT USED FOR THE TREATMENT OF MACULAR EDEMA SECONDARY TO RETINAL VEIN OCCLUSION

In our study, we aimed to compare the results of CMT, TMV and BCVA between the patients who underwent only intravitreal anti-VEGF treatment and patients who underwent switch of intravitreal anti-VEGF drugs and dexamethasone implant for the treatment of macular edema secondary to RVO. The files of the patients who were followed-up in our clinic for 2015-2018, who were diagnosed macular edema secondary to RVO and who had a follow-up period of at least 12 months and complete examination findings were reviewed retrospectively. In our study, 61 eyes of 61 patients were examined in three groups as anti-VEGF – dexamethasone, dexamethasone – anti-VEGF and only anti-VEGF. There was no statistically significant difference between the groups in terms of demographic and clinical features ($p > 0.05$). The follow-up period of the patients respectively was 19, 20 and 13 months with modulation in 11. month in 1st group and 9.65 month in 2nd group. The anti-VEGF group had 4.4, anti-VEGF-dexamethasone group had: 4.1 anti-VEGF, 2.1 dexamethasone, dexamethasone-anti-VEGF group had: 1.9 dexamethasone, 4.4 anti-VEGF injections. In anti-VEGF group there was statistical difference in anatomical, functional outcomes in CRVO and BRVO subgroups ($p < 0.05$). In the anti-VEGF – dexamethasone group, there was an anatomically significant difference after the switch in the CRVO and BRVO subgroups by comparison with the pre-switch and initial examination ($p < 0.05$). Although BCVA did not change in CRVO subgroup ($p > 0.05$), there was a significant increase in BRVO patients ($p < 0.05$). Although there was a significant better anatomic outcome in the Dexamethasone - anti-VEGF group in patients with CRVO ($p < 0.05$), there was no significant change in functional parameters. In this group, during the dexamethasone implantation in BRVO patients, significant differences were obtained in the values of CMT and TMV and were preserved after the switch ($p < 0.05$). There was no change in BCVA before and after the switch ($p > 0.05$). As a result, although there was an anatomically significant change after the switch in both groups, there was no difference in BCVA. There was no statistically significant difference between the groups in terms of anatomic and functional outcomes ($p > 0.05$). In both switch groups the ETDRS letter gain was higher in anti-VEGF treatment period than dexamethasone period. We think that the posology of the dexamethasone implant injection once in every 6-month significantly affects the results of this group.

Keywords : Central Retinal Vein Occlusion, Branch Retinal Vein Occlusion, switch, aflibercept, ranibizumab, dexamethasone implant

Author : Metin SULEYMANZADE, MD

Counselor : Ali Hakan DURUKAN, MD

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI	2
2.1.1. Sınıflama	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyoloji.....	3
2.1.4. Risk faktörleri	3
2.1.5. Patofizyoloji.....	4
2.2. MAKULA ÖDEMİ PATOGENEZİ	6
2.3. KLİNİK MUAYENE BULGULARI	6
2.3.1. Retinal Ven Kök Tıkanıklığı muayene bulguları.....	7
2.3.2. Retinal Ven Dal Tıkanıklığı Muayene Bulguları.....	7
2.4. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ	8
2.4.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)	8
2.4.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)	10
2.5. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA TEDAVİ	11
2.5.1. RVKT Tedavisi.....	11
2.5.1.1. Lazer Fotokoagülasyon	11
2.5.1.2. İntravitreal Kortikosteroid.....	12

2.5.1.3. İntravitreal Anti-VEGF	13
2.5.2. RVDT Tedavisi.....	14
2.5.2.1. Gözlem	14
2.5.2.2. Lazer Fotokoagülasyon	15
2.5.2.3. İntravitreal Kortikosteroid.....	15
2.5.2.4. Anti-VEGF	15
2.6. RVT'DE TEDAVİ ALGORİTMASI	16
2.7. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA PROGNOZ	18
2.7.1. RVKT'de Prognoz	19
2.7.2. RVDT'de Prognoz	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. TEDAVİ GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	20
3.2. ÇALIŞMA KAPSAMINA ALINMA ÖLÇÜTLERİ.....	20
3.3. ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA ÖLÇÜTLERİ	20
3.4. KLİNİK MUAYENE YÖNTEMİ.....	21
3.5. FFA YÖNTEMİ	21
3.6. OKT YÖNTEMİ	22
3.7. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON UYGULAMA VE TAKİP YÖNTEMİ	23
3.8. DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ.....	24
3.9. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	24
4. BULGULAR	25
4.1. ANTİ-VEGF'DEN DEKSAMETAZON İMPLANTINA GEÇİŞ YAPILAN HASTA GRUBU BULGULARI.....	26
4.1.1. Anti-VEGF'den Deksametazon implantına geçiş yapılan RVKT hasta grubu bulguları.....	26
4.1.2. Anti-VEGF'den Deksametazon implantına geçiş yapılan RVDT hasta grubu bulguları.....	28
4.2. DEKSAMETAZON İMPLANTINDAN ANTI-VEGF'E GEÇİŞ YAPILAN HASTA GRUBU BULGULARI.....	30

4.2.1. Deksmetazon implantından Anti-VEGF'e geçiş yapılan RVKT hasta grubu bulguları.....	31
4.2.2. Deksmetazon implantından Anti-VEGF'e geçiş yapılan RVDT hasta grubu bulguları.....	33
4.3. ANTİ-VEGF YAPILAN HASTA GRUBU BULGULARI.....	35
4.3.1. Anti-VEGF enjeksiyonu yapılan RVKT hasta grubu bulguları	35
4.3.2. Anti-VEGF enjeksiyonu yapılan RVDT hasta grubu bulguları	36
4.4. GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR.....	37
4.4.1. RVKT hastalarının gruplar arası karşılaştırılması	38
4.4.2. RVDT hastalarının gruplar arası karşılaştırılması	43
4.5. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYONLA İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR.....	50
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

- BRAVO** : Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Branch Retinal Vein Occlusion
- CRUISE** : Central Retinal Vein Occlusion
- Study** : Evaluation of Efficacy and Safety
- CVOS** : Central Vein Occlusion Study
- EİDGK** : En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
- ERG** : Elektoretinografi
- FDA** : Food and Drug Administration
- FFA** : Fundus Flöresein Anjiyografi
- GİB** : Göz İçi Basınç
- HRVT** : Hemisferik Retinal Ven Tıkanıklığı
- IS/OS** : Inner Segment / Outer Segment
- İVA** : İntravitreal Aflibercept
- İVTA** : İntravitreal Triamsinolon Asetonid
- İVB** : İntravitreal Bevakizumab
- İVD** : İntravitreal Deksametazon
- LFK** : Lazer Fotokoagülasyon
- LogMAR** : Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
- NV** : Neovaskularizasyon
- NVG** : Neovasküler Glokom
- OKT** : Optik Koherens Tomografi
- PPV** : Pars Plana Vitrektomi
- RAPD** : Rölatif Afferent Pupil Defekti
- RETAIN** : Branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion or central vein occlusion previously treated with intravitreal ranibizumab
- RVDT** : Retinal Ven Dal Tıkanıklığı

- RVKT** : Retinal Ven Kk Tıkanıklığı
SMK : Santral makuler kalınlık
SMKd : Santral makula kalınlık değişimi
TMH : Total makula hacmi
TMHd : Total makuler hacim değişimi
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme (Growth) Faktörü



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1:	a. Alt Temporal Retinal Ven Dal Tıkanıklığı, b. Hemisferik Retinal Ven Tıkanıklığı, c. Retinal Ven Kök Tıkanıklığı- (Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Retina Birimi Arşivi'nden alınmıştır.)..... 2
Şekil 2.2:	Siliyoretinal arter tıkanıklığının eşlik ettiği RVKT 5
Şekil 2.3:	İskemik üst temporal RVDT olgusunda FFA görüntüsü 9
Şekil 2.4:	İskemik olmayan RVDT olgusunda FFA görüntüsü 9
Şekil 2.5:	İskemik RVKT olgusunda FFA görüntüsü 10
Şekil 2.6:	İskemik olmayan RVKT olgusunda FFA görüntüsü 10
Şekil 2.7:	RVT'ye bağlı makula ödeminde OKT görüntüsü. 11
Şekil 2.8:	İskemik Olmayan RVKT 16
Şekil 2.9:	İskemik RVKT 17
Şekil 2.10:	İskemik Olmayan RVDT 17
Şekil 2.11:	İskemik RVDT 18
Şekil 4.1:	Anti-VEGF etken maddeler 18
Şekil 4.2:	Yapılan enjeksiyon sayıları..... 26
Şekil 4.3:	Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği 27
Şekil 4.4:	Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği 29
Şekil 4.5:	Anti-VEGF etken maddeler 29
Şekil 4.6:	Yapılan enjeksiyon sayıları..... 30
Şekil 4.7:	Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği 31
Şekil 4.8:	Deksametazon- Anti-VEGF geçişi yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği 33
Şekil 4.9:	Anti-VEGF etken maddeler 35

Şekil 4.10: Anti-VEGF yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği	36
Şekil 4.11: Anti-VEGF yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği	37
Şekil 4.12: RVKT hastalarında gruplar arasında son muayenede geliş değerlerine göre SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği.....	40
Şekil 4.13: RVKT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş öncesi SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği	41
Şekil 4.14: RVKT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş sonrasında öncesine göre SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği	42
Şekil 4.15: RVKT hastalarında takip süresince ortalama SMK grafiği	42
Şekil 4.16: RVKT hastalarında takip süresince ortalama TMH grafiği.....	43
Şekil 4.17: RVKT hastalarında takip süresince ortalama EİDGK (logMAR) grafiği.....	43
Şekil 4.18: RVDT hastalarında gruplar arasında son muayenede geliş değerlerine göre SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği.....	46
Şekil 4.19: RVDT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş öncesi SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği	47
Şekil 4.20: RVDT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş sonrasında öncesine göre olan SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği	48
Şekil 4.21: RVDT hastalarında takip süresince ortalama SMK grafiği	49
Şekil 4.22: RVDT hastalarında takip süresince ortalama TMH grafiği.....	49
Şekil 4.23: RVDT hastalarında takip süresince ortalama EİDGK (logMAR) grafiği.....	49
Şekil 4.24: Gruplara göre takip süreci boyunca katarakt progresyonu nedeniyle operasyon uygulanan hastaların dağılımı	50

TABLULAR

Tablo	Sayfa
Tablo 4.1: RVT’de tedavi gruplarının demografik özellikleri	25
Tablo 4.2: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları	26
Tablo 4.3: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVKT hastalarının SMKd istatistiksel analizi	27
Tablo 4.4: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVKT hastalarının TMHd istatistiksel analizi	28
Tablo 4.5: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVKT hastalarının EİDGKd istatistiksel analizi	28
Tablo 4.6: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları	28
Tablo 4.7: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVDT hastalarının SMKd istatistiksel analizi	29
Tablo 4.8: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVDT hastalarının TMHd istatistiksel analizi	30
Tablo 4.9: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVDT hastalarının EİDGKd istatistiksel analizi	30
Tablo 4.10: Deksametazon- Anti-VEGF geçişi yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları	31
Tablo 4.11: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVKT hastalarının SMKd istatistiksel analizi	32
Tablo 4.12: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVKT hastalarının TMHd istatistiksel analizi	32
Tablo 4.13: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVKT hastalarının EİDGKd istatistiksel analizi	32
Tablo 4.14: Deksametazon- Anti-VEGF geçişi yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları	33
Tablo 4.15: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVDT hastalarının SMKd istatistiksel analizi	34

Tablo 4.16: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVDT hastalarının TMHd istatistiksel analizi	34
Tablo 4.17: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVDT hastalarının EİDGKd istatistiksel analizi	34
Tablo 4.18: Anti-VEGF yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları ve istatistiksel analizi	35
Tablo 4.19: Anti-VEGF yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları ve istatistiksel analizi	36
Tablo 4.20: RVT hastalarında tedavi süresi ve etken maddeler açısından üç grup arasında karşılaştırmalar	37
Tablo 4.21: RVKT hastalarında tedavi öncesi SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması	38
Tablo 4.22: RVKT hastalarında son SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması	38
Tablo 4.23: RVKT hastalarında tedavi değişikliği yapılan gruplarda geçiş öncesi SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması	39
Tablo 4.24: RVKT hastalarında gruplar arasında son muayenede geliş değerlerine göre SMKd, TMHd ve EİDGKd ve karşılaştırılması	39
Tablo 4.25: RVKT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş öncesi SMKd, TMHd ve EİDGKd karşılaştırılması	40
Tablo 4.26: RVKT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş sonrasında öncesine göre olan SMKd, TMHd ve EİDGKd karşılaştırılması	41
Tablo 4.27: RVDT hastalarında geliş SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması	44
Tablo 4.28: RVDT hastalarında son SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması	44
Tablo 4.29: RVDT hastalarında tedavi değişikliği yapılan gruplarda geçiş öncesi SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması	45
Tablo 4.30: RVDT hastalarında gruplar arasında son muayenede geliş değerlerine göre SMKd, TMHd ve EDİGKd karşılaştırılması	45
Tablo 4.31: RVDT hastalarında değişim yapılan gruplar arasında geçiş öncesi SMKd, TMHd ve EDİGKd karşılaştırılması	46
Tablo 4.32: RVDT hastalarında değişim yapılan gruplar arasında geçiş sonrasında öncesine göre olan SMKd, TMHd ve EİDGKd karşılaştırılması	47

1. GİRİŞ

Retinanın damarsal hastalıklarından biri olan retinal ven tıkanıklığı (RVT) gelişmekte olan ülkelerde görme kaybının en sık nedenleri arasındadır. Retina damarsal hastalıkları içinde diyabetik retinopatiden sonra en sık rastlanan ikinci hastalık retinal ven tıkanıklığı (RVT)'dir (1). Tıkanıklığın yerleşim yerine göre retina ven kök tıkanıklığı (RVKT) ve retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Bunun dışında insanların %20'sinde görülen ve santral retinal veni oluşturan iki -hemiretinal venden birinin tıkanması sonrası oluşan tablo hemiretinal ven tıkanıklığı (HRVT) olarak adlandırılmaktadır (2). RVDT tıkanıklığı %0,4 oranında görülürken, RVKT tıkanıklığı -daha az sıklıkta %0,08 oranında görülmektedir (3).

Her üç grupta görme kaybının en önemli nedeni RVT sonrası gelişen makula ödemidir. Bu nedenle genel tedavi yaklaşımları esas olarak makula ödemini hedef almaktadır. Tıkanıklığın neden olduğu perfüzyon bozukluğunun başlattığı hipoksik ve enflamatuar süreç RVT'nin herhangi bir aşamasında makula ödemine neden olmaktadır (4). Bu süreçte açığa çıkan mediatörlere ve vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) yönelik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (5).

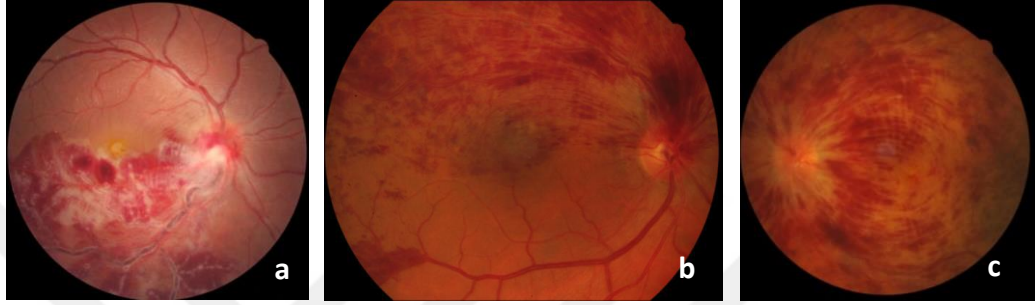
İntravitreal farmakoterapi dönemi öncesinde sadece lazer fotokoagülasyon ve/veya takip seçeneklerimiz varken, intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) uygulamasıyla başlayan yeni süreçte intravitreal deksametazon implantı (İVD) ve intravitreal anti-VEGF [intravitreal bevasizumab (İVB), intravitreal ranibizumab (İVR) ve intravitreal aflibersept (İVA) ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaların klinik seyrine göre bu tedavi modaliteleri arasında geçişler yapılabilmektedir. Çalışmamızın amacı intravitreal tedavide geçişler yapılan hastaların anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI

2.1.1. Sınıflama

RVT'ler, tıkanıklığın yeri ve etkilenen bölgeye göre RVKT, RVDT ve hemisferik retinal ven tıkanıklığı (HRVT) olarak sınıflandırılır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: a. Alt Temporal Retinal Ven Dal Tıkanıklığı, b. Hemisferik Retinal Ven Tıkanıklığı, c. Retinal Ven Kök Tıkanıklığı

(Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Retina Birimi Arşivi'nden alınmıştır.)

Santral retinal venin lamina kribrozadan geçişi esnasında meydana gelen trombozdan kaynaklanan klinik tablo RVKT, retinada arter ve venlerin caprazlaşma yerlerinde meydana gelen trombozdan kaynaklanan klinik tablo RVDT, santral retinal veni oluşturmak üzere iki adet hemiretinal veni bulunan olgularda ise bu venlerden bir tanesinde meydana gelen trombozda görülen klinik tablo hemiretinal ven tıkanıklığı (HRVT) olarak adlandırılmaktadır. Bu anatomik sınıflamaya ek olarak prognoz ve tedavi yaklaşımı açısından kapiller perfüzyona göre iskemik ve non-iskemik olarak ayırım yapılmaktadır. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı çalışma grubu iskemiye FFA'da 10 optik disk çapından geniş kapiller non-perfüzyon alanı olması olarak tanımlamıştır (6). İskemik RVKT olguları FFA bulgusuna ek olarak rölatif afferent pupil defekti olması, ciddi görme kaybı ($GK < 0,1$), dört kadranda da derin katmanlarda hemoraji odakları, çok sayıda eksudasyon, ERG'de b dalga amplitüdünde azalma ve b/a oranında azalma olması gibi bulgularla da non-iskemik RVKT'den ayrılmaktadır (7). Hayreh ve ark.'nın yaptığı çalışmada 3 yıllık takip sonrası açılı ve iris neovaskülarizasyonu non-iskemik hasta grubunda %10 oranında görülürken, iskemik hasta grubunda %35 oranında bulunmuş (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

RVT erkek ve kadınlarda eşit oranda görülürken, 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmektedir (8). Ayrıca hispaniklerde ve asyalılarda beyaz ırka göre daha sık olarak görülse de ırklar arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel farklılık bulunmamıştır (9). RVT'lerin asemptomatik olabilmesi onların gerçek insidensin saptanmasını zorlaştırır da, Rogers ve ark.nın (10) değişik yaş ve etnik gruplardan oluşan 15 popülasyon çalışmasının verilerini değerlendirdikleri her 1000 kişinin 4,42'sinde RVDT, 0,8'inde ise RVKT olduğu saptanmıştır. Ülkemizde RVT prevelans çalışması bulunmamaktadır. RVT'ler genellikle tek taraflı olmasına karşın RVKT'li hastaların %7'sinde 5 yıl içerisinde diğer gözde RKVT geçirme riski olduğu gösterilmiştir (11).

2.1.3. Etyoloji

RVT'nin etyolojisi genellikle tam olarak açıklanamasa da trombotik bir olayın sözkonusu olduğu açıktır. RVKT'de tıkanıklık lamina kribrozada ya da lamina kribroza gerisindeki optik sinir içinde herhangi bir yerde olabilir (12). İster RVKT, isterse de RVDT'nin arteriyo-venöz çaprazlaşma yerlerindeki türbülant akıma eşlik eden sistemik predispozan hastalık ve vasküler endotelial hasar varlığında trombus oluşumu sonucu oluştuğu düşünülmektedir (13). Klien ve ark. (14) RVT oluşmasındaki mekanizmaları üçe ayırmışlar. Bunlardan birincisi, retinal venin, çevresini saran fibröz kılıf tarafından sıkıştırılması ve buna sekonder olarak gelişen endotelial proliferasyon; ikincisi çoğunlukla dejeneratif ve inflamatuvar süreçlere bağlı olarak ven duvarının primer hasarı; üçüncüsü ise hemodinamik faktörlerdir. Tüm bunların sonucu olarak *Wirshow Triadı'na* göre kan akım hızı yavaşlaması, endotelial hasar ve kan viskozite artışı ile tromboza eğilim artmış olur.

2.1.4. Risk faktörleri

Trombus oluşumunda primer risk faktörü aterosklerozisdir. Hiperviskozite ve retinal vende türbülant akım oluşması da risk faktörleri arasında yer almaktadır. Risk faktörlerini bu şekilde özetleyebiliriz;

1- Hipertansiyon (15)

2- Diyabetes mellitus (15-18)

3- Hiperlipidemi (16)

4- Hiperhomosisteinemi (17)

5- Koagülasyon bozuklukları (19)

a. Hiperviskozite: Lösemi, Multipl Myelom, Waldenstrom Makroglobulinemisi

b. Faktor V Leiden Mutasyonu

6- Sistemik enflamatuvar hastalıklar (20)

a. Behçet Hastalığı,

b. Sarkoidozis,

c. Poliarteritis Nodosa.

Bunların dışında en önemli oküler risk faktörleri ise glokom, kısa aksiyel uzunluk ve retrobulber baskı yapan nedenlerdir.

Ateroskleroz gelişiminde önemli bir rolü olan sistemik hipertansiyon RVT olgularının bütün tiplerinde önemli bir risk faktörüdür (15).

Diyabet sıklığı RVT olan olgularda daha fazla değildir ama ateroskleroz gelişimindeki rolü nedeniyle risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve bu olgularda diyabetin araştırılması, tanısı olanların da HbA1C seviyelerinin < %7,5 tutulması önerilmektedir (15-18). Faktor V Leiden mutasyonunun RVT gelişme ihtimalini %50-60 oranında arttırdığı belirtilmiştir; fakat diğer trombofilik hastalıklar (antitrombin-3, protein-C, protein-S eksikliği) ile arasında benzer bir ilişki bulunamamıştır (21,22). Açık açılı glokom oküler risk faktörleri arasında ilk sıradadır ve yüksek göz içi basıncına bağlı venöz dışı akımın bozulması ve staz oluşumu nedeniyle ven tıkanıklığına yol açtığı düşünülmektedir (23,24).

Oral kontraseptif kullanımı tromboemboli riskini arttırmasına karşın, RVT gelişmesi açısından korelasyon gösterilememiştir (25,26).

2.1.5. Patofizyoloji

Bir retinal ven tıkanığında artan lümen içi basınç nedeniyle damar içerisinden dokulara transüda niteliğinde sıvı sızıntısı olur ve bunun sonucunda interstisyel mesafede protein artışı ve sıvı birikimi gerçekleşir. Protein birikimi ile birlikte artan interstisyel onkotik basınç doku ödemi artırır ve ilerleyen aşamalarda kapiller dolaşımını etkileyerek perfüzyon bozukluğuna neden olur. Bu nedenle

iskemik olmayan RVT'ye uyan klinik tablolar bile değişen derecelerde iskemik komponent içerebilir (27). RVT'nin seyri ve görme prognozu üzerine etkili diğer önemli faktör enflamasyondur (28). RVT'de (özellikle RVKT'de) vitreusta ve ön kamarada IL-6, IL-8, monosit kemoatraktan protein 1, VEGF düzeylerinin artmış olduğu göstermiştir (28,29). Tüm bu mediatörler içinde klinik anlamda en çok önemli olan VEGF'dir. VEGF esas olarak retina pigment epitelyum hücresi, müller hücresi ve endotelial hücrelerden salınır (28). VEGF aynı zamanda iskemik retina bölgesinden de salınarak endotel hücre membranı üzerinde tirozin kinaz aktivasyonu yaparak yeni damar oluşumunu ve damar geçirgenliğini indükler (30). Bu ise makula ödemi oluşmasına ve mevcut ödemin artmasına neden olur.



Şekil 2.2: Siliyoretinal arter tıkanıklığının eşlik ettiği RVKT

(Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Retina Birimi Arşivi'nden alınmıştır.)

Eğer RVKT gelişen gözde siliyoretinal arter varsa, santral retinal vendeki ani basınç artışı siliyoretinal dolaşımında staza neden olur (31). RVKT'de venin gerisindeki kapiller basınç santral retinal vendeki basınca eşit olacağından daha az basıncı olan siliyoretinal arterden kapiller sisteme kan pompalanamaz ve hemodinamik bir blok gelişmiş olur. Günler içinde kollateral venlerden drenaj başladığında kapiller basınç düşmesi ile siliyoretinal arterden akım tekrar başlar. Ancak arter tıkanıklığının neden olduğu iskemi, iskeminin süresi ile de ilişkili olarak değişken derecede görme kaybına neden ola bilmektedir (Şekil 2.2).

RVKT'de tıkanıklığının yeri çoğunlukla tam olarak lamina kribroza seviyesi değil, lamina kribrozanın hemen arkası olarak bulunmuştur. Bunu destekleyen önemli bir gösterge de neredeyse tüm RVKT olgularında FFA'da yavaş da olsa bir akım geçişinin olmasıdır. Tıkanıklığın tam lamina kribroza seviyesinde olması akımın hiçbir şekilde geçememesini gerektirmektedir.

RVDT'de tıkanıklıklar %93-100 oranında arter ven çaprazlaşma yerinde olmaktadır ve burada arter venin önünde seyretmektedir (32,33). RVDT daha çok üst temporal kadranda oluşmaktadır. Aynı zamanda arteriyo-venöz çaprazlaşmalar üst kadranda alta göre sayı olarak daha fazla ve optik diske daha yakın konumda bulunmuştur (34). Seitz ve ark. (35) arter ven çaprazlaşma yerinde her iki vasküler yapının ortak bir kalınlaşmış adventisya ile kaplı olduğunu ve bu yapının hipertansif hastalarda daha da kalın olduğunu göstermişlerdir. Tüm bu bulgular RVDT etyolojisinde arter-ven çaprazlaşma yerinin önemine dikkat çekmektedir.

2.2. MAKULA ÖDEMİ PATOGENEZİ

Makulada dış pleksiform ve iç nükleer tabakada ekstrasellüler alanın genişlemesi ile oluşan klinik tablo makula ödemi olarak tanımlanmaktadır. Makula ödeminin en önemli nedenleri arasında kan-retina bariyerinde bozukluğa yol açan herhangi bir enflamatuvar, iskemik, hidrostatik, toksik veya metabolik hadiseler olabileceği gibi, bu sıvının ekstrasellüler alandan pompalanmasını sağlayan retina pigment epitelinin etkilenmesi de bu klinik tabloyu oluşturma bilmektedir. Radyal düzlemde içi sıvı dolu kistoid yapıların bulunması kistoid makula ödemi (KMÖ) olarak tanımlanmaktadır. KMÖ'de boşlukların içerisinde sıvı-kan seviyelerinin görülmesi diyabetik ve psödofakik makula ödemi de düşündürmesine karşın, KMÖ RVT'de daha sık görülmektedir. Bu nedenle sıvı-kan seviyelerinin izlendiği KMÖ vakalarında ayırıcı tanıda ilk değerlendirilmesi gereken retinal ven tıkanıklığıdır (36).

2.3. KLİNİK MUAYENE BULGULARI

Hastalar sıklıkla görmede azalma şikayeti ile başvururlar. Görme keskinliğinde azalma veya skotom tespit edilmektedir. RVKT hastalarının hepsinde görme kaybı mevcuttur, ancak RVDT hastalarında görme keskinliği her zaman etkilenmeyebilir. Görme kaybına metamorfopsi ve mikropsi de eşlik edebilmektedir (37).

2.3.1. Retinal Ven Kök Tıkanıklığı muayene bulguları

İskemik ve iskemik olmayan RVKT'de muayene bulguları farklılık göstermektedir. İskemik tip tüm RVKT'lerin %20-25'ni oluştururken, çoğunluğu (%75-80) iskemik olmayan RKVT'dir. İskemik olmayan tipte genel olarak görme keskinliği diğer tipe göre daha iyi düzeydedir. Bu grupta düşük görme keskinliği eşlik eden diffüz makula ödeme işaret edebilir. Oftalmoskopide dört kadranda nokta ve alev hemorajiler, optik disk ödemi, vasküler kıvrım artışı görülebilmektedir. Yumuşak eksudalar nadir olarak görüle bilmektedir. İskemik olmayan RVKT'de neovaskülarizasyon (NV) bulunma ihtimali %2'den azdır. Ancak, RVKT Çalışma Grubu (38)'na göre hastaların %15'i 4 ay içinde ve %34'ü 1 yıl içinde iskemik tipe dönüşebilmektedir. Bu yüzden iskemik olamayan tipte neovasküler glokom gelişme oranı %0-33 arasında değişmektedir (39). İskemik tipte oftalmoskopide dört kadranda yaygın nokta ve alev hemorajiler, genişlemiş ve kıvrımı artmış retinal venler ile optik disk ödemi mevcuttur. İskemik tipte çok yoğun olarak eksudasyonlar görülür ve hemoraji yoğunluğu retinanın izlenmesini engelleyecek kadar yaygın olabilir. Bazen bu kanamalar iç limitan membranı aşarak vitreus hemorajisine de neden olabilmektedir. Erken dönemde iskemik tip RVKT'de eksudatif retina dekolmanı ile açı kapanması glokomu da görülebilir. Bu açı kapanması glokomu neovaskularizasyon ile ilişkili değildir. Ancak olguların en az %23'de 15 ay içerisinde neovasküler glokom gelişir (39). Üç ay içerisinde gelişen glokom ise 90 gün glokomu olarak adlandırılmaktadır.

2.3.2. Retinal Ven Dal Tıkanıklığı Muayene Bulguları

Hastalar genellikle ani başlayan görme bulanıklığı ve görme alanı defekti ile başvururlar. Makulanın etkilenmediği durumlarda RVDT asemptomatik olarak da seyredebilir. Alev şeklinde retinal hemorajiler, olayın yaygınlığı ve şiddetine göre değişen derecelerde makula ödemi eşlik edebilir. Yoğun eksudanın varlığı iskeminin varlığını destekleyen bulgudur. Retinal NV sıklıkla 6-12 ay içerisinde gelişir ve olguların yaklaşık %20'sinde görülebilir. Ön segment NV'si nadir de olsa diyabet ve üveiti olan olgularda görülebilmektedir. Zamanla tıkalı ven sklerotik hale geçer, ilgili arterde daralma olur ve çevresinde kılıflanma gelişebilir. Kronik dönemde epiretinal membran, mikroanevrizma gelişimi, lipid eksudasyonu görülebilir.

2.4. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ

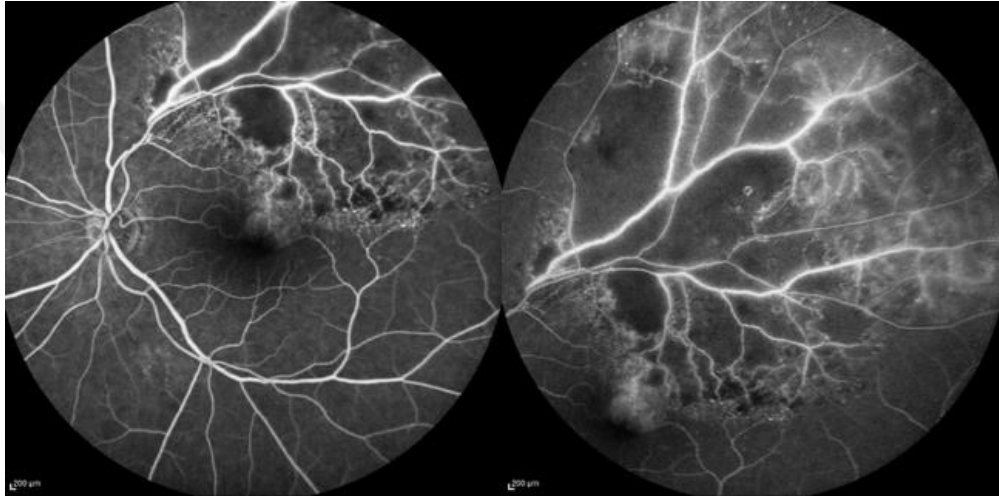
RVT tanısı büyük oranda oftalmoskopik muayenede konmaktadır. Fundus floresein anjiyografi (FFA) ve elektoretinografi (ERG) iskemi varlığını tespit etmede kullanılmakta iken makula ödeminin tedavi ve takibinde ise optik koherens tomografi (OKT) kullanılmaktadır. Hayreh ve ark. (40) yaptığı çalışmada FFA'da iskemik olguların yalnızca %50-60'ının tespit edebildiğini, ERG bulgularının ve RAPD varlığının iskemik olan olguları %97 oranında tespit edebildiğini göstermişlerdir.

2.4.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

RVT'de perfüzyonu değerlendirmede önemli rolü olan FFA intravenoz olarak verilen floresein sodyum boya maddesinin retina ve koroid damarlarında özel kamera sistemiyle görüntülenmesi ile yapılmaktadır. Esas olarak perfüzyona göre tedavi yaklaşımını belirlemekte kullanılmaktadır. RVKT'de FFA'da >10 optik disk çapı alanda kapiller yatakta dolaşımın olmaması iskemi olarak tanımlanmıştır (6). Diğer göze göre hem arteriyel hem de venöz fazda uzama mevcuttur. Venöz fazdaki gecikme iskemik olmayan RVKT'de 7-14 sn civarında iken iskemik formda 10-25 sn olabilir. Optik disk ödemi de iskemi olanlarda daha fazla görülmektedir ve FFA'da artan hiperfloresansa yol açmaktadır. RVKT'de her iki tipte de staz sonrası artan damar içi basıncı ve kan-retina bariyerinin bozulması nedeniyle floreseinin ekstrasvazasyonu olmakta ve bu kapiller kaçakla sonuçlanmaktadır. İskemi dışında makula ödemi de FFA ile görülebilmekte olup, diffüz ve kistoid olarak ikiye ayrılmaktadır. Ancak, iskemik RVKT'de yoğun hemoraji nedeniyle makula ödemi değerlendirilemeyebilir. Ayrıca makuler iskeminin olduğu olgularda foveal avasküler zon (FAZ) genişlemesi görülmektedir. FFA'da ayrıca retina ve koroid arasında gelişen şant damarları ile NV ayrımı yapılabilmektedir. Şant damarları venöz fazda yavaş dolup gösterirken NV'den farklı olarak herhangi bir sızıntıya yol açmazlar, fakat NV odakları arteriyel fazda erken dolup venöz fazda sızıntıya yol açmaktadır. Yerleşim olarak şant damarları venler arasında olabileceği gibi, arter ve ven arasında da oluşabilmektedir. NV odakları ise iskemik alanların komşuluğunda yerleşim gösterir. LFK tedavisi açısından bu vasküler yapıların ayrımının yapılması önemlidir. RVDT'de de etkilenen alanda floresein madde sızıntısı görülürken, non-

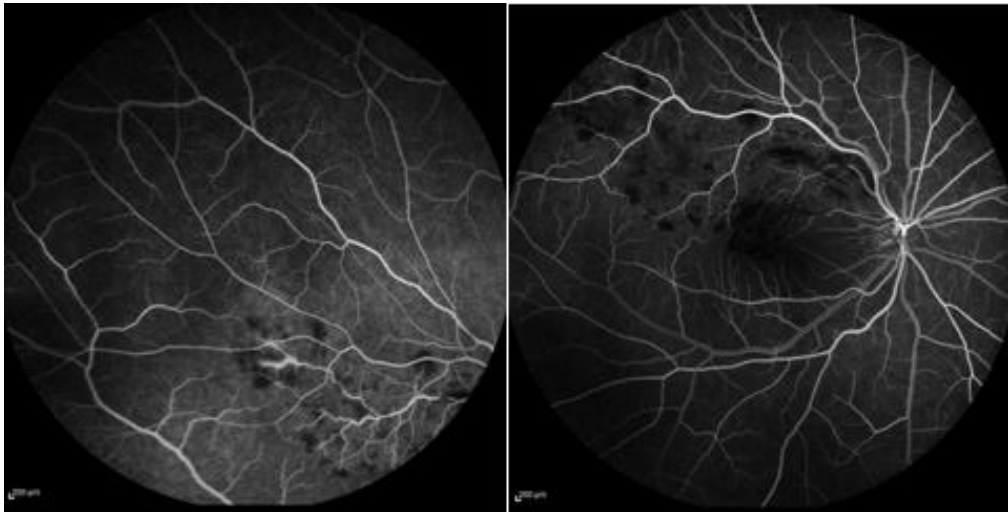
perfüze alanların olması halinde kapiller floresans kaybı izlenmektedir. RVDT olgularının %25'inden azında optik diskte veya retinada NV gelişmektedir (40). Etkilenen bölgede retina ödemli olmaktadır ve bu bölgenin makulaya yakınlığına bağlı olarak makula ödemi gelişebilmekte ve görme kaybına yol açabilmektedir.

Günümüzde kullanımı giderek artan geniş açılı anjiyografilerde periferik retinadaki non-perfüze alanlar daha iyi değerlendirilemekte olup, iskemik indeks hesaplanması (non-perfüze alanın total retina alanına oranı) açısından henüz standardizasyon sağlanamamıştır (Şekil 2.3-2.6).



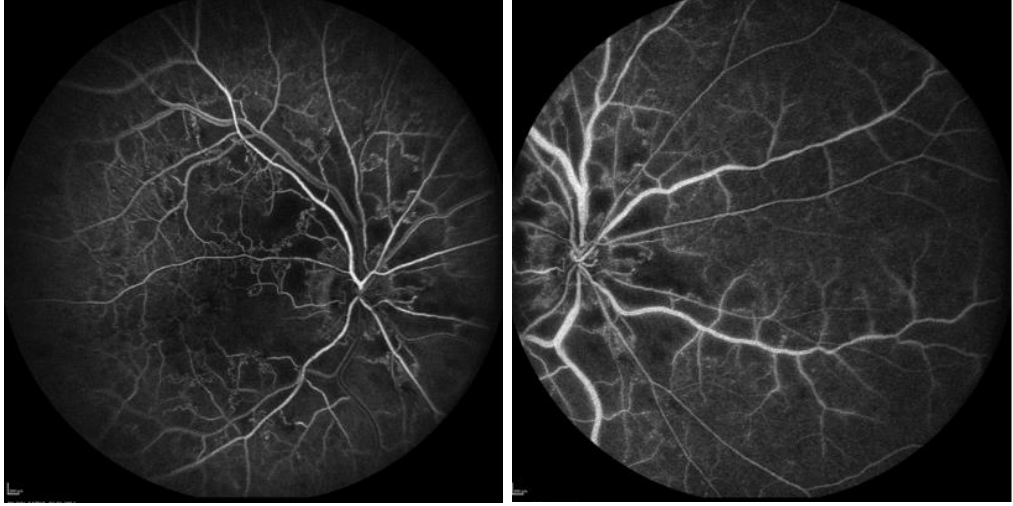
Şekil 2.3: İskemik üst temporal RVDT olgusunda FFA görüntüsü

(Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Retina Birimi Arşivi'nden alınmıştır.)



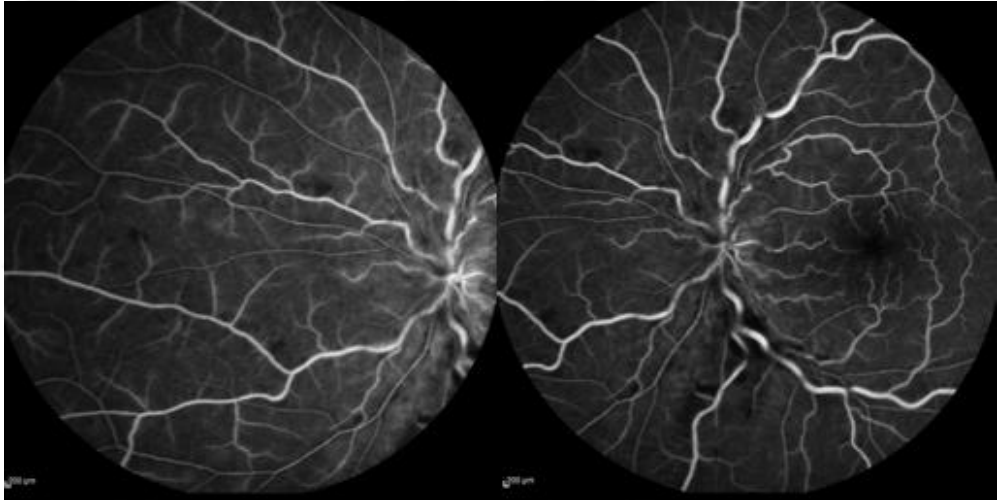
Şekil 2.4: İskemik olmayan RVDT olgusunda FFA görüntüsü

(Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Retina Birimi Arşivi'nden alınmıştır.)



Şekil 2.5: İskemik RVKT olgusunda FFA görüntüsü

(Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Retina Birimi Arşivi'nden alınmıştır.)

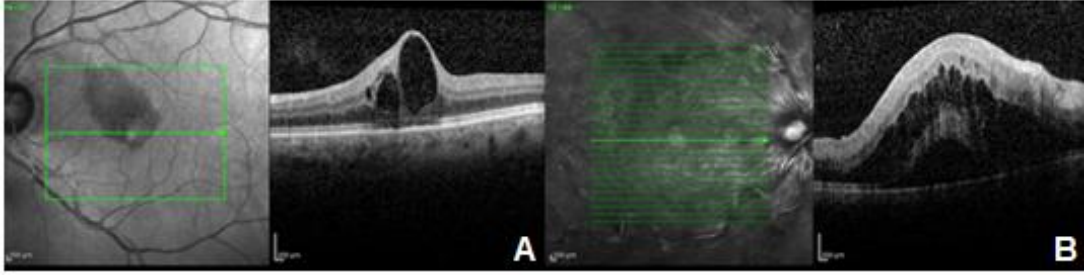


Şekil 2.6: İskemik olmayan RVKT olgusunda FFA görüntüsü

(Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Retina Birimi Arşivi'nden alınmıştır.)

2.4.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Makula ödeminin tespiti ve takibinde önemli rolü olan OKT adeta optik biyopsi yaparak retina katmanlarını ayrıntılı olarak göstermektedir. Gelişen teknoloji ile günümüzde yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlanması nedeniyle sadece RVT'de değil, retinanın birçok hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.7). OKT santral makula kalınlığı (SMK), makula hacmi (MH) gibi kantitatif sonuçlar da vermektedir. Ayrıca SCORE çalışmasında fotoreseptör iç ve dış segmentlerindeki değişikliklerin görme keskinliği ile korelasyonu olduğu gösterilmiştir (41).



Şekil 2.7: RVT'ye bağlı makula ödeminde OKT görüntüsü.

A: Dal tıkanıklığına bağlı intraretinal ödem, B: Kök tıkanıklığına bağlı intraretinal ödem ve subretinal sıvı görüntüsü- (Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Retina Birimi Arşivi'nden alınmıştır.)

2.5. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA TEDAVİ

RVT'de erken ve geç dönemde görmeyi tehdit eden en önemli nedenler makula ödemi ve iskemi olduğundan tedavi yaklaşımları da buna göre belirlenmiştir. İntravitreal farmakolojik tedaviden önce RVT tedavisi gözlemden ibaret idi. RVKT'nin doğal seyri konusunda elde edilen bilgilere göre başlangıç görmesi 20/40 veya daha iyi olan olguların %67'si görme korumaktadır. Başlangıç görme 20/50 - 20/200 arasında olan olguların %21'inde sonuç görme 20/50 den iyi, %41'inde 20/50 - 20/200 arasında grupta, %38'i ise 20/200 den düşük düzeyde kaldığı tespit edilmiştir. Başlangıç görme 20/200'den daha kötü olanların ise sadece %20'sinde görmede artma olduğu görülmüştür (42).

2.5.1. RVKT Tedavisi

2.5.1.1. Lazer Fotokoagülasyon

RVKT'ye sekonder gelişen makula ödemi vakalarında tekbaşına veya intravitreal steroid ya da anti-VEGF tedavisine ek olarak uygulanan grid lazer fotokoagülasyonunun ilave bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (43).

Panretinal fotokoagülasyon ise iriste veya açıda NV varlığında uygulanması gereken temel tedavi olarak görülmektedir (6). Ön segment neovaskularizasyonu sıkı takip edilmeli ve başladığı anda mutlaka panretinal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmalıdır. Arka segment neovaskularizasyonu iskemik RVKT'de dahi nadir görülmektedir; çünkü bu olgular genellikle öncesinde ön segment neovaskularizasyonu nedeniyle panretinal fotokoagülasyonla tedavi edilmektedir.

Günümüzde makula ödemi tedavisinde kullanımı yaygınlaşmaya başlayan eşikaltı makula lazerlerinden olan mikropulse lazerin RVDT'ye sekonder gelişen makula ödeminde de güvenli ve etkin tedavi seçeneklerinden biri olduğu gösterilmiştir (44).

2.5.1.2. İntravitreal Kortikosteroid

Kortikosteroidler hücre membranında fosfolipaz inhibisyonu ile araşidonik asit salınımını bloke ederek ve sonuç olarak prostaglandin sentezini azaltarak antienflamatuar etki gösterirler. Ayrıca VEGF ve IL-6 gibi proenflamatuar mediyatörlerin salınımını baskıladığı ve kapiller geçirgenliği azalttığı gösterilmiştir (45).

SCORE çalışmasında intravitreal triamsinolonun (IVTA) 1 mg ve 4 mg olarak iki ayrı dozda RVKT olgularında kullanımı gözlem grubuyla karşılaştırılmıştır (55). SCORE çalışmasının sonuçlarında IVTA gruplarında erken dönemde anlamlı bir fonksiyonel ve anatomik iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ancak tekrarlayan enjeksiyonlarda bu başarının korunmadığı görülmüştür. Bu çalışmada 12. ayda ≥ 15 harf kazanımı açısından 1 mg ile 4 mg grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamış; fakat katarakt ve göz içi basıncı artışı gibi komplikasyonların 4 mg verilen grupta daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada kullanılan koruyucu madde içermeyen triamsinolon (TRIVARIS, Allergan) kullanıldığı ve bunun ülkemizde bulunmadığı unutulmamalıdır (46).

Daha sonra deksametazon içerikli daha potent ve yavaş salınımlı bir intravitreal implant (Ozurdex, Allergan) geliştirilmiştir. GENEVA çalışmasında hem RVKT hem de RVDT olgularında 0,35 mg ve 0,7 mg deksametazon içeriği olan implant grubu ile sham grubu karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak 30. ve 90. günler arasında ≥ 15 harf kazanımı olan gözlerin sayısının sham grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu tespit edilirken maksimum etkinliğin 60. günde olduğu ifade edilmiştir (47). Aynı çalışmada maksimum göz içi basınç artışının 2. ayda görüldüğü ve bu olguların %19'unun topikal antiglokوماتoz ile %0,7'sinin ise cerrahi tedavi ile 6. ayda normal göz içi basıncına sahip olduğu değerlendirilmiştir. Katarakt progresyonu da implant gruplarında %7 oranında saptanırken; sham grubunda %4 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarıyla 0,7 mg deksametazon implantının (Ozurdex, Allergan) ABD'de, AB ülkelerinde ve Türkiye'de RVKT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde kullanılması ilgili kuruluşlarca kabul edilmiştir.

2.5.1.3. İntravitreal Anti-VEGF

Bevasizumab: Avastin (Genentech, South San Francisco, Kalifornia, ABD) VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan insan monoklonal antikorudur. RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkinliğinin gösterildiği yayınlar mevcuttur. Ancak bunlar kısa dönem çalışmalardır (48). Prager ve ark. (49) bevasizumab ile tedavi ettikleri RVT olgularının 12. ay takibinde ortalama 16 harflik görme keskinliği artışı saptamışlardır. Bu artış RVDT olgularında RVKT olanlara göre daha fazla olmuştur. Buradaki önemli nokta her iki grupta da OKT'de 12. ayda benzer oranda SMK azalması olurken, görme keskinliğindeki değişimin farklı olmasıdır.

Ranibizumab: Lucentis (Genentech Inc, South San Francisco, Kaliforniya, ABD), VEGF'nin bütün izoformlarını spesifik olarak inhibe eden ve antikorun Fab kısmından oluşmuş bir rekombinan monoklonal antikor fragmanıdır. CRUISE çalışmasında RVKT'ye bağlı makula ödemi olan vakalar randomize olarak üç gruba ayrıldı (0,5 mg RBZ: 0,3 mg RBZ: Sham) (50). Çalışmaya dahil olan hastalara 6 ay boyunca aylık enjeksiyon yapıldı. Çalışmanın 6. ayında ≥ 15 harf kazanımı olanların yüzdeleri ve SMK azalması açısından ranibizumab yapılan gruplar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu. Onikinci ayda ise fonksiyonel sonuçlarda anlamlı fark korunurken anatomik kazanımlarda gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. CRUISE çalışmasını tamamlayan hastalardan gönüllü olanlar HORIZON çalışmasına dahil edildi. Kontroller esnasında SMK > 250µm olanlar veya araştırmacıların gözlemine göre dirençli ve tekrarlayan makula ödemi olan vakalara 0,5 mg RBZ enjeksiyonu yapıldı. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ikinci yılda da kullanımı güvenli olduğu değerlendirildi. Fakat enjeksiyon intervalinin açılması nedeniyle fonksiyonel ve anatomik kazanımlar CRUISE çalışmasına göre daha zayıf idi, bu nedenle RVKT olgularında ikinci yılda da takiplerin daha sık yapılması önerildi (51).

Aflibercept: Aflibercept (Regeneron, New York, ABD) insan IgG'sinin Fc bölümünden oluşan ve VEGFR1 ve VEGFR2'nin hücre dışı domainleriyle birleştirilmesinden oluşturulmuş füzyon proteindir. Tüm VEGF-A ve VEGF-B'lerle beraber plasental büyüme faktörünü (PGF) de yüksek bir affinite ile inhibe eder. COPERNICUS çalışması afliberseptin güvenlik ve etkinlik çalışması olup randomize, çift kör olarak yapılmıştır (52). Bir gruba 6 ay boyunca aylık 2 mg

aflibersept, diğ er gruba ise aylık sham enjeksiyon yapılmıştır. 6-12 ay boyunca aylık kontrollerde her iki gruba ihtiyaç duyulması halinde aflibersept enjeksiyonu yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre ilk 6 ayda aylık enjeksiyonlar ile anlamlı bir fonksiyonel ve anatomik kazanım elde edilirken 6-12 ay arasında aylık kontrollerde ihtiyaca göre yapılan enjeksiyon (PRN) sırasında da bu kazanımlar büyük oranda korunduğ u gözlenilmiştir. Fakat 12. aydan sonra kontrol aralığının açılması ile fonksiyonel ve anatomik kazanımlarda ciddi kayıpların olduğ u izlenmiştir. Sonuç olarak afliberseptin güvenliğ i açısından uzun dönemde önemli komplikasyon tespit edilmemişken, kazanımların korunamaması nedeniyle RVKT olgularında monitorizasyonun daha sıkı yapılması önerilmiştir. GALLILEO çalışması da randomize, çift kör çalışma olup 2 mg aflibercept enjeksiyonu ve sham enjeksiyonu yapılan gruplar karşılaştırılmıştır. COPERNICUS'tan farklı olarak bu çalışmada sham grubuna çalışma boyunca sham enjeksiyonu yapılırken, aflibersept grubuna 6-12 ay arasında aylık kontroller ile ihtiyaç halinde enjeksiyon (PRN) uygulanmıştır (53,54). Bu çalışmada perfüzyonu olan ve olmayan gruplar da ayrıca değerlendirilmiştir. İlk 6 ayda ciddi anatomik ve fonksiyonel kazanımların olduğ u ve bunların 6-12 ay arasında da devam ettiğ i görülmüştür. 6-12. aylar arasında bazı hastalarda makula ödeminde artış olması nedeniyle, bazı vakaların aylık tedaviye devam edilmesi halinde daha iyi sonuçları olacağına değ inilmiştir.

Bütün anti-VEGF çalışma gruplarında RVKT'ya bağı lı makula ödemi olgularında tedaviye erken başlanması halinde fonksiyonel ve anatomik kazanımların daha iyi olduğ una değ inilmiştir.

Bu tedavilerin dışında trombolitik tedaviler ve vitrektomi ile radyal optik nörotomi uygulanması da denenmiş tedaviler arasındadır. Ancak bu tedavilerin başarısı ve güvenliğ i açısından yeterli veri bulunmamaktadır (55,56).

2.5.2. RVDT Tedavisi

2.5.2.1. Gözlem

Makulanın etkilenmediğ i olgular tedavisiz takip edilebilir. Makulanın etkilendiğ i ve görme keskinliğ inin düştüğ ü durumlarda da görme artışı RVKT'ye göre daha fazladır (57).

2.5.2.2. Lazer Fotokoagülasyon

RVDT çalışma grubunun çalışmasında lazer fotokoagülasyon uygulanan gözlerde 3 yıllık takipte görme artışı 1,3 sıra iken, hastaların %40'ında EİDGK (LogMAR) 0,3'ten; %12'sinde ise 1,00'den kötü idi. Bu yüzden çalışma sonucunda yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi önerilmiştir (57). Aynı zamanda lazer fotokoagülasyonun kısıtlı bir grupta yapılabileceği ifade edilmiştir. Bu gruba EİDGK (LogMAR) 0,3'ten kötü olan, FFA'da makula iskemisi ve hemorajisi olmayanlar dahil edilmiştir.

2.5.2.3. İntravitreal Kortikosteroid

İVTA'nın uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışması olan SCORE'da bu hasta grubunda fayda sağlanmadığı gösterilmiştir (58). GENEVA çalışmasında ise 0,7 mg deksametazon implant yapılan gruptaki hastaların ilk 6 ayda %30'unda, ikinci 6 ayda %32'sinde ≥ 15 harf kazanım olduğu görülmüş ve bu sham enjeksiyonu yapılan gruba göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur (59).

2.5.2.4. Anti-VEGF

Bevasizumab: RVDT'ye bağlı makula makula ödemi tedavisinde diğer anti-VEGF ilaçlara göre daha az sıklıkta kullanılmaktadır. Prager ve ark.'nın (49) yaptıkları prospektif çalışmada, aylık bevasizumab enjeksiyonu yapılan RVDT grubunda 12 aylık takipte EİDGK'de 18 harflik artış ve SMK'da 241 μ m kazanım saptanmıştır. Bu ve benzeri benzeri çalışmalar bevasizumabın RVDT tedavisinde güvenli alternative olduğunu göstermektedir.

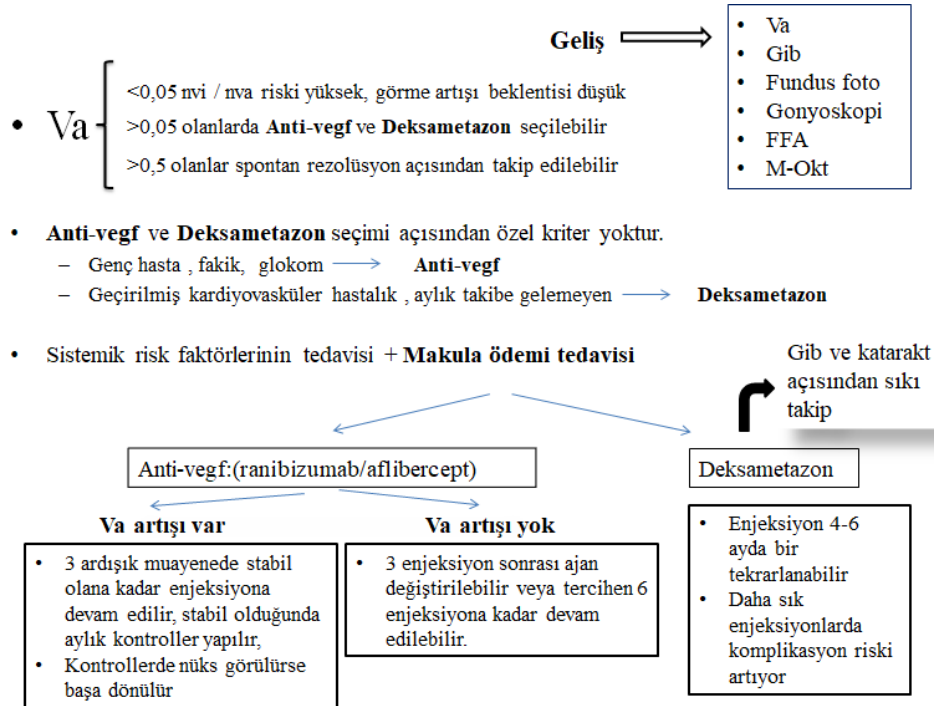
Ranibizumab: BRAVO çalışmasında 6 ay boyunca aylık enjeksiyon olacak şekilde üç grup oluşturulmuştur (0,3 mg RBZ: 0,5 mg RBZ: Sham). İlk 6 ayda ortalama harf kazanımı ranibizumab gruplarında (0,3 mg RBZ: 0,5 mg RBZ) sırasıyla + 16.6 ve + 18.3 harf iken, sham grubunda + 7,3 harf idi (60). Bu çalışmaya göre ranibizumab grubundaki olguların %20'sinde lazer fotokoagülasyona ihtiyaç duyulurken, sham grubunda bu oran %55 olarak bulunmuştur. HORIZON çalışmasında ise RVKT'den farklı olarak RVDT grubunda ilk 12 aydaki kazanımların korunduğu ifade edilmiştir. RETAIN çalışmasında RVDT verilerine göre ortalama 49 ay takip edilen olguların %50'sinde makula ödemi tamamen

kaybolmuştu ve bu olguların %76'ında son enjeksiyonları ilk iki yıllık dönemde yapılmıştı. Ödemin devam ettiği %50 vakada ise kazanımların korunması için 4. yılda gereken ortalama enjeksiyon sayısı 3,2 idi (61).

Aflibersept: Aflibersept'in RVDT'ye bağlı makula ödemi olgularının tedavisini inceleyen çalışması VIBRANT çalışmasıdır (62). Bu çalışmaya RVDT ve HRVT olguları dahil edilmiş ve 1:1 şeklinde yapılan randomizasyon uygulanmış olup, olguların bir kısmına 6 ay boyunca aylık 2 mg aflibersept enjeksiyonu yapılırken diğer gruba lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştı. Bu çalışma bu yönden de oldukça önemli bir çalışmadır. BRAVO çalışmasından farklı olarak anti-VEGF tedavisinin sham enjeksiyonu ile değil lazer fotokoagülasyon tedavisi ile karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Sonuçlarına bakıldığında ilk 6 ayda aylık uygulanan aflibersept enjeksiyonunun hem fonksiyonel, hem de anatomik kazanımlar yönünden grid lazer fotokoagülasyon tedavisine üstün olduğunu görülmüştür.

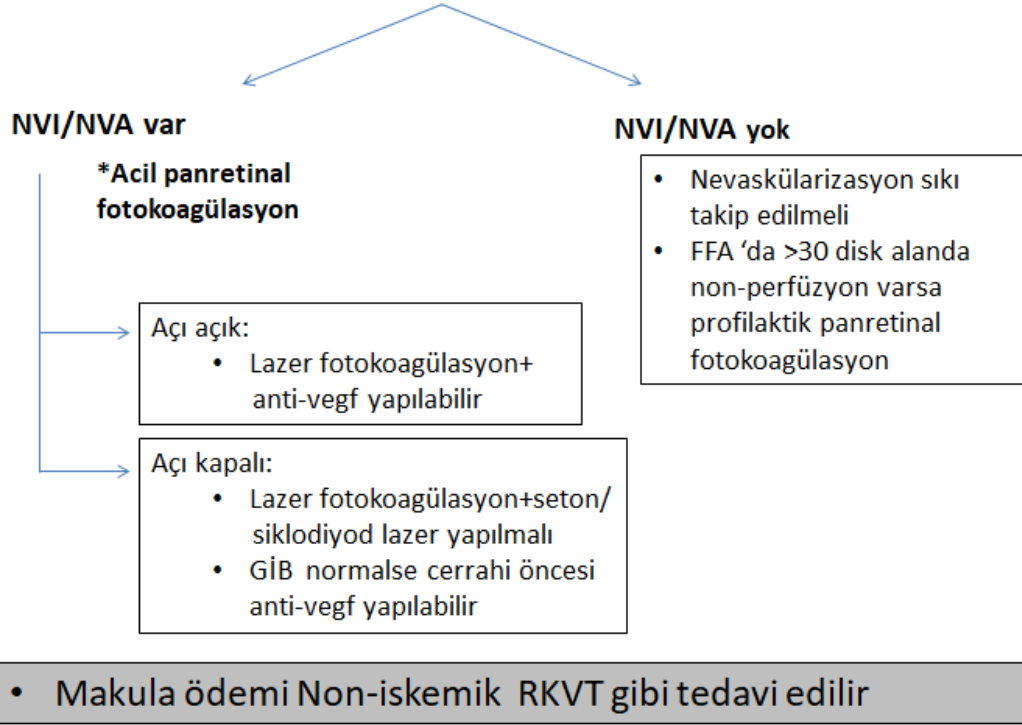
2.6. RVT'DE TEDAVİ ALGORİTMASI

Royal College of Ophthalmologists (RCOphth) tarafından klinik araştırmalar göz önünde bulundurarak 2015 yılı Temmuz ayında yayınlanan RVT Tedavi Rehberi' ni aşağıdaki gibi özetleyebiliriz (62).



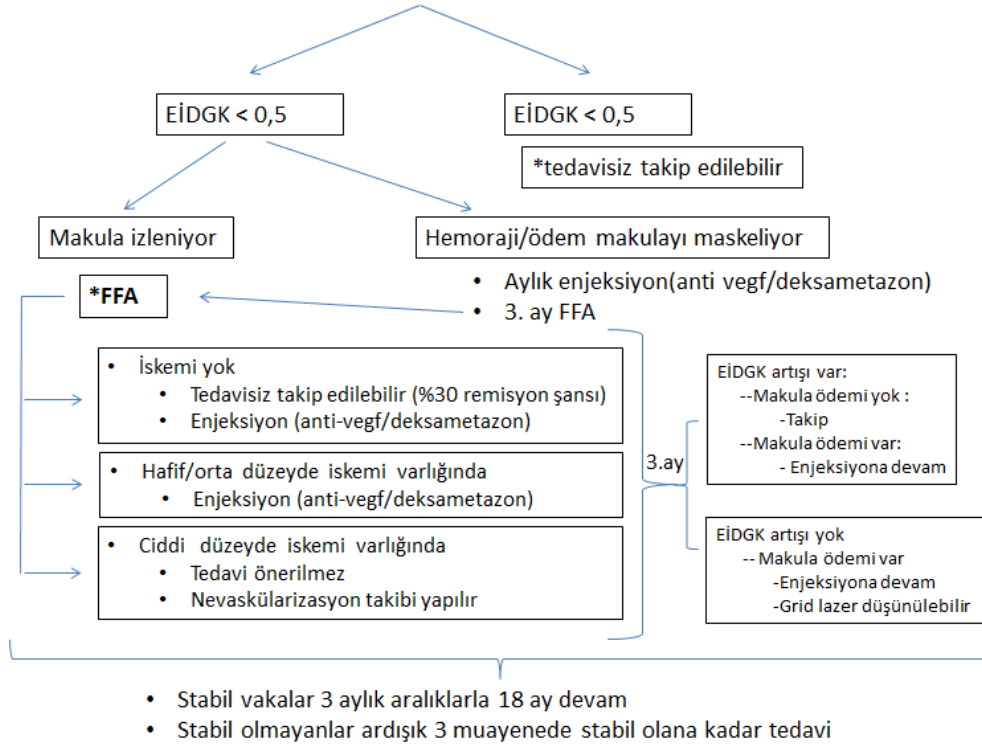
Şekil 2.8: İskemik Olmayan RVKT

İskemik RVKT

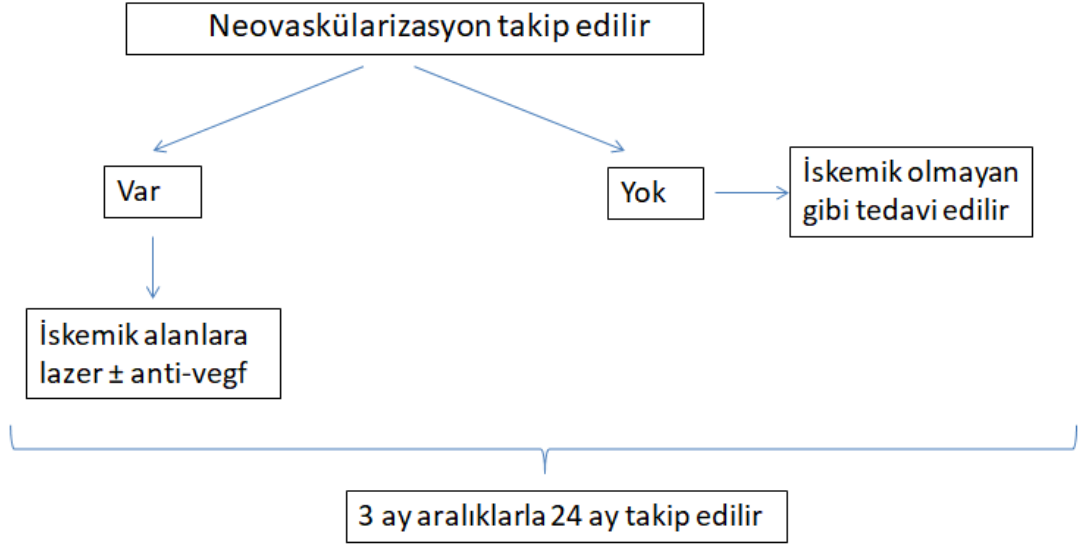


Şekil 2.9: İskemik RVKT

İskemik Olmayan RVDT



Şekil 2.10: İskemik Olmayan RVDT



Şekil 2.11: İskemik RVDT

İntravitreal uygulanan ilaçlar arasında değişim yapmak da mümkün olmaktadır, fakat değişimin sonuçları çalışma sayısının yetersiz olmasından dolayı tartışmalıdır. Lehmann-Clarke ve ark. (63)'ün yaptığı çalışmada 6 ay boyunca yapılan aylık ranibizumab enjeksiyonlarına rağmen intraretinal/subretinal sıvı olan vakalar dirençli olarak kabul edilmiş ve iskemik RVKT olgularında aflibersept geçilebileceği böylece hem fonksiyonel, hem de anatomik kazanım olduğu ifade edilmekte. Chiquet ve ark. (64) ise bevakizumab ve deksametazon implantı tedavileri arasında değişim yaptıkları 12 aylık çalışmanın sonucunda bevakizumabtan yanıt alamadıkları vakalarda deksametazon implanta geçilmesinin olumlu sonuçlar verdiği fakat intravitreal deksametazon tedavisine yanıt alınamayan vakalarda bevasizumaba geçilmesi halinde olumlu bir kazanımın olmadığını belirtmişlerdir. Pielen ve ark. (65) yaptıkları çalışmada ise hem anti-VEGF'den deksametazon implantına, hem de deksametazon implantı'ndan anti-VEGF'e geçişlerde anatomik ve fonksiyonel olarak anlamlı kazanımların olduğu gösterilmiştir.

2.7. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA PROGNOZ

Kendini sınırlayan hastalık olmasına rağmen iyileşme süresi ve düzeyi kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Genel olarak genç popülasyonda ve risk faktörü az olan bireylerde daha iyi bir fonksiyonel ve anatomik geri kazanım elde edilmesi mümkündür (66).

2.7.1. RVKT'de Prognoz

Hayreh ve ark.'nın (67) yaptığı çalışmada gözlemlenilen 155 olguluk iskemik olmayan RVKT'de olgularının %65'inde 20/25 ve üzerinde, %77'sinde 20/40 ve üzerinde, %7'sinde 20/50–20/70 arasında, %9'unda 20/80–20/200 arasında ve %7'sinde 20/400 ile parmak sayma düzeyi arasında sonuç görme keskinliğine ulaşıldığı ve makula ödemi ile retinopatinin tamamen gerilediği saptanmıştır.

RVKT Çalışma Grubu'nun (38) verilerine göre RVKT'de sonuç görme keskinliği büyük ölçüde başlangıçtaki görme keskinliğine bağlıdır. Bu çalışmada başlangıçtaki görme keskinliği 20/200'ün altında olan olguların %80'inde görme keskinliğinde artış görülmemiştir. Ancak 20/40 üzerinde görme keskinliği ile başvuran olguların %65'inde takiplerde bu seviye korunmuştur.

Sonuç görme keskinliği üzerindeki en önemli faktörlerden biri de iskemi ve bunun düzeyidir. Yapılan bir çalışmada iskemik RVKT'li olguların %87'sinde sonuç görme keskinliği 20/400 ve daha altında, iskemik olmayan olguların %57'inde ise 20/30 ve üzerinde bulunmuştur (68).

2.7.2. RVDT'de Prognoz

Hayreh ve ark.'nın (69) RVDT'nin doğal seyrini gözlemlemek için yaptığı bir çalışmada olgular ortalama üç yıl takip edilmiş ve makuler ödemin çekilmesi sonrasında majör ven tıkanıklığı olan hastaların %76'sında, makuler ven tıkanıklığı olan hastaların ise %58'inde en az 3 sıra görsel kazanım olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada makula ödeminin bağlı semptomatik RVDT'de olguların %18'inde 4,5 ayda, %41'inde ise 7,5 ayda makula ödeminde spontan düzelme izlendiği değerlendirilmiştir. RVDT'de kötü prognostik faktörler kronik makula ödemi, makuler dal tıkanıklığı ve neovaskularizasyon olarak değerlendirilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.09.2018 tarih ve 18/226 proje numarası ile onay alındı. 2015-2018 yılları arasında Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Retina Biriminde takip edilen, RVT tanısı alan ve eşlik eden makula ödemi olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

3.1. TEDAVİ GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Makula ödemi için intravitreal anti-VEGF ilaçtan (aflibersept, ranibizumab, bevasizumab) deksametazon implantına geçiş yapılan gözler 1. grup, deksametazon implantından anti-VEGF ilaca geçiş yapılan gözler 2. grup, tedavi süresince sadece anti-VEGF uygulanan gözler 3. grup olarak belirlendi.

3.2. ÇALIŞMA KAPSAMINA ALINMA ÖLÇÜTLERİ

Herhangi bir tipte RVT geçiren, buna bağlı makula ödemi saptanan ve tedavi amacıyla intravitreal enjeksiyon yapılan hastalar çalışma için aday olarak belirlendi.

- a. Dosyaları taranan hastalardan tedavi öncesi ve takip sürecindeki oküler muayene bulguları tam olan olgular,
- b. OKT'de SMK'sı 250 µm ve üzerinde olan olgular,
- c. Takipleri düzenli olan ve en az takip süresi 12 ay olan hastalar incelemeye alındı.

3.3. ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA ÖLÇÜTLERİ

- a. Dosya bilgileri eksik olan olgular,
- b. Takipleri düzensiz olan hastalar,
- c. Çalışmaya dahil olma tarihinden önce herhangi bir zamanda intravitreal enjeksiyon uygulananlar ya da herhangi bir zamanda LFK tedavisi uygulanan hastalar,
- ç. Görme seviyesini etkileyecek kornea kesafeti, glokom, katarakt gibi ön segment rahatsızlıkları; yaşa bağlı makula dejenerasyonu, epimakuler

membran, vitreoretinal çekinti, diyabetik retinopati, üveit gibi arka segment patolojisi olan olgular

- d. FFA ve OKT görüntüleri net olmayan hastalar.
- e. EİDGK'ni ve arka segmentten görüntü (FFA ve OKT) alınmasını etkileyecek düzeyde vitreus içi kanaması olanlar,
- f. Sistemik hastalıkları nedeniyle retinotoksik ilaç (etambutol, tamoksifen, klorokin vb) kullanım öyküsü olan hastalar,
- g. Eşlik eden retinal arter tıkanıklığı olan hastalar,
- ğ. OKT'de SMK <250 µm olan hastalar.

3.4. KLİNİK MUAYENE YÖNTEMİ

Hastaların LogMAR eşeline göre EİDGK değerleri alındıktan ve pupil ışık reaksiyonları değerlendirildikten sonra %0,5 tropikamid (%0,5 tropamid, 5 ml, Bilim İlaç, Türkiye) damla ile pupil dilatasyonu yapıldıktan sonra biyomikroskopta detaylı ön segment muayenesi ve 90 Dpt lens ile de santral ve perifer arka segment muayeneleri yapıldı.

3.5. FFA YÖNTEMİ

Her hastaya sistemik hastalık, hamilelik, bebek emzirme ve alerjik reaksiyon geçmişleri açısından sorgulama yapıldı. Tüm çekimler anaflaktik reaksiyona karşı önlem olarak müdahaleye hazır malzeme ve doktor eşliğinde yapıldı. Hastalardan bilgilendirilmiş hasta onamı alındı. Farmakolojik pupil dilatasyonu %0,5 tropikamid damla ile yapıldı. Gözlerin öncelikle kırmızıdan yoksun fotoğrafları alındı. Bütün hastalara antekubital ven aracılığıyla 5 ml %10'luk sodyum floresein bolus şeklinde intravenöz enjeksiyonla verildi. Enjeksiyonu takiben gözlerden prearteryel, arteryel, arteryovenöz ve venöz aşamaları gösteren FFA (HRA-2; *Heidelberg Retina Angiograph*, Heidelberg, Almanya) görüntüleri alındı. Ayrıca 10. dakikaya uzanan geç dönem görüntüleri de alındı. Tüm gözlere ait görüntülerde floresein kaçığına neden olan NV odakları, diffüz ya da kistoid makuler ödem varlığı ve yaygınlığı erken ve geç evrelerde incelendi. Aynı zamanda kapiller perfüzyon defekti olan bölgeler ve yaygınlığı da değerlendirildi.

FFA görüntülerinde RVKT olan hasta grubunda 10 optik disk çapından (38), daha büyük kapiller perfüzyon defekti olanlar iskemik RVT olarak değerlendirildi.

3.6. OKT YÖNTEMİ

Hastaların OKT çekimleri Spektralis OKT (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Almanya) ile yapıldı. Her hastaya teste uyum sağlaması için gerekli bilgiler verildi. Çekim yapılacak gözün pupil çapının en az 7 mm olması sağlandı. Bu amaçla %0,5 tropikamid damla ile pupil dilatasyonu sağlandı. Hastanın makula bölgesinin netlik ayarı yapıldı. Fovea merkez kalınlığını tespit etmek için; retina, fovea merkezinden geçen ve yerleşimi manuel olarak ayarlanabilen, papillomakular demete paralel, 5 mm'lik lineer seri kesitler ile tarandı. Uygun kesitler seçildikten sonra fovea merkez kalınlığı mikron cinsinden kaydedildi. Ölçümler otomatik modda yapıldı.

Değerlendirme aşamasında bakılacak parametreler belirlendi:

1. Santral Makula Kalınlığı (SMK): Santral bölgede 1 mm'lik alan içerisinde iç limitan membran ve retina pigment epiteli arasında kalan mesafe olarak belirlendi.
2. Total Makula Hacmi (TMH): Taranan 6 mm çaplı alan içerisinde kalan retinanın hacmi olarak belirlendi.
3. Santral Makula Kalınlığı Değişimi (SMKd): Farklı zamanlarda yapılan iki ölçüm arasındaki fark olarak belirlendi ve üç grupta incelendi.
 - (1) Son SMK – Geliş SMK (her üç hasta grubu için geçerli)
 - (2) Son SMK – Geçiş öncesi SMK (sadece tedaviler arası geçişler yapılan 1. ve 2. grup için geçerli)
 - (3) Geçiş öncesi SMK – Geliş SMK (sadece tedaviler arası geçişler yapılan 1. ve 2. grup için geçerli)
4. Total Makula Hacmi Değişimi (TMHd): Farklı zamanlarda yapılan iki ölçüm arasındaki fark olarak belirlendi ve üç grupta incelendi:
 - (1) Son TMH – Geliş TMH (her üç hasta grubu için geçerli)
 - (2) Son TMH – Geçiş öncesi TMH (sadece tedaviler arası geçişler yapılan 1. ve 2. grup için geçerli)
 - (3) Geçiş öncesi TMH – Geliş TMH (sadece tedaviler arası geçişler yapılan 1. ve 2. grup için geçerli)

3.7. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON UYGULAMA VE TAKİP YÖNTEMİ

İntravitreal enjeksiyonlar standart olarak tüm hastalara steril şartlarda uygulandı. Enjeksiyon yapılacak olan tüm hastalara hastalıkları, uygulanacak tedavinin yararları ve muhtemel komplikasyonları ayrıntılı olarak anlatıldı. Daha sonra aydınlatılmış onam formları okunarak tedaviye katılım onayları alındı. Steril koşullarda %0,5'lik proparakain (Alcaine®; Alcon Laboratories, FortWorth, TX, ABD) ile yapılan topikal anesteziyi takiben göz çevresine %10, göz içine ise %5'lik povidon iyot ile en az 2 dakikalık asepsi ve antisepsi uygulandı. Limbustan, fakik hastalarda 3,5 mm, psö dofak hastalarda ise 3 mm geriden 30 gauge iğne ile enjeksiyon uygulandı. Hastalara bevasizumab 1,25 mg/0,05 ml dozunda, ranibizumab 0,5 mg/0,05 ml dozunda, aflibersept 2 mg/0,05 ml ve deksametazon implantı ise 0,7 mg dozunda uygulandı. Tüm hastalarda enjeksiyondan hemen sonra optik disk perfüzyonu ve görme keskinliği kontrol edildi. Enjeksiyon uygulamaları tüm hastalara aynı şartlar altında, retina birimi öğretim üyeleri denetiminde ve gözetiminde uygulandı. Enjeksiyon sonrasında 5 gün süre ile antibiyotikli damla tedavisi verildi. Enjeksiyon uygulanan hastalara 1. gün, 1. hafta ve 1. ayda enflamasyon ve göz içi basınç kontrolü yapıldı. Enjeksiyon sonrasındaki 1. ay kontrolünde EİDGK değerlendirilen tüm hastalara yapılan ön ve arka segment muayeneleri sonrasında makula OKT testi yapıldı. Hastalara, muayene esnasında yeni NV gelişiminden şüphelenilirse o ayki kontrolde, aksi takdirde 6 ayda bir rutin olarak FFA testi yapıldı. Hastaların yapılan kontrol muayenelerinde görme stabilitesi sağlanamayan, snellen eşeline göre 1 sıra düşüş gözlenen, OKT'de SMK'nın 250 µm ve üzerinde olduğu ya da takipler sırasında azalmış olan subretinal sıvı birikiminin arttığı durumlarda tedaviler tekrarlandı. 1. ay kontrolünde SMK düzeyi 250 µm altında olan veya EİDGK 0.1 (LogMAR) ve üzerinde olan hastalar sonrasında aylık değil, 2 aylık kontrollere çağırıldı. Üç enjeksiyona rağmen SMK'da hiçbir azalma olmayan ya da daha da artan olgular tedaviye dirençli kabul edilip aynı ajan ile yeni enjeksiyona tabi tutulmadı. Enjeksiyon sonrası kontrollerde GİB değeri 21 mmHg ve üzeri ölçülen hastalar 1 haftalık kontrollere çağırıldı. Sonraki takiplerde GİB 21 mmHg'nin altına inen olgularda standart enjeksiyon sonrası rutin takiplere geçildi. GİB düzeyi 30 mmHg ve üzerine çıkan hastalara topikal antiglokomatöz tedavi başlandı ve bu olgular glokom birimince de takibe alındı. Bu hastalardan

deksametazon implantı grubunda olanlara da tedaviye anti-VEGF ajanlar ile devam edildi. Hastaların operasyon uygulanabilecek katarakt gelişim kriteri LOCS 3 sınıflamasına göre takip süresinde +4 ve üzerinde nükleer opasite (NO4 ve üzeri), santrale uzanan ve lensin 2/4'ünden fazla (C4 ve üzeri) olan kortikal kesafet, belirgin (P4 ve üzeri) arka subkapsüler kesafet gelişimi olarak tanımlandı (70). Hastaların tedaviye ait sistemik komplikasyonları ile ilgili yeterli bilgi olmadığından değerlendirilmeye alınmadı.

3.8. DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

Birincil değerlendirim ölçütü tedaviler arası geçişler yapılan 1. ve 2. grup için geçiş sonrası ve geçiş öncesi EİDGK değişimi, 3. grup için ise tedavi sonrası EİDGK değişimi olarak belirlendi. İkincil değerlendirim ölçütü ise benzeri şekilde SMK değişimi idi.

Görme keskinlikleri Snellen eşeline göre alındıktan sonra *logarithm of Minimal Angle of Resolution* (logMAR) eşdeğerine çevrildi. Snellen görme keskinliği eşeline göre 0.1 ve üzeri görme keskinliği olan hastalarda standart LogMAR dönüşümü yapıldı. Görme düzeyi 6 metreden parmak sayma (MPS) düzeyinde olanlar Snellen'e göre 0,1 olarak kabul edildi. Görme düzeyi 5 MPS olan hastalar için LogMAR 1.09, 4 MPS olanlar için LogMAR 1.19, 3 MPS olanlar için LogMAR 1.30, 2 MPS olanlar için LogMAR 1.50, 1 MPS olanlar için LogMAR 1.80, daha az ve el hareketi olanlar için LogMAR 2.8 değerleri kullanıldı (71,72).

3.9. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin normal dağılıma uyum testi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Cinsiyet farklılık analizi Ki kare testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyanlarda gruplararası verilerin değerlendirilmesinde Independent Samples T test ve One Way Anova, normal dağılıma uymayan grupta ise Mann Whitney U testi ve Kuskal Wallis uygulandı. Grup içerisinde tedavi öncesi ve sonrası sonuçlarını değerlendirmek için normal dağılım olanlarda Paired Samples T test, normal dağılıma uymayanlarda Wilcoxon signed ranks test kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 34'ü erkek (%55,7), 27'si kadın (%44,3) olmak üzere RVT tanısı alan 61 hastanın 61 gözü dahil edildi. Ortalama yaş $65,49 \pm 12,52$ yıl idi. Hastaların 20'si RVKT (%32,8), 41'i RVDT (%67,2) tanısı almıştı. Ortalama takip süreleri $17,75 \pm 5,43$ ay idi. Hastalar üç grupta incelendi. Gruplara göre demografik ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: RVT'de tedavi gruplarının demografik özellikleri

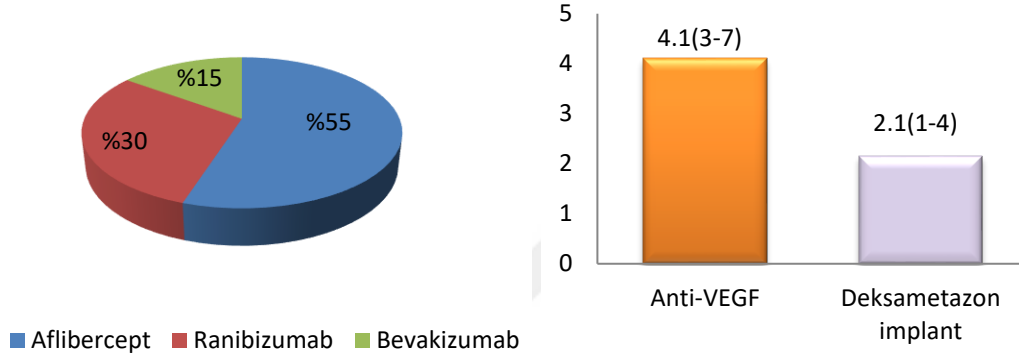
	Anti VEGF- Deksametazon	Deksametazon- Anti VEGF	Anti VEGF	p
Sayı	20 (%32.78)	20 (%32.78)	21 (%34.44)	
Yaş	65.70±9.45	65±11.22	65.76±16.36	*0,978
Cinsiyet				**0.96
Erkek	15(%75)	10(%50)	9(%42.9)	
Kadın	5(%25)	10(%50)	12(%57.1)	
Göz				**0.484
OD	7(%35)	5(%25)	9(%42.9)	
OS	13(%65)	15(%75)	12(%57.1)	
Lens				**0.926
Fakik	15(%75)	16(%70)	16(%76.2)	
Psödo fak	5(%25)	4(%30)	5(%23.8)	
Tanı				**0.879
RVKT	7 (%35)	7 (%35)	6 (%28.6)	
RVDT	13 (%65)	13 (%65)	15 (%71.4)	
Sistemik hastalık				**0.70
DM	2 (%10)	1 (%5)	-	
DM+HT	3 (%15)	2 (%10)	3 (%14.3)	
DM+HT+KAH	1 (%5)	-	-	
HT	3 (%15)	4 (%20)	1 (%4.8)	
KAH	1 (%5)		1 (%4.8)	
Trombositopeni	1 (%5)			
Yok	9 (%45)	12 (%60)	16 (%76.2)	

*One-way ANOVA, **Pearson Ki-kare testi

DM (izole diyabet), HT (izole hipertansiyon), KAH (koroner arter hastalığı),

4.1. ANTİ-VEGF'DEN DEKSAMETAZON İMPLANTINA GEÇİŞ YAPILAN HASTA GRUBU BULGULARI

Bu grupta hastaların ortalama takip süresi 19 ay (12-24 ay) olup, tedavi değişikliği ortalama 10.55. ayda (3-18 ay) yapılmıştır. Hastalara yapılan anti-vegf ilaçların etken maddelerinin oranları ve yapılan enjeksiyon sayısı Şekil 4.1 ve 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.1: Anti-VEGF etken maddeler

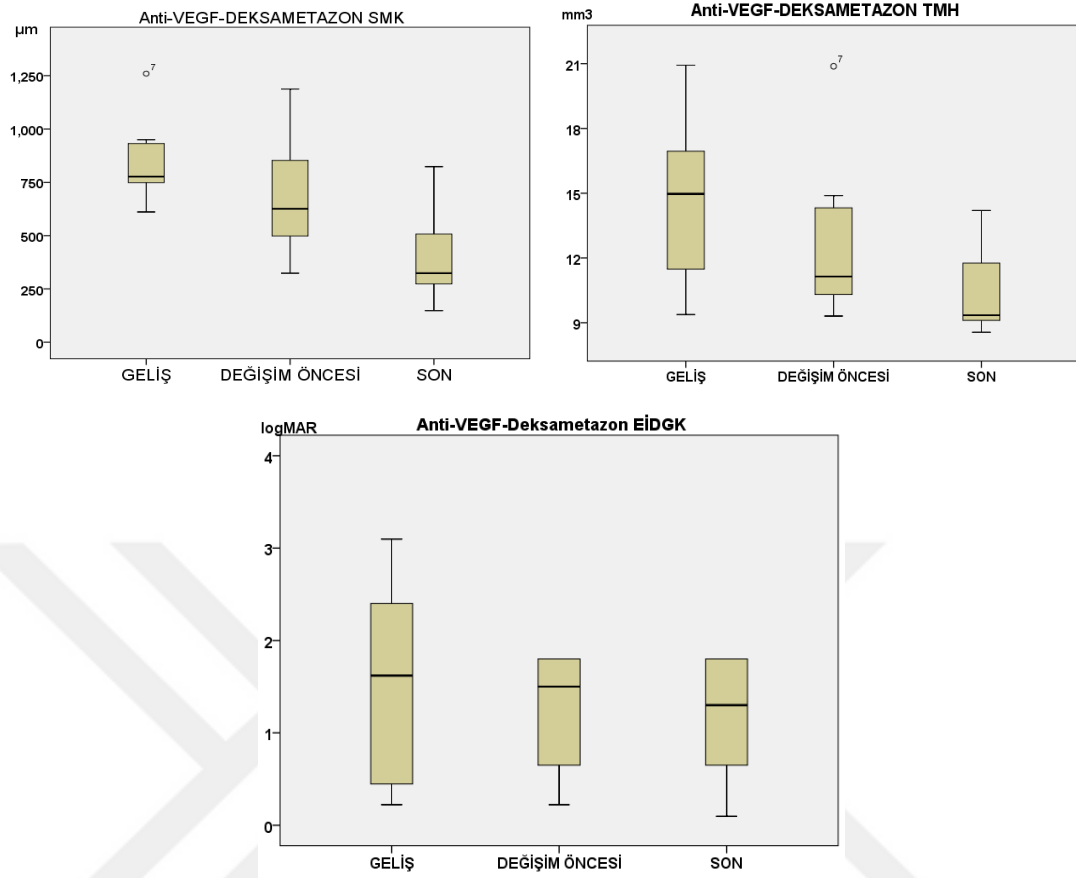
Şekil 4.2: Yapılan enjeksiyon sayıları

4.1.1. Anti-VEGF'den Deksametazon implantına geçiş yapılan RVKT hasta grubu bulguları

Bu grupta RVKT olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası anatomik ve fonksiyonel bulguları Tablo 4.2'de ve Şekil 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.2: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları

		Tedavi öncesi	Anti-VEGF	Deksametazon
SMK	Ortalama	858.4	691	408.3
	Aralık	611-1260	324-1188	148-824
TMH	Ortalama	14.59	12.94	10.55
	Aralık	9.38-20.99	9.31-20.88	8.56-14.20
EİDGK	Ortalama	1.51	1.2	1.15
	Aralık	0.22-3.1	0.22-1.8	0.1-1.8



Şekil 4.3: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği

Tablo 4.3, Tablo 4.4, ve Tablo 4.5’de bu bulgulardaki değişimin istatistiksel analizi özetlenmiştir. Tedavi değişikliği sonrasında SMK’daki kazanımlar istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın, TMH ve EİDGK’de anlamlı değişiklik olmadığı görülmektedir.

Tablo 4.3: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVKT hastalarının SMKd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	$P < 0.05^*$	$P = 0.063^*$
Anti-VEGF	$P < 0.05^*$	

*Wilcoxon testi

Tablo 4.4: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVKT hastalarının TMHd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	<i>P = 0.063*</i>	<i>P = 0.310*</i>
Anti-VEGF	<i>P < 0.05*</i>	

*Wilcoxon testi

Tablo 4.5: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVKT hastalarının EİDGKd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	<i>P = 0.463*</i>	<i>P = 0.345*</i>
Anti-VEGF	<i>P = 0.581*</i>	

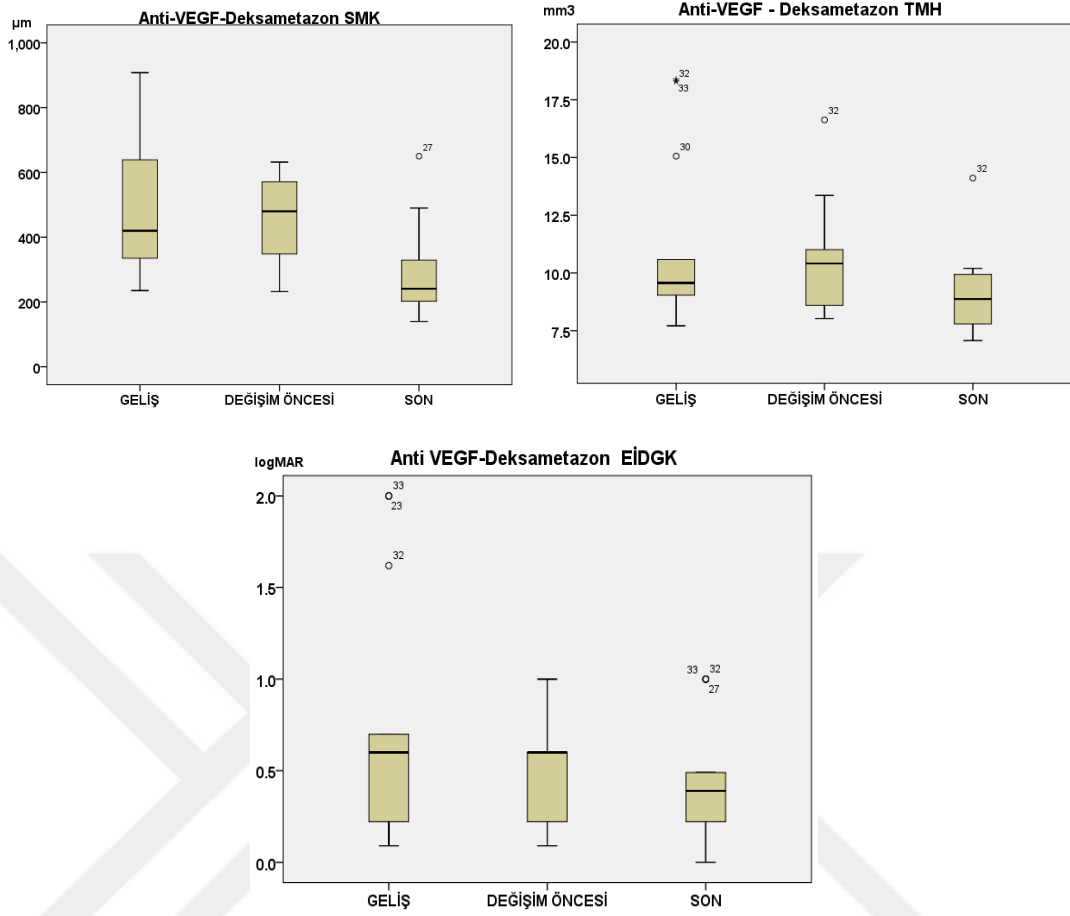
*Wilcoxon testi

4.1.2. Anti-VEGF’den Deksametazon implantına geçişi yapılan RVDT hasta grubu bulguları

Bu grupta RVDT olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası anatomik ve fonksiyonel bulguları Tablo 4.6’da ve Şekil 4.4’te verilmiştir.

Tablo 4.6: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları

		Tedavi öncesi	Anti-VEGF	Deksametazon
SMK	Ortalama	500.4	440.6	295
	Aralık	235-908	232-632	140-650
TMH	Ortalama	11.08	10.48	9.05
	Aralık	7.71-18.37	8.03-16.63	7.07-14.11
EİDGK	Ortalama	0.73	0.48	0.43
	Aralık	0.09-2	0.09-1.0	0.0-1.0



Şekil 4.4: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği

Tablo 4.7, Tablo 4.8, ve Tablo 4.9’da bu bulgulardaki değişimin istatistiksel analizi görülmektedir. Her üç parametrede de tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında deksametazon implantına geçişten sonraki kazanımların istatistiksel olarak anlamlı olduğu, Anti-VEGF yapıldığı dönemde ise tedavi öncesine göre anlamlı fark olmadığı görülmektedir.

Tablo 4.7: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVDT hastalarının SMKd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	$P < 0.05^*$	$P = 0.1^*$
Anti-VEGF	$P < 0.05^*$	

*Wilcoxon testi

Tablo 4.8: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVDT hastalarının TMHd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	$P < 0.05^*$	$P = 0.552^*$
Anti-VEGF	$P < 0.05^*$	

*Wilcoxon testi

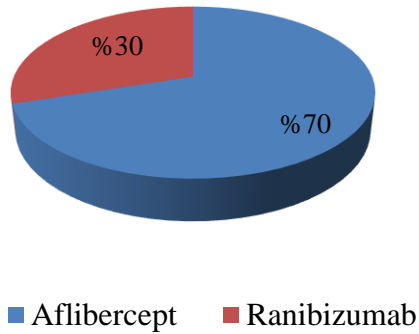
Tablo 4.9: Anti-VEGF–Deksametazon geçişi yapılan RVDT hastalarının EİDGKd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	$P < 0.05^*$	$P = 0.182^*$
Anti-VEGF	$P = 0.108^*$	

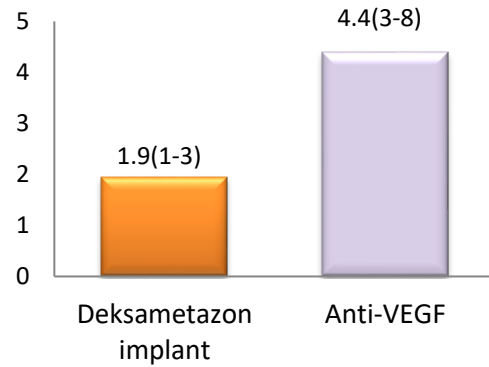
*Wilcoxon testi

4.2. DEKSAMETAZON İMPLANTINDAN ANTI-VEGF'E GEÇİŞ YAPILAN HASTA GRUBU BULGULARI

Bu grupta hastaların ortalama takip süresi 20 ay (12-24 ay) olup, tedavi değişikliği ortalama 9.65. ayda (2-21 ay) yapılmıştır. Hastalara yapılan anti-vegf ilaçların etken maddelerinin oranları ve yapılan iğne sayısı aşağıdaki gibidir.



Şekil 4.5: Anti-VEGF etken maddeler



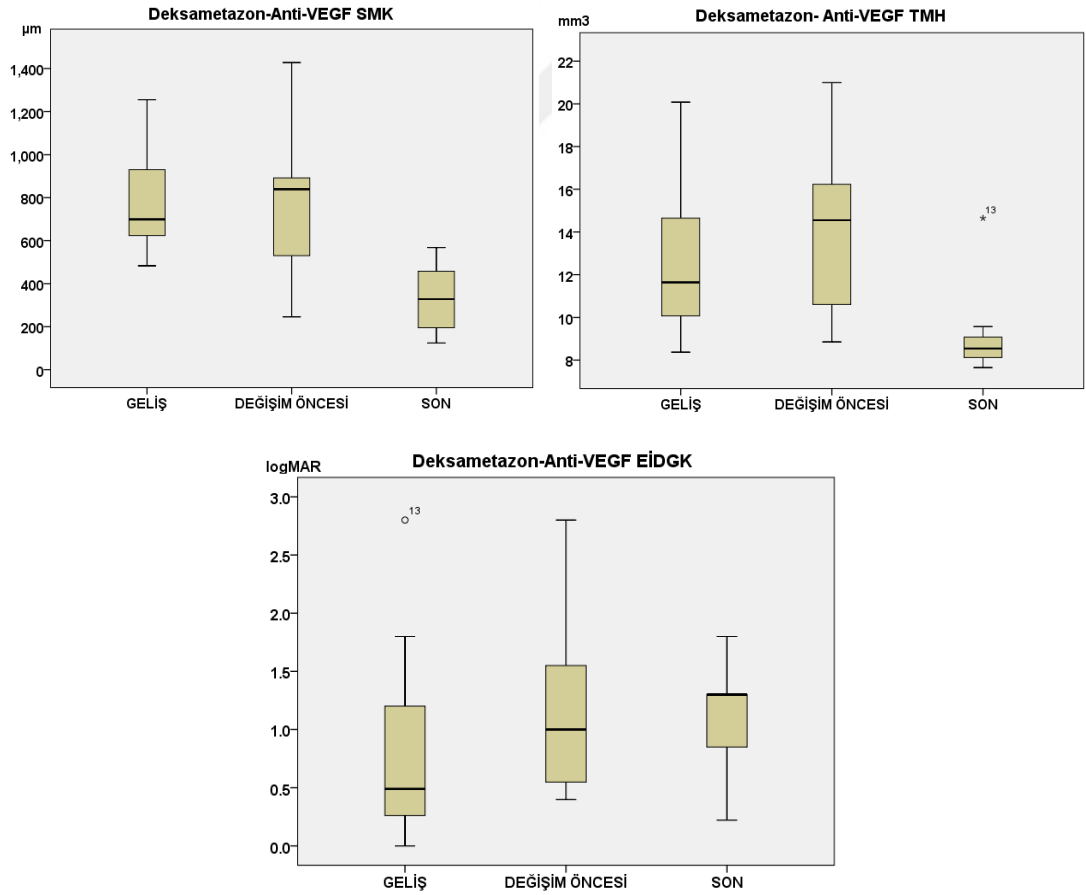
Şekil 4.6: Yapılan enjeksiyon sayıları

4.2.1. Dekstametazon implantından Anti-VEGF'e geçiş yapılan RVKT hasta grubu bulguları

Bu grupta RVKT olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası anatomik ve fonksiyonel bulguları Tablo 4.10'da ve Şekil 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.10: Dekstametazon- Anti-VEGF geçiş yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları

		Tedavi ncesi	Dekstametazon	Anti-VEGF
SMK	Ortalama	792	765	332
	Aralık	483-1255	246-1428	124-568
TMH	Ortalama	12.78	14	9.32
	Aralık	8.37-20.08	8.85-20.99	7.65-14.65
EİDGK	Ortalama	0.88	1.19	1.08
	Aralık	0.0-2.8	0.4-2.8	0.22-1.8



Şekil 4.7: Dekstametazon-Anti-VEGF geçiş yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği

Tablo 4.11, Tablo 4.12 ve Tablo 4.13’de bu bulgulardaki değişimin istatistiksel analizi özetlenmiştir. Tedavi değişikliği sonrası SMK ve TMH’deki kazanımların önceki tedaviye ve tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmesine karşın, EİDGK’de her iki tedavi süresince anlamlı artış olmadığı görülmektedir.

Tablo 4.11: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVKT hastalarının SMKd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	$P = 0.886^*$	$P < 0.05^*$
Deksametazon		$P < 0.05^*$

*Wilcoxon testi

Tablo 4.12: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVKT hastalarının TMHd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	$P = 0.446^*$	$P < 0.05^*$
Deksametazon		$P < 0.05^*$

*Wilcoxon testi

Tablo 4.13: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVKT hastalarının EİDGKd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	$P = 0.138^*$	$P = 0.398^*$
Deksametazon		$P = 0.735^*$

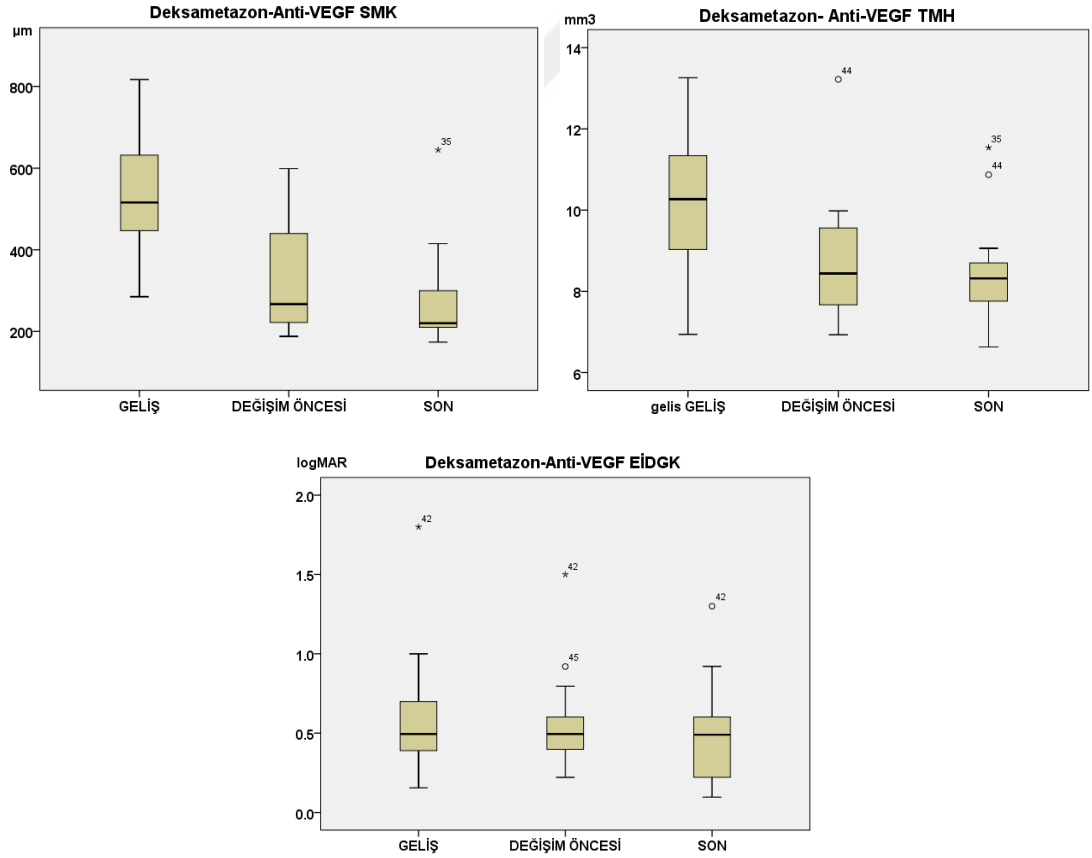
*Wilcoxon testi

4.2.2. Dekametazon implantından Anti-VEGF'e geçiş yapılan RVDT hasta grubu bulguları

Bu grupta RVDT olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası anatomik ve fonksiyonel bulguları Tablo 4.14'de ve Şekil 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.14: Dekametazon- Anti-VEGF geçişi yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları

		Tedavi ncesi	Dekametazon	Anti-VEGF
SMK	Ortalama	531	335	282
	Aralık	285-817	188-599	174-645
TMH	Ortalama	10.39	8.73	8.56
	Aralık	6.94-13.26	6.93-13.22	6.63-11.54
EİDGK	Ortalama	0.61	0.59	0.49
	Aralık	0.15-1.8	0.22-1.50	0.1-1.30



Şekil 4.8: Dekametazon- Anti-VEGF geçişi yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği

Tablo 4.15, Tablo 4.16 ve Tablo 4.17’de bu bulgulardaki değişimin istatistiksel analizi özetlenmiştir. Tedavi değişikliği sonrasında ve öncesinde SMK ve TMH sonuçlarının tedavi öncesine göre anlamlı olarak farklı olduğu görülmektedir. EİDGK sonuçlarında ise tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.15: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVDT hastalarının SMKd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	$P < 0.05^*$	$P < 0.05^*$
Deksametazon		$P = 0.075^*$

*Wilcoxon testi

Tablo 4.16: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVDT hastalarının TMHd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	$P < 0.05^*$	$P < 0.05^*$
Deksametazon		$P < 0.583^*$

*Wilcoxon testi

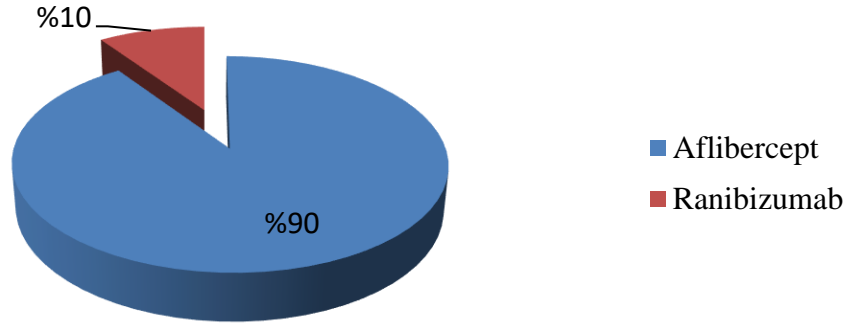
Tablo 4.17: Deksametazon-Anti-VEGF geçişi yapılan RVDT hastalarının EİDGKd istatistiksel analizi

	Deksametazon	Anti-VEGF
Tedavi öncesi	$P = 1.0^*$	$P = 0.158^*$
Deksametazon		$P = 0.123^*$

*Wilcoxon testi

4.3. ANTI-VEGF YAPILAN HASTA GRUBU BULGULARI

Bu grupta hastalar ortalama takip süresi 13 ay (12-24 ay) olarak bulunmuştur. Hastalara yapılan anti-vegf ilaçların etken maddelerinin oranları Şekil 4.4'teki gibidir. Yapılan enjeksiyon sayısı ortalama 4.4 (3-10) olarak bulundu.



Şekil 4.9: Anti-VEGF etken maddeler

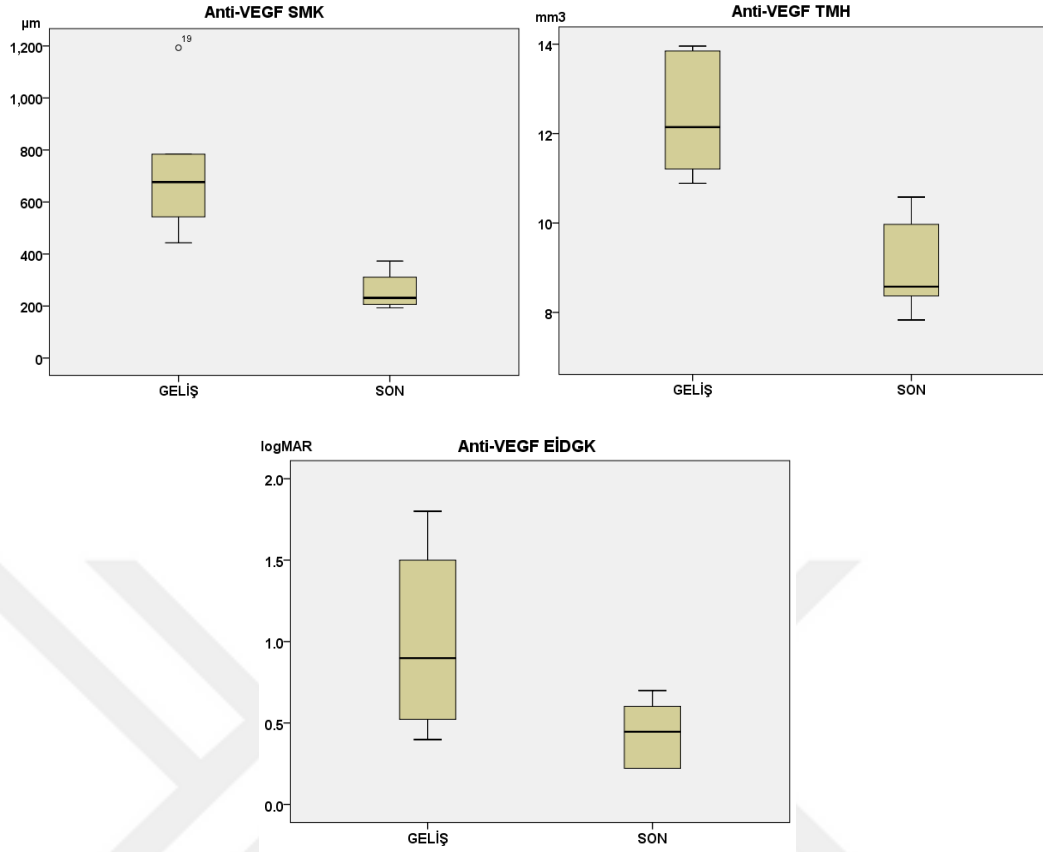
4.3.1. Anti-VEGF enjeksiyonu yapılan RVKT hasta grubu bulguları

Bu grupta RVKT olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası bulguları ve istatistiksel analizi Tablo 4.18'de ve Şekil 4.10'da görülmektedir. Tedavi sonrasında ve tedavi öncesine göre anatomik ve fonksiyonel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmektedir.

Tablo 4.18: Anti-VEGF yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları ve istatistiksel analizi

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
SMK	Ortalama	719	258	<0.05*
	Aralık	443-1193	193-373	
TMH	Ortalama	12.36	8.98	<0.05*
	Aralık	10.89-13.96	7.83-10.58	
EİDGK	Ortalama	0.92	0.54	<0.05*
	Aralık	0.40-1.8	0.22-0.70	

* Paired Samples T test



Şekil 4.10: Anti-VEGF yapılan RVKT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği

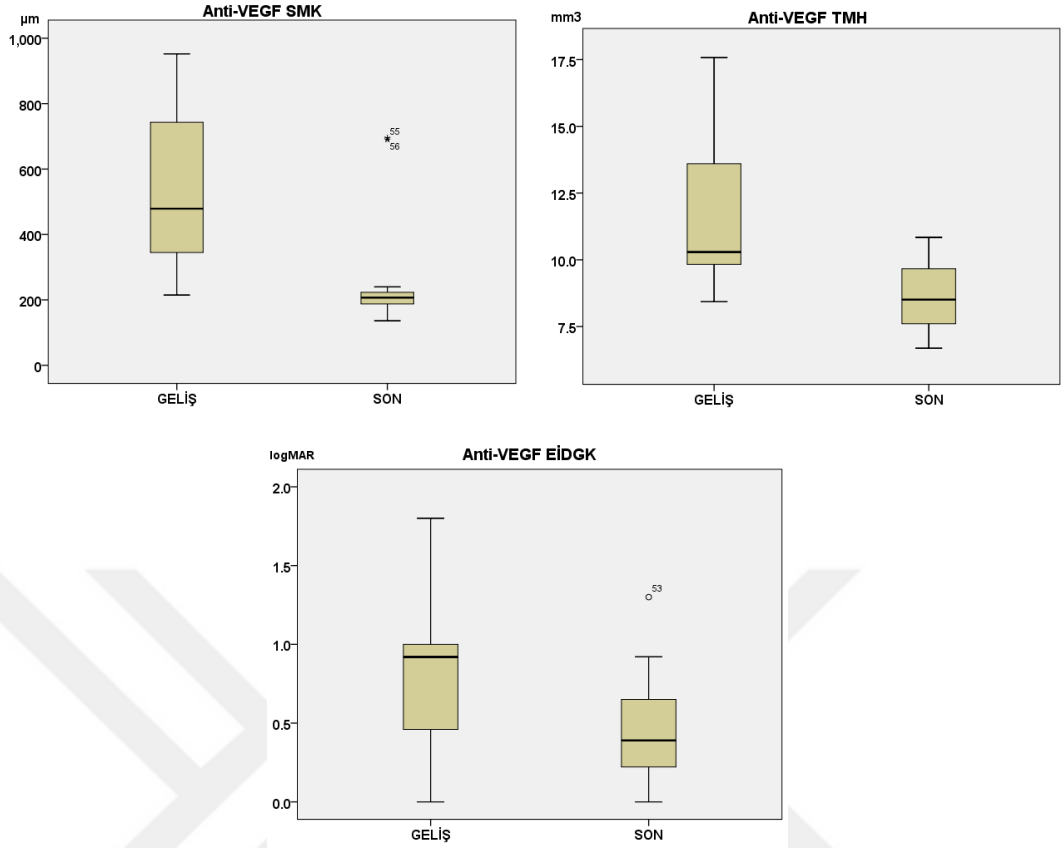
4.3.2. Anti-VEGF enjeksiyonu yapılan RVDT hasta grubu bulguları

Bu grupta RVDT olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası bulguları ve istatistiksel analizi Tablo 4.19'da ve Şekil 4.11'de özetlenmiştir. RVKT hastalarında olduğu gibi RVDT hastalarında da tedavi sonrasında ve tedavi öncesine göre anatomik ve fonksiyonel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmektedir.

Tablo 4.19: Anti-VEGF yapılan RVDT hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) bulguları ve istatistiksel analizi

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
SMK	Ortalama	536	263	<0.05*
	Aralık	215-952	136-695	
TMH	Ortalama	11.66	8.65	<0.05*
	Aralık	8.43-17.58	6.69-10.84	
EİDGK	Ortalama	0.79	0.47	<0.05*
	Aralık	0.0-1.8	0.0-1.3	

*Wilcoxon testi



Şekil 4.11: Anti-VEGF yapılan RVDI hastalarının SMK, TMH ve EİDGK (LogMAR) dağılımı kutu grafiği

4.4. GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR

Bazı değişkenlerin üç grup arasındaki karşılaştırmaları Tablo 4.20'de görüldüğü gibidir.

Tablo 4.20: RVT hastalarında tedavi süresi ve etken maddeler açısından üç grup arasında karşılaştırmalar.

	Anti-VEGF- Deksametazon	Deksametazon - Anti-VEGF	Anti-VEGF	p
Takip süresi	19.50	20.25	13.71	<0.05*
Değişim süresi	10.55	9.65		0.544**
Anti-VEGF etken	11(a)/6(r)/3(b)	14(a)/6(r)	19(a)/2(r)	<0.05***
Anti-VEGF sayısı	4.1	4.4	4.4	0.946*
Deksametazon sayısı	2.15	1.95		0.619**

(a) aflibercept, (r) ranibizumab, (b) bevakizumab, *Kruskal Wallis, **Mann-Whitney U, ***Pearson Ki-Kare

Takip süreleri üç grup arası karşılaştırmada istatistiksel olarak farklı iken, birinci ve ikinci grup arasında anlamlı farklılık yoktur.

4.4.1. RVKT hastalarının gruplar arası karşılaştırılması

Hastaların üç grup arasındaki tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.21’de gösterilmiştir. Hastaların müracaat anındaki SMK, TMH ve EİDGK açısından üç grup arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.21: RVKT hastalarında tedavi öncesi SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması

	Anti VEGF- Deksametazon	Deksametazon- Anti-VEGF	Anti-VEGF	p
SMK	858	792	719	0.324*
	611-1260	482-1255	443-1193	
TMH	14.59	12.78	12.36	0.502**
	9.38-20.93	18.37-20.08	10.89-13.96	
EİDGK	1.51	0.88	1.0	0.467*
	0.22-3.10	0.0-2.80	0.4-1.8	

*Kruskal Wallis, ** One Way Anova

Hastaların üç grup arasındaki tedavi sonrası son parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.22’de gösterilmiştir. Hastaların tedavi sonrası sonuç SMK, TMH ve EİDGK açısından üç grup arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.22: RVKT hastalarında son SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması

	Anti VEGF- Deksametazon	Deksametazon- Anti-VEGF	Anti-VEGF	p
SMK	408	332	257	0.346*
	148-824	124-568	193-373	
TMH	10.55	9.32	8.98	0.575**
	8.56-14.20	7.65-14.65	7.83-10.58	
EİDGK	1.15	1.08	0.54	0.056*
	0.10-1.80	0.22-1.80	0.22-0.70	

* One Way Anova, ** Kruskal Wallis

Tedavi değişikliği yapılan birinci ve ikinci grupta değişim yapılmadan önceki muayenedeki bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.23’de verilmiştir. Her üç parametrede de gruplar arasında değişim öncesinde istatistiksel fark bulunamamıştır.

Tablo 4.23: RVKT hastalarında tedavi değişikliği yapılan gruplarda geçiş öncesi SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması

	Anti VEGF-Deksametazon	Deksametazon-Anti-VEGF	p
SMK	691	765	0.692*
	324-1188	246-1428	
TMH	12.94	14	0.639*
	9.31-20.88	8.85-20.99	
EİDGK	1.2	1.2	0.948**
	0.22-1.80	0.40-2.80	

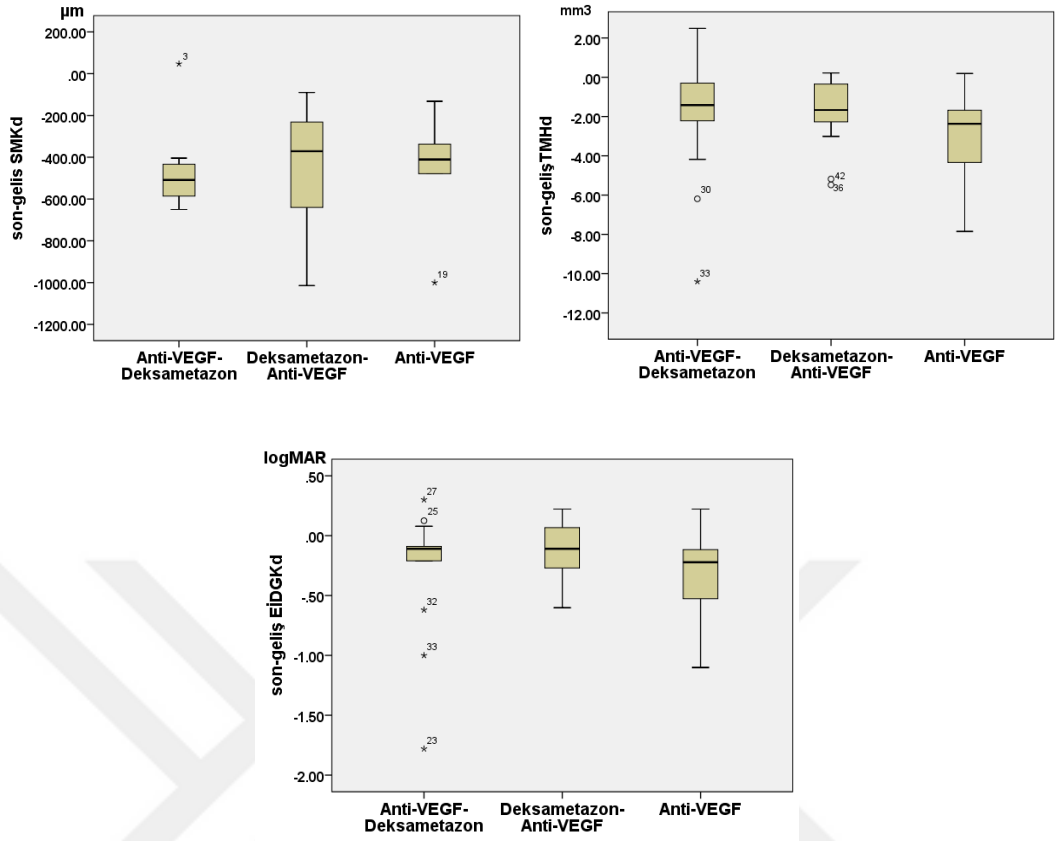
*İndependent Sample T test, ***Mann-Whitney U

RVKT hastalarında son ve geliş SMK, TMH ve EİDGK’lerdeki kazanımların değerlendirilmesi ve istatistiksel analizleri ve grafik görüntüsü aşığıdaki gibidir. Her üç grup arasında kazanımlar arasında anlamlı farklılık görülmemektedir.

Tablo 4.24: RVKT hastalarında gruplar arasında son muayenede geliş değerlerine göre SMKd, TMHd ve EİDGKd ve karşılaştırılması

	Anti VEGF-Deksametazon	Deksametazon-Anti-VEGF	Anti-VEGF	p
SMKd	450	459	461	0.997*
	(-47) - 650	90-1014	132-1000	
TMHd	4.04	3.48	3.38	0.919*
	(-4.48) - 8.86	0.72-8.67	1.24-5.48	
EİDGKd	0.36	(-0.2)	0.56	0.204*
	(-0.51)- 1.7	(-1.3)- 1.0	(-0.2)-1.1	

* One Way Anov



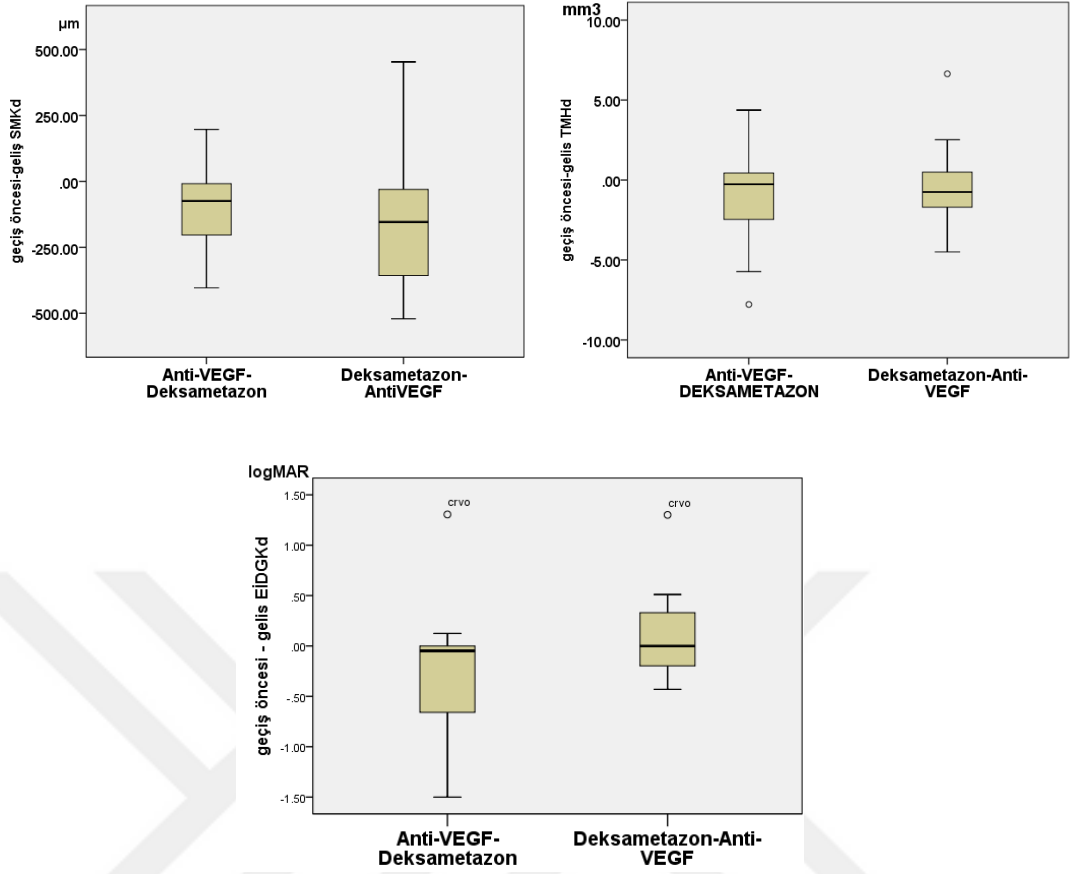
Şekil 4.12: RVKT hastalarında gruplar arasında son muayenede geliş değerlerine göre SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği

Birinci ve ikinci grup arasında değişim öncesi kazanımların değerlendirilmesi, istatistiksel analiz ve grafik görüntüsü aşağıdaki gibidir. Deksametazon implantından anti-VEGF'e geçiş yapılan grupta TMH ve EİDGK ortalamalarında eksi yönde kazanım olsa da, birinci grup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır

Tablo 4.25: RVKT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş öncesi SMKd, TMHd ve EİDGKd karşılaştırılması

	Anti VEGF-Deksametazon	Deksametazon-Anti-VEGF	p
SMKd	166	26	0.383*
	(-57) - 404	(-453) - 471	
TMHd	1.65	(-1.2)	0.105*
	(-4.37) - 5.73	(-6.64) - 1.05	
EİDGKd	0.3	(-0.3)	0.148*
	(-1.3) - 1.5	(-1.3) - 0.2	

*Independent Sample T test



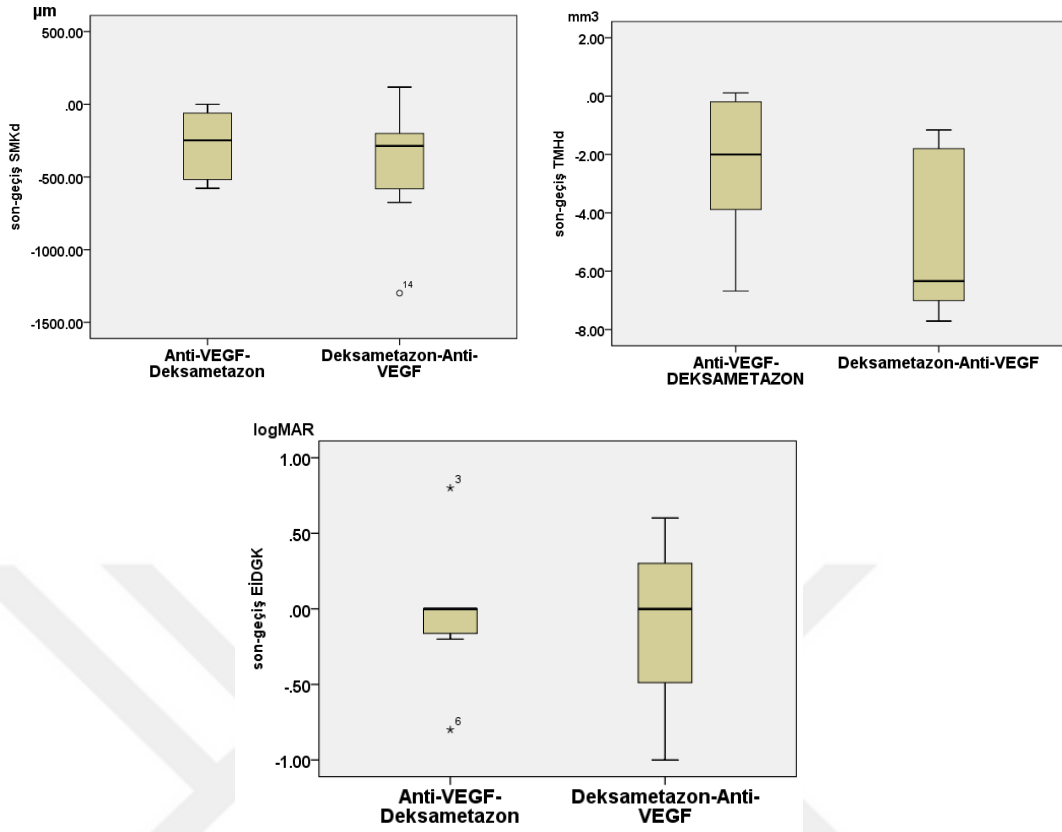
Şekil 4.13: RVKT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş öncesi SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği

RVKT hastalarında birinci ve ikinci grup arasında değişim sonrasında öncesine göre olan kazanımların karşılaştırılması, istatistiksel analizi ve grafik görüntüsü aşağıdaki gibidir. Her iki gruptaki kazanımlar arasında istatistiksel olarak fark yoktur.

Tablo 4.26: RVKT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş sonrasında öncesine göre olan SMKd, TMHd ve EİDGKd karşılaştırılması

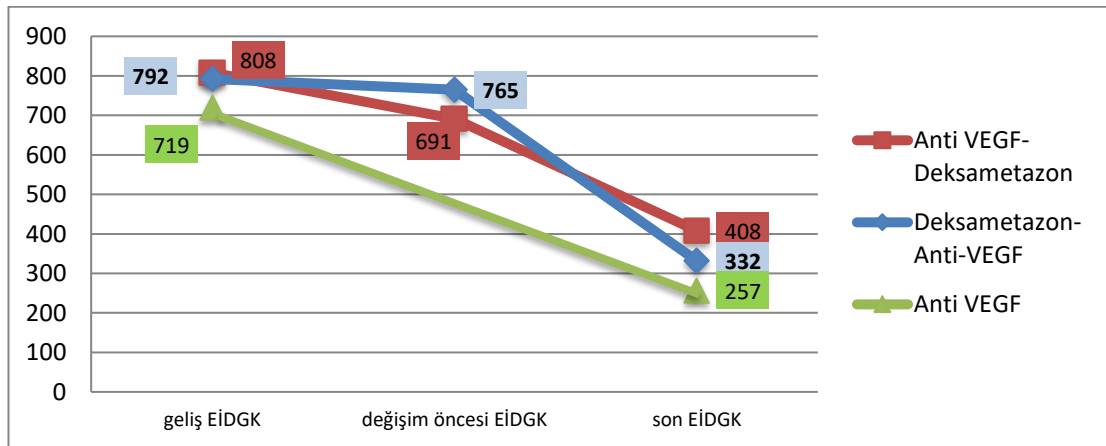
	Anti VEGF-Deksametazon	Deksametazon-Anti-VEGF	p
SMKd	283	433	0.930*
	0-578	(-118)- 1299	
TMHd	2.39	4.68	0.995*
	(-0.11) - 6.68	1.16-7.71	
EİDGKd	0.46	0.11	0.775**
	(-0.8)-0.8	(-0.6)- 1.0	

*Independent Sample T test, **Mann-Whitney U

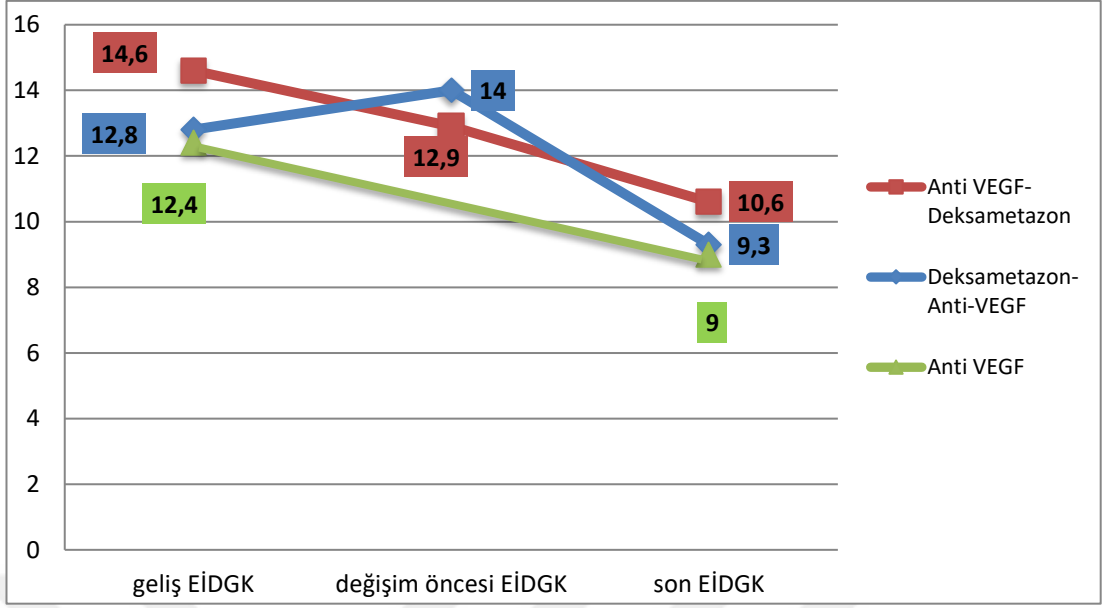


Şekil 4.14: RVKT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş sonrasında öncesine göre SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği

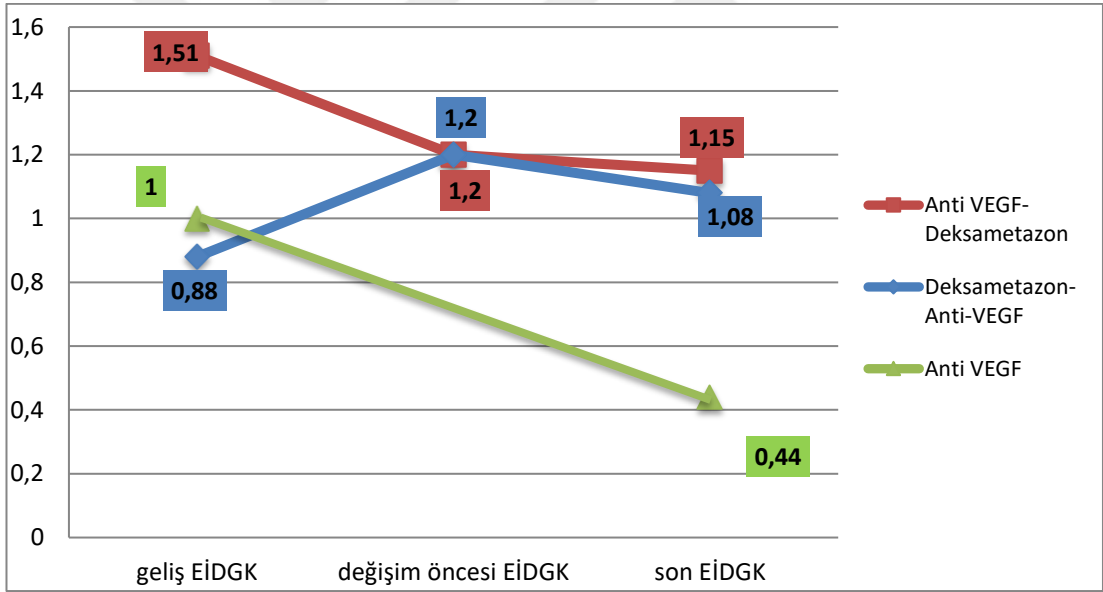
RVKT hastalarında üç grupta SMK, TMH ve EİDGK (logMAR) takip süresince değişim grafiği aşağıdaki gibidir. Sadece anti-VEGF enjeksiyonu yapılan üçüncü hasta grubunda ilaç değişimi yapılmadığından sadece başlangıç ve son değerler gösterilmiştir.



Şekil 4.15: RVKT hastalarında takip süresince ortalama SMK grafiği



Şekil 4.16: RVKT hastalarında takip süresince ortalama TMH grafiği



Şekil 4.17: RVKT hastalarında takip süresince ortalama EİDGK (logMAR) grafiği

4.4.2. RVDT hastalarının gruplar arası karşılaştırılması

Hastaların üç grup arasındaki tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.27’de gösterilmiştir. Hastaların müracaat anındaki SMK, TMH ve EİDGK açısından üç grup arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.27: RVDT hastalarında geliş SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması

	Anti VEGF- Deksametazon	Deksametazon- Anti-VEGF	Anti- VEGF	p
SMK	500.3	531	536	0.887*
	235-908	285-817	215-952	
TMH	11.08	10.39	11.66	0.445**
	7.71-18.37	6.94-13.26	8.43-17.58	
EİDGK	0.73	0.61	0.79	0.514**
	0.09-2.00	0.15-1.80	0.0-1.80	

*One Way Anova, ** Kruskal Wallis

Hastaların üç grup arasındaki tedavi sonrası son parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.28’de gösterilmiştir. Hastaların tedavi sonrası sonuç SMK, TMH ve EİDGK açısından üç grup arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.28: RVDT hastalarında son SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması

	Anti VEGF- Deksametazon	Deksametazon-Anti- VEGF	Anti- VEGF	p
SMK	295	282.5	263.6	0.392*
	140-650	174-645	136-695	
TMH	9.05	8.56	8.64	0.843*
	7.07-14.11	6.63-11.54	6.69-10.84	
EİDGK	0.4	0.49	0.47	0.902*
	0.0-1.0	0.1-1.30	0.0-1.3	

* Kruskal Wallis

Tedavi değişikliği yapılan birinci ve ikinci grupta değişim yapılmadan önceki muayenedeki bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.29’da verilmiştir. Anti VEGF – deksametazon implantı değişimi yapılan grupta değişim öncesi SMK ve TMH değerleri deksametazon implantı-Anti VEGF grupuna göre anlamlı olarak büyük olduğu görülmektedir. EİDGK sonuçlarında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir.

Tablo 4.29: RVDT hastalarında tedavi değişikliği yapılan gruplarda geçiş öncesi SMK, TMH ve EİDGK karşılaştırılması

	Anti VEGF-Deksametazon	Deksametazon-Anti-VEGF	p
SMK	440.6	335.3	<0.05*
	232-632	188-599	
TMH	10.48	8.73	<0.05**
	8.03-16.63	6.93-13.22	
EİDGK	0.48	0.59	0.396**
	0.09-1.00	0.22-1.50	

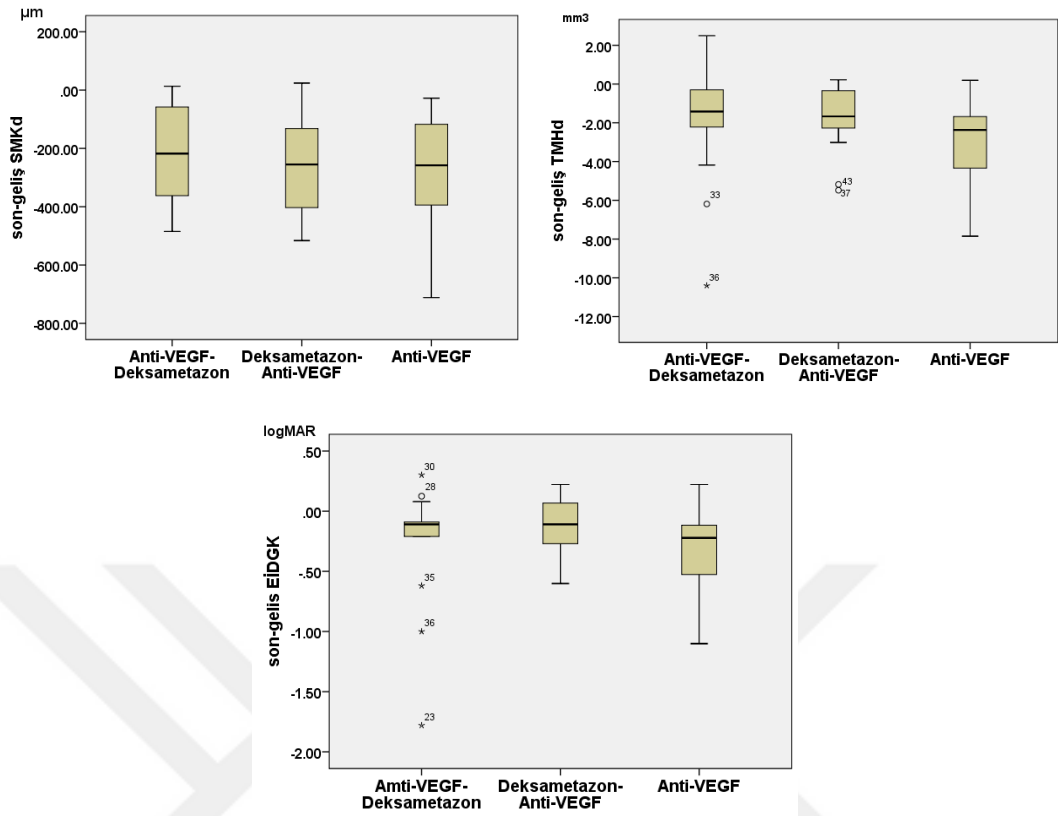
* Mann-Whitney U, **Independent Sample T test

RVDT hastalarında son muayenede geliş değerlerine göre SMK, TMH ve EİDGK'lerdeki kazanımların değerlendirilmesi ve istatistiksel analizleri ve grafik görüntüsü aşağıdaki gibidir. Her üç grup arasında kazanımlar arasında anlamlı farklılık görülmemektedir.

Tablo 4.30: RVDT hastalarında gruplar arasında son muayenede geliş değerlerine göre SMKd, TMHd ve EDİGKd karşılaştırılması

	Anti VEGF-Deksametazon	Deksametazon-Anti-VEGF	Anti-VEGF	p
SMKd	205.4	249.1	272	0.623*
	(-13) - 485	(-24)-516	28-712	
TMHd	2.03	1.83	3.01	0.701**
	(-2.49) – 10.40	(-0.22)-5.48	(-0.19)-7.85	
EİDGKd	0.3	0.12	0.32	0.626**
	(-0.3)- 1.78	(-0.22)- 0.6	(-0.22)-1.1	

*One Way Anova, ** Kruskal Wallis



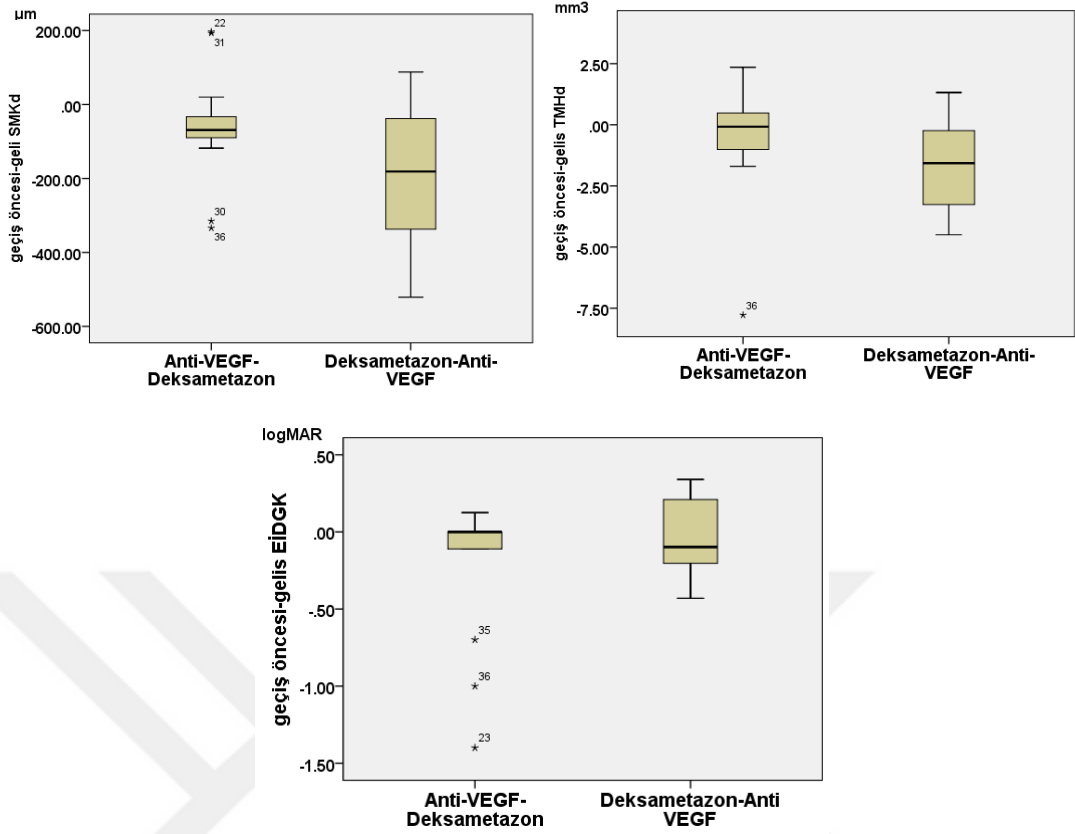
Şekil 4.18: RVDT hastalarında gruplar arasında son muayenede geliş değerlerine göre SMKd, TMHd ve EDİGKd dağılımı kutu grafiği.

Birinci ve ikinci grup arasında değişim öncesi kazanımların değerlendirilmesi, istatistiksel analiz ve grafik görüntüsü aşağıdaki gibidir. Deksametazon implantından anti- VEGF'e geçiş yapılan grupta SMK kazanımı istatistiksel olarak daha fazla iken TMH ve EİDGK kazanımları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 4.31: RVDT hastalarında geçiş yapılan gruplar arasında geçiş öncesi SMKd, TMHd ve EDİGKd karşılaştırılması

	Anti VEGF-Deksametazon	Deksametazon-Anti-VEGF	p
SMKd	59.7	196	<0.05*
	(-197)-334	(-88)-521	
TMHd	0.6	1.65	0.113**
	(-2.35)-7.78	(1.32)-4.50	
EİDGKd	0.24	0.02	0.614**
	(-0.12)-1.40	(-0.34)-1.50	

* Independent Sample T test, ** Mann-Whitney U



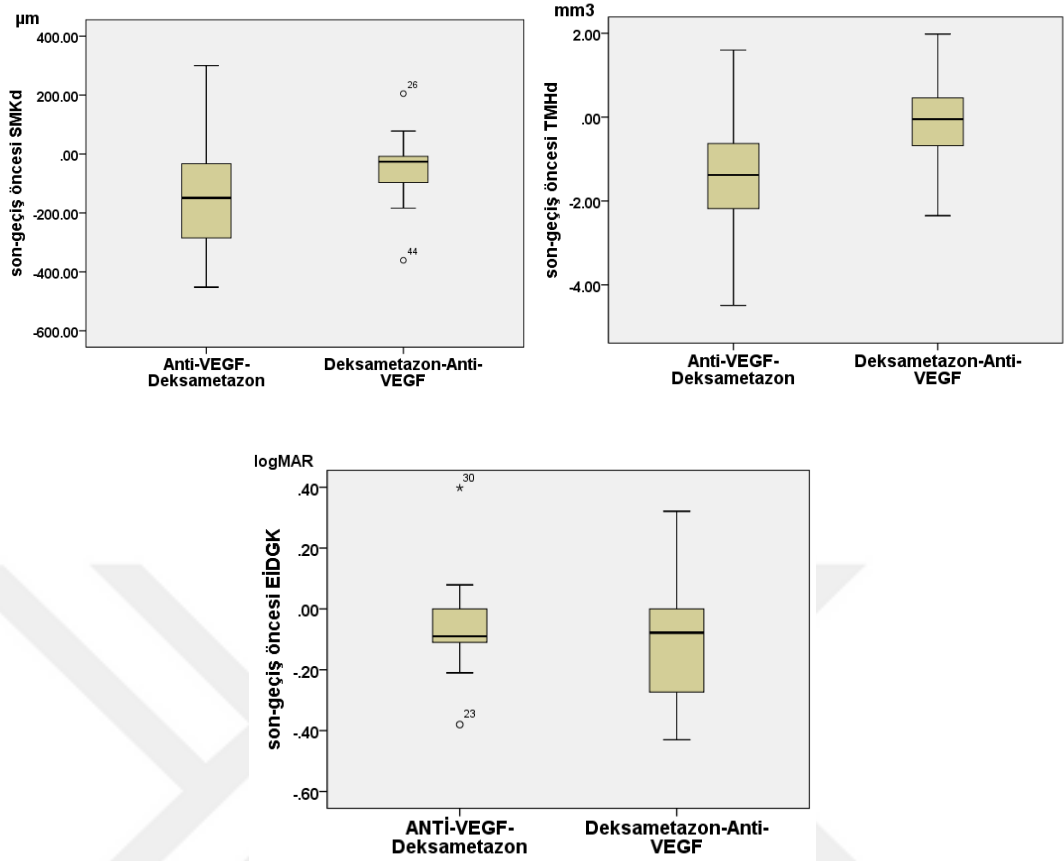
Şekil 4.19: RVDT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş öncesi SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği

RVKT hastalarında birinci ve ikinci grup arasında değişim sonrasında öncesine göre olan kazanımların karşılaştırılması, istatistiksel analizi ve grafik görüntüsü aşağıdaki gibidir. Anti-VEGF’den deksametazona geçilen grupta geçiş sonrası TMH kazanımı diğer gruba kıyasla anlamlı olarak fazla iken, SMK ve EİDGK kazanımları her iki grupta da benzerdir.

Tablo 4.32: RVDT hastalarında değişim yapılan gruplar arasında geçiş sonrasında öncesine göre olan SMKd, TMHd ve EİDGKd karşılaştırılması

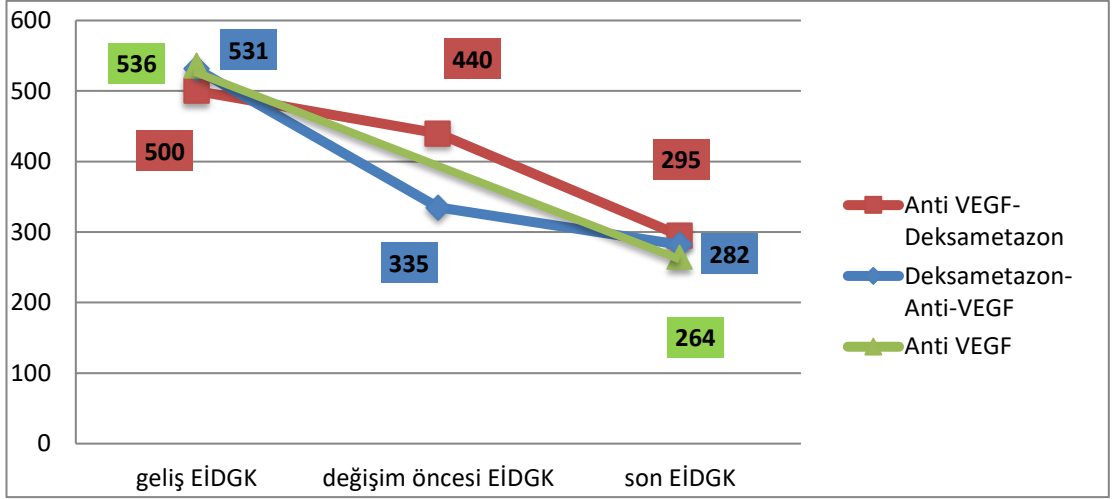
	Anti VEGF-Deksametazon	Deksametazon-Anti-VEGF	p
SMKd	145.6	52	0.184*
	(-300)-452	(-205)-361	
TMHd	1.42	0.17	<0.05*
	(-1.60)-4.49	(-1.98)-2.35	
EİDGKd	0.05	0.1	0.53*
	(-0.4)-0.38	(-0.32)-0.43	

* Independent Sample T test

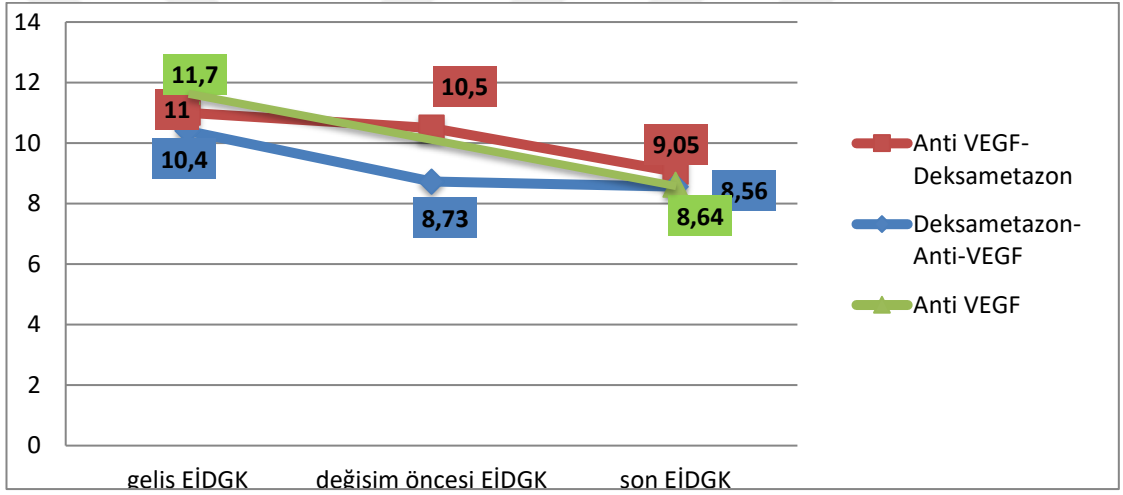


Şekil 4.20: RVDT hastalarında tedavi değişimi yapılan gruplar arasında geçiş sonrasında öncesine göre olan SMKd, TMHd ve EİDGKd dağılımı kutu grafiği

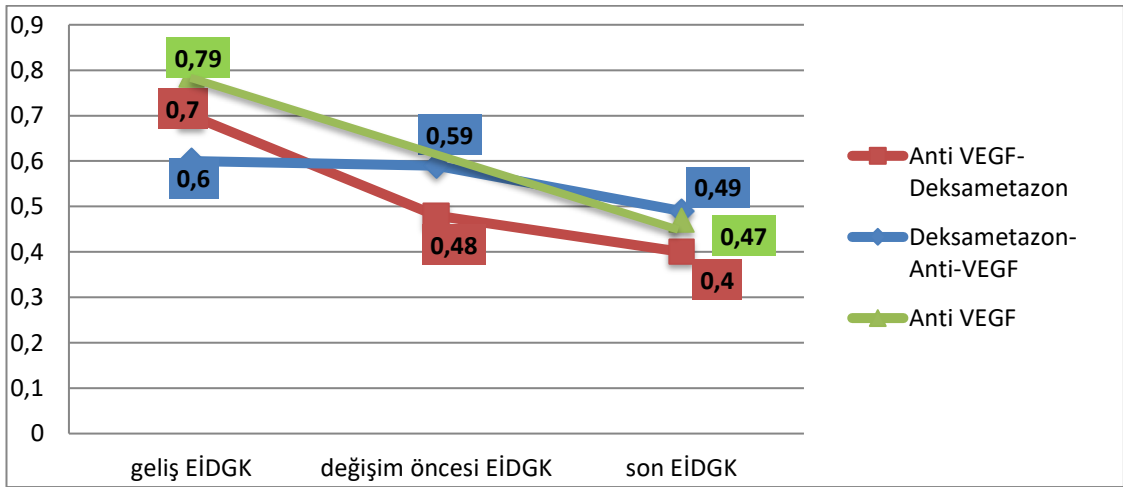
RVDT hastalarında üç grupta SMK, TMH ve EİDGK (logMAR) takip süresince değişim grafiği aşağıdaki gibidir. Sadece Anti VEGF enjeksiyonu yapılan üçüncü hasta grubunda ilaç değişimi yapılmadığından sadece başlangıç ve son değerler gösterilmiştir.



Şekil 4.21: RVDT hastalarında takip süresince ortalama SMK grafiği



Şekil 4.22: RVDT hastalarında takip süresince ortalama TMH grafiği

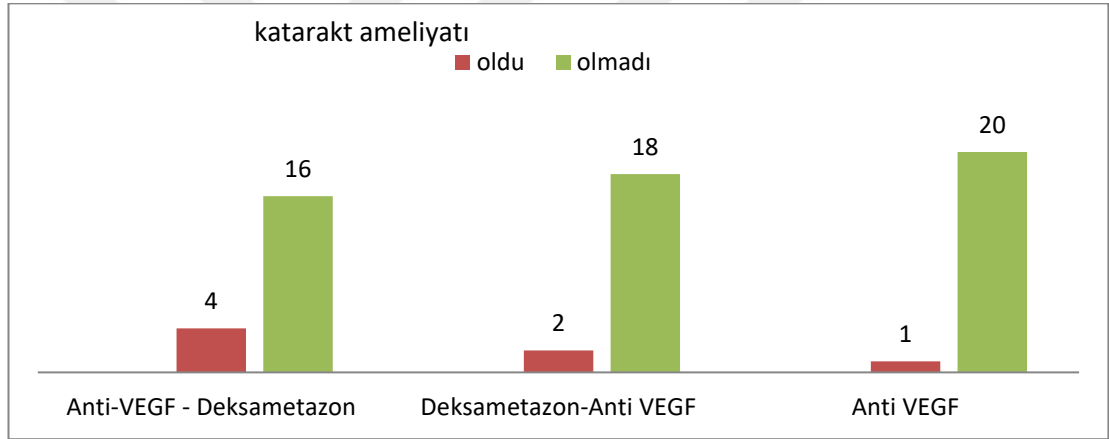


Şekil 4.23: RVDT hastalarında takip süresince ortalama EİDGK (logMAR) grafiği

4.5. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYONLA İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

GİB yüksekliği deksametazon implantından anti-VEGF'e geçiş yapılan hasta grubunda üç gözde saptanırken, diğer gruplarda takip süresinde hastalar normotansif seyretmiş. Bu üç hastanın birinde GİB > 30 mmHg iken, diğer iki göz 25 -30 mmHg aralığında ölçülmüştür. Her üç hastada GİB yüksekliği topikal antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alınmış ve anti-VEGF tedavisine geçiş sonrası ilaçsız olarak normotansif seyretmişler.

Hastalarda katarakt gelişimi nedeniyle uygulanan fakoemülsifikasyon cerrahisi oranları aşağıda gösterildiği gibidir. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmasa da anti-VEGF'den deksametazon implantına geçiş yapılan grupta katarakt gelişme sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir.



Şekil 4.24: Gruplara göre takip süreci boyunca katarakt progresyonu nedeniyle operasyon uygulanan hastaların dağılımı

5. TARTIŞMA

RVT hastalarının semptomlarının en sık sebebi olan makula ödeminin tedavisinde standart algoritma farmakolojik tedavilerdir. Bu tedaviler intravitreal olarak uygulanan anti-VEGF ilaçlar ve steroidlerdir. Bu amaçla kullanılan FDA onaylı veya off-label farklı ajanlar mevcut olup, tedavi seçimi tedavinin uygulandığı merkeze göre sıklıkla değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte tedavide de bireyler arasında farklı yanıtlar alınabilmektedir. Geçmişte LFK temel tedavi modalitesi iken görsel kayıp oranını azaltması fakat görsel kazanıma yol açmaması nedeniyle günümüzde RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılması terk edilmiştir (43). Anti-VEGF ajanlar ve steroidler ayrı-ayrı kullanılabilir gibi kombine olarak da uygulanmaktadır (73). İlk seçilen farmakolojik ajanın türünden bağımsız olarak klinik takiplerde alınan yanıtlara göre tedaviler arası geçişler yapılabilmektedir. Bu geçişler anti-VEGF ajanların kendi aralarında yapılabileceği gibi, steroid tedavisi ilk seçenek olarak başlanarlarda bir anti-VEGF ajana geçiş veya tam tersi olarak uygulanabilmektedir (74, 75). Bu tez çalışmasında ilaçlar arasında geçişler yapılan hastaların anatomik ve fonksiyonel sonuçlarının ele alınması amaçlanmıştır.

Klinik takiplerde yanıtın iyi olarak değerlendirildiği, sadece anti-VEGF ajanlarla tedaviye devam edildiği grupta hastaların %90'na aflibersept, %10'una ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Afliberseptin naif RKVT hastaları üzerinde randomize, kontrollü, çiftkör çalışması olan COPERNICUS çalışması'nda aylık aflibersept enjeksiyonu yapılan grupta sham enjeksiyonu yapılan grup karşılaştırılmıştır (75). İlk 24 hafta sonrasında her iki grupta tedavi PRN protokolüne göre afliberseptle devam ettirilmiş. Tedavi sonuçları 24. ve 52. haftalarda değerlendirilmiş. Bu çalışmanın sonuçlarına göre aflibersept/aflibersept PRN grubunda 52. haftanın sonunda görmede 16,2 harf kazanımı olmuşken, sham/aflibersept PRN grubunda 3.8 harf kazanımı saptanmıştır. SMK azalması ise aflibersept grubunda erken dönemde anlamlı olarak azalmış (başlangıç SMK 661 µm, son SMK 248 µm (413µm kazanım), $p<0,05$) ve bu azalma 52. haftaya kadar devam etmiştir. Sham grubunda ise SMK azalması aflibersept PRN protokolüne geçildikten sonra başlamış ve takip sonunda aflibersept grubunun kazanımına

yaklaşmıştır (başlangıç SMK 672 μm , son SMK 291 μm (381 μm kazanım), $p<0,05$). Bizim çalışmamızda anti-VEGF yapılan grubun ortalama takip süresi 52 hafta idi. Takip sonunda SMK değerinde 461 ($p<0,05$) μm azalma saptanırken, EİDGK kazanımı 0.56 logMAR ($p<0,05$) idi. Bu değeri çevrim tablosuyla harfe çevirdiğimizde 18 harfe denk gelmektedir. TMH değerinde de SMK değeri ile korelasyon gösteren azalma mevcut idi (3.38 mm³, $p<0,05$). SMK kazanımı ve fonksiyonel sonuçlar COPERNICUS çalışmasının sonuçları ile benzer idi. Afliberseptin RKVT hastalarında diğer randomize, çift kör, faz 3 çalışması olan GALİLEO'da da aylık enjeksiyon yapılan aflibersept grubu ile sham grubu karşılaştırılmış ve çalışma sonunda SMK ve EİDGK değerlerinde şam grubuna göre anlamlı artış görülmüştür. COPERNICUS ve GALİLEO çalışmasının sonuçlarında özellikle EİDGK kazanımı açısından anti-VEGF tedavinin erken dönemde başlanması gerektiği vurgulanmıştır. Her iki çalışmada 52 haftada ortalama enjeksiyon sayısı 8 civarında iken, bizim çalışmamızda ortalama 4.7 enjeksiyon yapılmış. Bu bizim çalışmamızda iskemik RKVT sayısının az olması ve tedavi başından itibaren PRN protokolü uygulanması ile açıklanabilir. COPERNICUS ve GALİLEO çalışmasında PRN protokolüne geçildikten sonra enjeksiyon sayısının ortalama 2.7 olması bunu desteklemektedir. Ayrıca RVT, DMÖ ve YBMD'nin anti-VEGF'lerle tedavisi ile ilgili yapılan gerçek yaşam verisi çalışmalarında, gerçek yaşamda randomize çalışmalara göre enjeksiyon sayısının daha az olduğu da gösterilmiştir (76, 77). Ranibizumabın RKVT hastalarındaki faz 3, randomize, klinik çalışması olan CRUISE'in sonuçlarına (78) bakacak olursak; altı ay boyunca aylık 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan hasta grupları sham enjeksiyonu yapılan grupla karşılaştırılmış. 6. aydan sonra her üç grup PRN protokolü altında ranibizumab enjeksiyonu ile takip edilmiştir. 12 aylık sonuçlarda 0,5 mg ranibizumab yapılan grupta EİDGK'de 14.9 harf ($p<0,05$) ve SMK'da 462.1 μm (çalışmada başlangıç ve son değerler belirtilmemiştir) ($p<0,05$) kazanım olduğu görülmüştür. Bu sonuç bizim çalışmamızda anti-VEGF enjeksiyonu yapılan grubun anatomik ve fonksiyonel kazanımları ile benzerlik göstermektedir. CRUISE çalışmasının tartışmasında da anti-VEGF tedavinin 6. ayda başladığı sham grubunun fonksiyonel kazanımının düşük olması nedeniyle, RKVT hastalarında erken dönemde tedaviye başlanmasının önemi vurgulanmıştır. Bu grupta RVDT

hastalarının sonucuna bakacak olursak: SMK'da 273 μm ($p<0,05$), TMH kazanımı 3.01 mm^3 ($p<0,05$), EİDGK'de 0,3 logMAR ($p<0,05$) (çevrim tablosuyla çevirdiğimiz zaman 17 harfe denk gelmektedir) kazanımı mevcuttur. Ranibizumabın RVDT hastalarında 6 aylık BRAVO çalışmasının devamı niteliğini taşıyan ve takip süresini 12 aya tamamlayan HORIZON çalışmasının sonucunda SMK'da 360.7 μm (başlangıç SMK 551,7 μm , son SMK 191,7 μm) ($p<0,05$), EİDGK'de ise 15,6 harf ($p<0,05$) kazanım bildirilmiştir (79). Bu sonuçlar anatomik olarak bizim çalışmamızın sonuçlarından daha iyi olsa da, fonksiyonel kazanım açısından benzerdir. Afliberseptin klinik çalışması olan VIBRANT'ın 6 aylık sonuçlarında SMK kazanım 280,5 μm (başlangıç SMK 558,9, son SMK 278,4 μm) ($p<0,05$), EİDGK kazanımı ise 17 harf ($p<0,05$) olarak raporlanmıştır. Bu sonuçların bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer olsa da, çalışmanın 12 aylık sonuçları bildirilmemiştir. Çalışmamızda üç grup arasında RKVT ve RVDT hastalarında anatomik ve fonksiyonel kazanımlarda istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ortalama değerlerde en fazla kazanım anti-VEGF grubunda idi. Bu da diğer grupların tedaviye yetersiz yanıtı ile açıklanabilir.

Tedaviye anti-VEGF ajanlarla başlanıp yeterli yanıt alınamadığından deksametazon implantına geçiş yapılan grupta tedavi değişikliği ortalama olarak 10.55. ayda yapılmıştır. Bu sürede ortalama 4.1 (3-10) enjeksiyon yapılmış olup, RVKT'de SMK'da 167 μm ($p>0,05$), TMH'de 1.65 mm^3 ($p>0,05$), EİDGK' -nde ise 0,31 logMAR (~16 harf, $p>0,05$) kazanım olmuştur. Bu kazanımlar istatistiksel olarak anlamsız olsa da, EİDGK sonucu COPERNICUS ve GALILEO çalışmasının sonuçları ile benzerdir. Anatomik kazanım ise yetersizdir. Deksametazon implantına geçildikten sonraki dönemde takip süresi ortalama 8.5 ay olup bu süreçte ortalama 2.1 (1-4) enjeksiyon yapılmıştır. Anatomik kazanım SMK'da 283 μm ($p<0,05$), TMH'de 2.39 mm^3 ($p<0,05$) iken, EİDGK kazanımı 0,05 logMAR (~3 harf, $p>0,05$) olarak saptanmıştır. Değişim sonrası fonksiyonel olarak kazanımda anlamlı fark olmasa da, SMK ve TMH'da istatistiksel olarak anlamlı düzelme mevcut idi. Chiquet ve ark. (80) yaptıkları prospektif çalışmada 3 ay boyunca aylık bevasizumab enjeksiyonu sonrası deksametazon implantına geçiş yapılan grupta, 1 deksametazon implantı enjeksiyonunu takiben 4 ay sonra bevasizumaba geçiş yapılan grubun 12 aylık anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını

karşılaştırmışlardır. Anti-VEGF–deksametazon geçişi yapılan grupta EİDGK’de 1. ayda anlamlı artış olsa da, daha sonraki aylarda ve geçiş sonrasında ilk muayeneye göre anlamlı farklılık bulunmamış. SMK’da da EİDGK benzer olarak 1. ayda anlamlı iyileşme olmuş, ancak geçiş öncesi bu farklılık ortadan kalkmıştır. Deksametazon implantı sonrasında SMK’da tekrar anlamlı düzelme saptanmış ve bu 12. aya kadar devam etmiştir. RVDT ve RVKT alt gruplarında karşılaştırılma yapılmaması da bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Pielen ve ark. (81) yaptıkları retrospektif çalışmada en az 3 anti-VEGF enjeksiyonu sonrası deksametazon implantına geçilen ve ortalama 1,5 deksametazon implantı yapıldıktan sonra anti-VEGF enjeksiyonuna geçilen hasta gruplarının anatomik ve fonksiyonel sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada anti-VEGF - deksametazon grubunda geçiş sonrasında anlamlı görme artışı saptanmasa da (4 harf, $p>0,05$), SMK’da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür (başlangıç SMK 455 μm , son SMK 285 μm , 170 μm kazanım, $p<0,05$). Bu çalışmada da RVKT ve RVDT altgrupları arasında karşılaştırma yapılmamakla birlikte, bizim çalışmamızın RVKT grubunun anatomik ve fonksiyonel sonucu ile benzerlik göstermektedir. Hanhart ve ark. (82) yaptıkları çalışmada ortalama 7 ay boyunca 6 bevasizumab enjeksiyonu yapılan ve yetersiz yanıt nedeniyle deksametazona geçiş yapılan hastalarda SMK ve EİDGK’de istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Bizim çalışmamızdan farklı olarak EİDGK’de de olan artış hastaların bevakizumaba kötü yanıt vermesi ve görme keskinliğinin hastaların önemli bir kısmında azalmış olması ile izah edilebilir. Bu grupta RVDT hastalarının sonuçları da RVKT grubuyla benzerdir. Geçiş öncesi anatomik (SMK 60 μm , $p>0,05$; TMH 0,6 mm^3 , $p>0,05$) ve fonksiyonel (EİDGK 0,25 logMAR (~12 harf), $p>0,05$) parametrelerde anlamlı kazanım saptanmamıştır. Geçiş sonrasında SMK ve TMH’da anlamlı düzelme (sırasıyla 145 μm , $p<0,05$; 1.43 mm^3 , $p<0,05$) olsa da, EİDGK kazanımı istatistiksel olarak anlamlı değildi (0,05 logMAR (~3 harf, $p>0,05$). RVKT grubundan farklı olarak sonuç EİDGK başlangıç görme keskinliğine göre anlamlı olarak farklı idi (0,3 logMAR (~17 harf)). Ancak bunun %83’ü anti-VEGF enjeksiyonu yapıldığı dönemde kazanılmıştır. RVKT grubunda da sonuç EİDGK ile tedavi öncesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da, toplamda olan 0,36 logMAR (~18 harf) kazanımın %86’sı anti-VEGF enjeksiyonu zamanı gerçekleşmiştir. Bu da anti-VEGF tedavinin anatomik

olarak yanıtın iyi olmadığı durumlarda bile fonksiyonel sonuç üzerindeki etkisini göstermektedir.

Tedaviye deksametazon implantı ile başlanan grupta ortalama 1.9 enjeksiyon sonrası anti-VEGF'e geçiş yapılmış olup, bu süreçte SMK'da 33 μm ($p>0,05$) iyileşme görülse de, TMH'da 1.22 mm³ artış ve EİDGK'de 0,31 logMAR (~15 harf) kayıp var idi. Dekametazonun klinik onay aldığı GENEVA çalışmasında (47) RVDT ve RVKT olgularının sonuçları beraber verilmiş olup, üçüncü ayda SMK'da 263 μm 'lik azalma olduğu ifade edilmiştir. Aynı zamanda maksimum etkinliğin 30. ve 90. gün aralığında olduğu, sonrasında etkinliğin giderek düştüğü ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ortalama 9. ayın sonuçları karşılaştırılmıştır. Dekametazon sonuçlarının kötü olması hastaların tedaviye yanıtız olması ve değerlendirmenin etkinliğinin geçtiği dönemde yapılması ile açıklanabilir. Anti-VEGF'e geçiş sonrasında SMK ve TMH'da anlamlı iyileşmeyle beraber, EİDGK kazanımı anlamlı düzeyde değildi. Chiquet ve ark. (80) yaptıkları çalışmanın sonuçlarında deksametazondan bevasizumaba geçiş yapılan grupta anatomik ve fonksiyonel olarak anlamlı artış saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak anatomik olarak kazanımın olması afliberseptin bevasizumaba olan üstünlüğü ile açıklanabilir (83). Pielen ve ark. (81) yaptıkları çalışmada deksametazondan anti-VEGF'e geçiş yapılan grupta EİDGK'de anlamlı değişiklik saptanmamıştır. SMK'da ise 157 μm 'lik (başlangıç SMK 555 μm , son SMK 398 μm) kazanım olmuştur ($p>0,05$). Bizim çalışmamızda RKVT grubunda geçiş sonrası 433 μm kazanım ($p<0,05$) mevcut idi. Bu farklılık bizim çalışmamızdaki hasta grubunun geçiş öncesi ortalama SMK değerinin yüksek (792 μm) olması ile izah edebiliriz. Bu grubun RVDT altgrubunda sonuçlar RVKT'den farklı idi. RVDT grubunda deksametazon implantı sonrası SMK ve TMH'daki kazanım istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu kazanım anti-VEGF enjeksiyonuna geçiş sonrası da korunmuşdu. EİDGK'de ise deksametazon ve anti-VEGF enjeksiyonlarında olan kazanımlar istatistiksel olarak anlamsız idi.

RVT'ye bağlı KMÖ gelişiminde temel mekanizma iskemiye bağlıdır. Enflamasyon ise iskemiye ve damar geçirgenliğini artıran kolaylaştırıcı faktördür. Çalışmamızda anti-VEGF'lerin özellikle fonksiyonel olarak daha etkin olması bununla izah edilebilir. Ayrıca çalışmanın yapıldığı dönemde ülkemizde deksametazon implantının pozolojisinin 6 ayda bir enjeksiyon şeklinde olması

önemli bir nedendir. Deksmetazon implantının etkinliğinin gerçek yaşamda ortalama 4 ay olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (84, 85).

Gruplararası karşılaştırmalara bakacak olursak en iyi anatomik, fonksiyonel sonuç ve toplam kazanım anti-VEGF yapılan grupta idi. Tedaviye iyi yanıt alınmadığından değişiklik yapılan gruplarda toplam kazanım anti-VEGF enjeksiyonu yapılan gruptan daha az idi. Bu da değişiklik yapılan gruplardaki hastaların dirençli hastalar olması ile izah edilebilir.

Gruplar arasında tedavi süresince katarakt gelişmesi nedeniyle operasyon yapılan grup anti-VEGF'den deksametazona geçiş yapılan grup idi. GENEVA çalışmasına göre bu oranın yüksek olması (bizim çalışmamızda %20, GENEVA'da %7.3) takip süresinin uzun olması ile açıklanabilir. Korobelnik JF ve ark.'nın (86) yaptıkları 24 aylık çalışmada katarakt gelişmesi %39 olarak bildirilmiştir.

6. SONUÇLAR

1. Anti-VEGF yanıtı iyi olan hem RVKT hem de RVDT hastalarının sonuç anatomik ve fonksiyonel değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edilmiştir.
2. İlk tedaviye yetersiz yanıt nedeniyle geçiş yapılan her iki grupta RVKT hastalarında anatomik olarak anlamlı düzelme olsa da fonksiyonel olarak yeterli iyileşme görülmedi. RVDT hastalarında anti-VEGF- deksametazon grubunda geçiş sonrasında RVKT grubu ile benzer olarak SMK ve TMH değerlerinde anlamlı düşme görülse de, EİDGK'de yeterli düzelme görülmemiştir. Deksametazon - anti-VEGF grubunda olan RVDT grubunda ise deksametazon uygulandığı dönemde anatomik olarak istatistiksel anlamlı iyileşme görülmüş olup, anti-VEGF geçişi sonrasında da bu kazanım korunmuştur. EİDGK'de ise diğer grupla benzer olarak anlamlı düzelme izlenmedi.
3. Geçişler yapılan gruplarda EİDGK kazanımları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da her iki grupta takip süresince olan harf kazanımlarının büyük çoğunluğu anti-VEGF yapıldığı dönemde gerçekleşmiş olduğu görüldü. Bu da anti-VEGF'lerin fonksiyonel açıdan önemli rol oynadıklarını göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laserphotocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*,98:271-282,1984.
2. Chopdar A. Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol*. 1984 Jan;102(1):85-7.
3. Rogers S., McIntosh RL., Cheung N., Lim L. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*,117:313 – 319, 2010.
4. Duker JS., Yanoff M., Dukaer JS. (eds). *Retina and Vitreous: Ophthalmology*. Mosby, 8, 2004.
5. Campochiaro PA., Bhisitkul RB., Shapiro H., Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*,120(4):795-802, 2013.
6. The Central Vein Occlusion Study Group A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: The Central Retinal Vein Occlusion Study Group N Report. *Ophthalmology*, 102:1434 – 1444, 1995.
7. Hayreh SS., Klugman MR., Podhajsky P., et al. Electroretinography in central retinal vein occlusion. Correlation of electro-retinographic changes with pupillary abnormalities. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol.*, 227:549 –561, 1989.
8. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117(4):429–41.
9. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Oct;49(10):4297-302
10. Rogers S., McIntosh RL., Cheung N., Lim L., Wang JJ., Mitchell P., et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, Feb;117(2):313-9 e1, 2010.

11. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115(4):486–91.
12. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. 1981. *Retina*. 2005 Jul-Aug;25(5 Suppl):27-55.
13. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4:809-16.
14. Klien BA, Olwin JH. A survey of the pathogenesis of retinal venous occlusion, emphasis upon choice of therapy and an analysis of the therapeutic results in fifty-three patients. *AMA Arch Ophthalmol*. 1956 Aug;56(2):207-47.
15. Bertelsen M., Linneberg A., Christfferson N., Vorum H., Cade E., Larsen M. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 12:637 – 642, 2014.
16. Wang YX., Zhang JS., You QS., Xu L., Jonas JB. Ocular diseases and 10-year mortality: The Beijing Eye Study 2001/20 *Acta Ophthalmol*. *Acta Ophthalmol.*, 92(6): e424 – 428, 2014.
17. Chua B., Kifley A., Wong TY., Mitchell P. Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study. *Am J Ophthalmol.*, 139:181–182, 2005.
18. Shahuvaryan ML., Melkonyan AK. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study. *Eur J Ophthalmol.*, 13:445 – 452, 2003.
19. Canan H., Demircan AN. Role of the Hereditary Thrombophilic Abnormalities in Retinal Vein Occlusion. *Cukurova Med J.*, 40(4): 723-729, 2005.
- 20 Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol.*, 4:809-816, 2010
21. Frangieh GT., Green WR., Barraquer-Somers E., Finkelstein D.: Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol.*, 100:1132–1140, 1982.
22. Christoffersen NL., Larsen M.: Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 106:2054–2062, 1999.

23. Rath EZ., Frank RN., Shin DH., Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology*, 99:509 – 514, 1992.
24. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.*, May;114(5):545-554, 1996.
25. Kirwan JF., Tsaloumas MD., Vinall H., Prior P., Kritzinger EE., Dodson PM. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*, 11(Pt 1):53-6. 122, 1997.
26. Dodson PM., Kritzinger EE. Underlying medical conditions in young patients and ethnic differences in retinal vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc U K.*, 104 (Pt 2):114-119, 1985.
27. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther.* 2008 Apr;16(4):791-9.
28. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One.* 2009;4(12):e8158.
29. Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Mar;50(3):1025-32.
30. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994 Dec 1;331(22):1480-7.
31. Hayreh SS, Fraterrigo L, Jonas J. Central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery occlusion. *Retina.* 2008 Apr;28(4):581-94.
32. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol.* 1989 Jul;107(7):998-1000.
33. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1990 Mar 15;109(3):298-302.

34. Weinberg DV, Egan KM, Seddon JM. Asymmetric distribution of arteriovenous crossings in the normal retina. *Ophthalmology*. 1993 Jan;100(1):31-6.
35. Seitz R. [The retinal blood vessels. Comparative ophthalmoscopic and histological studies on the healthy and pathologically changed eye]. *Buch Augenarzt*. 1962; 40:1-175.
36. Jones WL. Fluid blood level in cystoid space resulting from central retinal vein occlusion. *J Am Optom Assoc.*, 69:129–132, 1998.
37. Duker JS.: *Retina and Vitreous*. Yanoff M., Duker JS. (eds): *Ophthalmology*. Mosby, 8, 2004.
38. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997 Apr;115(4):486-91.
39. McIntosh RL., Rogers SL., Lim L., Cheung N., Wang JJ., Mitchell P., Kowalski JW., Nguyen HP., Wong TY.: Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 117:1094–1123e15, 2010.
40. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol.*, 104: 34-41, 1986.
41. Domalpally A., Peng Q., Danis R., Blodi B., Scott IU., Ip M. and the SCORE Study Research Group. Association of outer retinal layer morphology with visual acuity in patients with retinal vein occlusion: SCORE Study Report 13. *Eye*, 26, 919–924, 2012
42. The Central Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115:486-491.
43. The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular oedema in central vein occlusion. *Ophthalmology*, 102:1425 – 1433, 1995.
44. Terashima H, Hasebe H, Okamoto F, Matsuoka N, Sato Y, Fukuchi T. Combination Therapy Of Intravitreal Ranibizumab And Subthreshold

Micropulse Photocoagulation For Macular Edema Secondary To Branch Retinal Vein Occlusion: 6-month result. *Retina* (Philadelphia, Pa). 2018

45. Ebrahim Q, Minamoto A, Hoppe G, Anand-Apte B, Sears JE. Triamcinolone acetonide inhibits IL-6- and VEGF-induced angiogenesis downstream of the IL-6 and VEGF receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:4935 – 41.
46. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH; SCORE Study Research Group. A randomised trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(9):1101 – 14.
47. Haller JA., Bandello F., Belfort R. Jr., Blumenkranz MS., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon YH., Jiao J., Li XY., Whitcup SM.; Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelvemonth study results. *Ophthalmology*, 118(12):2453 – 2460, 2011.
48. Gado AS., Macky TA. Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomised comparison. *Clin Experiment Ophthalmol.*, Mar doi: 10.1111/ceo.123[Epub ahead of print], 2014.
49. Prager F., Michels S., Kriechbaum K., Georgopoulos M., Funk M., Geitzenauer W., et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol.*, Apr;93(4):452-456, 2009.
50. Campochiaro PA., Brown DM., Awh CC., Lee SY., Gray S., Saroj N., Murahashi WY., RubioRG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 118(10):2041 – 2049, 2011.
51. Heier JS., Campochiaro PA., Yau L., et al. Ranibizumab for macular oedema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*, 119(4):802 – 809, 2012.

52. Heier JS., Clark WL., Boyer DS., et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*, Jul;121(7):1414-1420, 2014.
53. Holz FG., Roider J., Ogura Y., et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol.*, 97(3):278 – 284, 2013.
54. Korobelnik JF., Holz FG., Roider J., Ogura Y., et al. Intravitreal aflibercept injection for macular oedema resulting from central retinal vein occlusion. One-year results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*, 121:202 – 2, 2014.
55. Arevalo JF., Garcia RA., Wu L., Rodriguez FJ., Dalma-Weiszhausz J., Quiroz-Mercado H., Morales-Canton V., Roca JA., Berrocal MH., Graue-Wiechers F., Robledo V.; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Retina*, 28(8):1044– 1052, 2008.
56. Murakami T., Takagi H., Ohashi H., Kita M., Nishiwaki H., Miyamoto K., Watanabe D., Sakamoto A., Yamaike N., Yoshimura N. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion. *Retina*, 27(8):1031 –1037, 2007.
57. Rogers S., McIntosh RL., Cheung N., Lim L., et al. The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 117:313 – 319, 2010.
58. Scott IU., Ip MS., VanVeldhuisen PC., Oden NL., Blodi BA., Fisher M., Chan CK., Gonzalez VH., Singerman LJ., Tolentino M.; SCORE Study Research Group. A randomised 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 2015/SCI/352 38 Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol.*, 127(9):1115, 2009
59. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011; 118(12):2453 – 60.

60. Brown DM., Campochiaro PA., Bhisitkul RB., Ho AC., Gray S., Saroj N., Adamis AP., Rubio RG., Murahashi WY. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 118(8):1594 – 1602, 2011.
61. Campochiaro PA., Sophie R., Pearlman J., Brown DM., et al for the RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab. *Ophthalmology*, 121:209 – 219, 2014.
62. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, Soo Y, Cheng Y, Haller JA. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*. 2015 Mar; 122(3):538 – 44.
63. Lehmann-Clarke L., Dirani A., Mantel I., et al. The effect of switching ranibizumab to aflibercept in refractory cases of macular edema secondary to ischemic central vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd.*, Apr; 232(4):552-555, 2005.
64. Chiquet C., Bron A.M., Straub M. Retinal Vein Occlusions: Therapeutic Switch in Macular Oedema Treatment with a 12-Month Follow-Up. *Ophthalmic Res*, 55:152-158, 2016.
65. Pielen A, Buhler AD, Heinzelmann SU, Bohringer D, Ness T, Junker B. Switch of Intravitreal Therapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion from Anti-VEGF to Dexamethasone Implant and Vice Versa. *J Ophthalmol*. 2017;2017:5831682.
66. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. *Ophthalmologica*. 1993;206(1):1-14.
67. Hayreh SS. Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2003 May-Jun;217(3):167-88.
68. Zegarra H, Gutman FA, Conforto J. The natural course of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1979 Nov;86(11):1931-42.
69. Rogers SL., et al. Natural History of Branch Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology*, Jun;117(6):1094-1101, 2010.

70. Chylack LT. Jr., Wolfe JK., Singer DM., Leske MC., Bullimore MA., Bailey IL., et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.*, Jun;111(6):831-836, 1993.
71. Holladay JT. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30(2):287-90.
72. Karanjia R, Hwang TJ, Chen AF, Pouw A, Tian JJ, Chu ER, et al. Correcting Finger Counting to Snellen Acuity. *Neuroophthalmology.* 2016;40(5):219-21.
73. Ali RI, Kapoor KG, Khan AN, Gibran SK. Efficacy of combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone for branch retinal vein occlusion. *Indian journal of ophthalmology.* 2014;62(4):396-9.
74. Tagami M, Sai R, Fukuda M, Azumi A. Prolongation of injection interval after switching therapy from ranibizumab to aflibercept in Japanese patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ).* 2017;11:403-8.
75. Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS Study. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(3):429 – 437.
76. Ozkaya A, Tulu B, Garip R. Aflibercept in macular edema secondary to retinal vein occlusion: A real life study. *Saudi journal of ophthalmology: official journal of the Saudi Ophthalmological Society.* 2017;31(4):211-5.
77. Eldem B, Ozdek S, Saatci AO, Ozmert E, Ulay E, Nomak G. Clinical Characteristics of Patients with Newly Diagnosed Diabetic Macular Edema in Turkey: A Real-Life Registry Study-TURK-DEM. *Journal of ophthalmology.* 2017;2017:3596817-.
78. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, RubioRG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(10):2041 – 9.
79. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular oedema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012; 119(4):802 – 809.

80. Chiquet C, Bron AM, Straub M, Dupuy C, Isaico R, Aptel F, et al. Retinal Vein Occlusions: Therapeutic Switch in Macular Oedema Treatment with a 12-Month Follow-Up. *Ophthalmic Res.* 2016;55(3):152-8.
81. Pielen A, Buhler AD, Heinzelmann SU, Bohringer D, Ness T, Junker B. Switch of Intravitreal Therapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion from Anti-VEGF to Dexamethasone Implant and Vice Versa. *J Ophthalmol.* 2017;2017:5831682.
82. Hanhart J, Rozenman Y. Comparison of Intravitreal Ranibizumab, Aflibercept, and Dexamethasone Implant after Bevacizumab Failure in Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Occlusions. *Ophthalmologica.* 2017;238(1-2):110-8.
83. Spooner K, Hong T, Bahrami B, Chang A. A meta-analysis of patients with treatment-resistant macular oedema secondary to retinal vein occlusions following switching to aflibercept. *Acta Ophthalmol.* 2018.
84. L. O. Hattenbach, N. Feltgen, T. Bertelmann et al., "Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B)," *Acta Ophthalmologica*, 2017.
85. H. Hoerauf, N. Feltgen, C. Weiss et al., "Clinical efficacy and safety of Ranibizumab versus dexamethasone for central retinal vein occlusion (COMRADE C): a European label study," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 169, pp. 258–267, 2016.
86. Korobelnik JF, Kodjikian L, Delcourt C, Gualino V, Leaback R, Pinchinat S, et al. Two-year, prospective, multicenter study of the use of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in the clinical setting in France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(12):2307-18.