

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI OLAN HASTALARDA
İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON (OZURDEX)
İMLANTASYONUNUN DAMAR ÇAPLARINA ETKİSİ**

Dr. Büşra YILMAZ TUĞAN

Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi

2016

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI OLAN HASTALARDA
İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON (OZURDEX)
İMLANTASYONUNUN DAMAR ÇAPLARINA ETKİSİ**

Dr. Büşra YILMAZ TUĞAN

Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. V. Levent KARABAŞ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nurşen YÜKSEL

**Etik Kurul: Tarih 28/07/2015
KOÜ KAEK 2015/237**

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi kurucularından, kendisini tanımayı ve kendisiyle çalışmayı bir şans olarak gördüğüm, varlığıyla bizlere güven veren ve örnek olan değerli hocamız Prof. Dr. Yusuf ÇAĞLAR'a teşekkür ederim.

Bölüm başkanımız, değerli hocamız, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleki anlamda bizlerle tecrübelerini her zaman paylaşan ve biz asistanların herhangi bir sorunu olduğunda sabırla dinleyip yardımcı olan çok değerli hocam Prof. Dr. Nurşen YÜKSEL'e, işine verdiği önem ve titizlikle iyi hekim olma yolunda bize örnek olan, hasta yaklaşımı ve hekimlik kimliğiyle her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Özgül ALTINTAŞ'a, cerrahi deneyimi, disiplini ve işine duyduğu saygıyla göz cerrahisi pratiğini kazanmamda büyük katkıları olan, tez aşamasında ve eğitim sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Levent KARABAŞ'a, tüm eğitim sürecimde örnek aldığım, güleryüzlü ve samimiyetiyle heran ulaşabileceğim mesafede gördüğüm, eğitimime büyük katkısı olan, bilgi ve becerilerini esirgmeden büyük bir özveriyle en iyi şekilde yetişmem için benimle paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Berna ÖZKAN'a; cerrahi eğitimimin en başından beri bana çok değerli katkıları olan, yaşadığım tüm zorluklar karşısında tecrübe ve birikimleriyle bana yol gösteren, desteğini hep hissettiren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Dilara PİRHAN'a teşekkür ederim.

Asistanlık süresince ailemden çok birlikte zaman geçirdiğim, iyi kötü her anda yanımda olan, çalışmaktan her zaman keyif aldığım değerli asistan hekim arkadaşlarıma, asistanlığım süresince destek olan, sıcakkanlılıklarıyla çalışma ortamımızı kendi evimiz gibi hissetmemizde büyük katkısı olan tüm personel, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, ömrüm boyunca layık olmaya çalışacağım, evlatları olmaktan gurur duyduğum babama, anneme,

Öğrencilik ve asistanlık sürecime en yakın şahit olan, sabrı ve sevgisini eksik etmeyip destek olan, hayattaki en sağlam dayanağım sevgili eşim İlyas TUĞAN'a

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Büşra YILMAZ TUĞAN

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	2
ÖNSÖZ	3
İÇİNDEKİLER	4
SİMGE VE KISALTMALAR	5
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	11
3. MATERYAL-METOD	42
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR	87
7. ÖZET	91
8. İNGİLİZCE ÖZET	93
9.KAYNAKLAR	95

SİMGE VE KISALTMALAR

- RVT:** Retinal ven tıkanıklığı
RVDT: Retinal ven dal tıkanıklığı
SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı
BRVOS: Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu
DVA: Dynamic Vessel Analyser (Dinamik Damar Analizörü)
AVR: Artery/vein ratio (Arter/ven oranı)
CRAE: Central Retinal Artery Equivalent (Santral Retinal Arter Eşdeğeri)
CRVE: Central Retinal Vein Equivalent (Santral Retinal Ven Eşdeğeri)
Arterdia: Arter diameter (Arter çapı)
Venözdia: Venöz diameter (Venöz çap)
Arterdil: Arter dilatasyon oranı
Venözdil: Venöz dilatasyon oranı
SMK: Santral Maküla Kalınlığı
EDI: Enhanced Depth Imaging
TO: Oküler Tansiyon
KMÖ: Kistoid maküler ödem
DEX: Deksametazon implant
IVTA: İntravitreal triamsinolon asetonid
RPE: Retina pigment epiteli
VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör
FFA: Fundus florescein anjiyografisi
OCT: Optik kohorens tomografi
ETDRS: Early treatment diabetic retinopathy study
FAZ: Foveal avasküler zon
YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
PDR: Proliferatif diyabetik retinopati
DMÖ: Diyabetik maküla ödemi
GİB: Göz içi basıncı
SFCT: Subfoveal koroidal kalınlık

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: Demografik veriler

Tablo 2: RVT hastalarının statik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 3: RVDT hastalarının statik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 4: SRVT hastalarının statik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 5: RVT hastalarının dinamik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 6: RVDT hastalarının dinamik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 7: SRVT hastalarının dinamik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 8: RVT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası statik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 9: RVDT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası statik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 10: SRVT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası statik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 11: RVT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası dinamik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 12: RVDT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası dinamik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 13: SRVT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası dinamik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 14: RVT hastalarının klinik değerlendirme parametrelerini karşılaştırılması

Tablo 15: RVT hastalarının klinik değerlendirme parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 16: RVDT hastalarının klinik değerlendirme parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 17: SRVT hastalarının klinik değerlendirme parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 18: RVT hastalarının oklude kadranlarının statik ölçümlerinin kontrol grubunun karşılık gelen kadranlarıyla karşılaştırılması

Tablo 19: RVT hastalarının non-oklude kadranlarının statik ölçümlerinin kontrol grubunun karşılık gelen kadranlarıyla karşılaştırılması

Tablo 20: RVT hastalarının oklude kadranlarının statik ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 21: RVT hastalarının non-oklude kadranlarının statik ölçümlerinin karşılaştırılması

Şekil 1: Retinanın histolojik kesiti

Şekil 2: Maküler anatomi

Şekil 3: Statik Analiz

Şekil 4: Statik Analiz ve elde edilen AVR, CRAE ve CRVE değerleri

Şekil 5: Dinamik Analiz ve elde edilen veriler

Şekil 6: İntravitreal enjeksiyon tekniği



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetik retinopatiden sonra en sık izlenen retina damar hastalığı olan retina ven tıkanıklığı (RVT) ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Retina ven tıkanıklığı retinada hemorajiler, venlerde kıvrımlanma, dilatasyon, yumuşak ve/veya sert eksudalar ve ödem ile karakterizedir. Retina ven dal tıkanıklığında (RVDT) görme kaybının en önemli nedeni maküla ödemi.

Maküla ödemi, santral görmeyle birlikte yaşam kalitesini de olumsuz olarak etkileyen bir patolojidir. Maküler alandaki retina katmanları arasında anormal sıvı birikimi olarak tanımlanabilir. Retinal dokudaki bu sıvı birikimi ekstrasellüler veya intrasellüler olarak gerçekleşebilir. Sitotoksik ödem olarak da adlandırılabilen intrasellüler ödemde kan retina bariyeri bozulmamıştır. Histopatolojik olarak ortaya konulabilen bu patolojide hücreyel iyon akımındaki bir aksama nedeni ile hücre içinde anormal sodyum birikimi olur ve bunun sonucunda hücre içi aşırı sıvı birikimi meydana gelir. Ekstrasellüler ödemde ise temel neden kan retina bariyerlerindeki bozukluktur ve sıvı birikimi hücreler arasında gerçekleşir.¹

Santral retinal ven tıkanıklığı fizyopatolojisinde lamina kribroza bölgesinde yer alan intraluminal trombüs yer alır. Yaşla lamina kribrozada kollajen doku artar ve sertleşir. Bunun yanında santral retinal arter duvarında dejenerasyon vane bası yapmasına yol açar. Bu faktörler ven içinde türbülant kan akımının oluşmasına ve bu da trombüs oluşumuna neden olur. Venöz tıkanıklık oluştuğunda venöz basınç artar ve bu kapiller yataktaki basıncın artmasına neden olur. Kan akımı yavaşlar ve retinal hipoksi oluşur. Kapiller endotel hasarı sonucu kan elemanları ekstrasellüler alana sızar ve ekstrasellüler basınç artar. Böylelikle daha ileri durgunluk ve hipoksi kısır döngüsü oluşur. Venöz rekanalizasyon ve kollateral venöz kanalların oluşmasından sonra göz dibi değişiklikleri normale döner. Optik sinirde oluşan optosilyer venöz kollateraller ile de kan retinal dolaşımdan daha düşük basınçlı koroidal dolaşıma geçerek düzelmeye yardımcı olur. Klinik tipleri değişik şekillerde tanımlanmıştır;

İskemik / Noniskemik

Hemorajik / Venöz staz retinopati

Nonperfüze / Perfüze

Şiddetli / Hafif

Günümüzde yaygın olarak iskemik ve noniskemik tanımlaması ya da fundus floresein anjiyografik bulgulara referans ile perfüze ve nonperfüze tanımlaması yapılmaktadır.

Obstrüksiyonun yerine göre santral ve dal retinal ven tıkanıklığı şeklinde ayrılan farklı tipleri vardır. RVDT, SRVT'ye göre 3 kat daha sık görülür. Retina ven dal tıkanıklıkları (RVDT) sıklıkla arter ve venin çaprazlaştığı yerde gelişirler. Arterioskleroza ve hipertansiyona sekonder arteriyal damar rijiditesinde artış ile yakınındaki vene uygulanan kompresyona sekonder obstrüksiyon olduğu düşünülmektedir. Retinanın muayenesinde tıkanıklığın gerisindeki alanda retina kanamaları ve yumuşak eksüdalar görülür. Makülda sıklıkla ödem gelişir. Ven dal tıkanıklıklarında maküla ödemi dışında; retina ve disk yenidamarlanmaları, vitreus kanamaları ve traksiyonel retina dekolmanı görülebilir. İris yenidamarlanmaları ve neovasküler glokom ven dal tıkanıklıklarında nadiren görülür. Disk ve retina yeni damarlanması tıkanmayı takip eden ilk üç yıl içinde herhangi bir dönemde görülebilmekle birlikte en sık ilk 6-12 ayda izlenir. Non-iskemik olgular tüm retinal ven dal tıkanıklıklarının %70-80'ini oluştururlar. Görme genel olarak >1/10'un üzerindedir. Bu tip tıkanıklıkta da daha az olmakla birlikte retina kanamaları ve nadir de olsa yumuşak eksüdalar görülür. Maküla ödemi daha azdır.

RVDT'na bağlı maküla ödeminde tedavinin temel amacı spontan regresyon olmadığı durumlarda ödemin süresini azaltarak fotoreseptör hasarının en aza indirilmesidir.² BRVOS (Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu) çalışması sonuçlarına göre RVDT'ye bağlı maküla ödeminde ilk ve etkili tedavi seçeneğinin grid lazer fotokoagülasyon olduğu bildirilmiştir.³ Başka bir çalışmada da ven dal tıkanıklığında grid lazer kullanımı önerilmiştir.⁴ İleriye dönük bir çalışmada ise ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan olgularda grid lazer tedavisi ile kontrol grubuna göre anlamlı bir fark elde edilmemiştir.⁵ Çalışmalarda retinal hastalıklarda, neovaskülarizasyonun gelişmesi ve vasküler geçirgenliğin artmasındaki en önemli anjiyojenik faktörün vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olduğu gösterilmiştir.⁶⁻¹⁰ RVT olan hastalarda vitreusta vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin arttığı bilinmektedir.⁷ Buna yönelik olarak intravitreal anti-VEGF kullanılmaya başlanmıştır.

Birçok çalışmada RVDT'na bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA)'in etkin olduğu bildirilmiştir.¹¹ Kortikosteroidler hücre membranında, prostaglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan arasıdonik asit yolunu inhibe ederek

antiinflamatuvar etki göstermektedirler. Ayrıca lökosit migrasyonunu inhibe ederek TNF-alfa ve vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEGF üretimini de azaltmaktadırlar.¹² Bir kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonidin kan-retina bariyerini ve retinal damarları stabilize ettiği, kapiller geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir.¹³ Triamsinolon asetonidin maksimum biyoyararlanımla etki etmesi intravitreal enjeksiyonu ile sağlanmaktadır.

RVT tedavisinde kullanılan bir diğer ajan olan deksametazon etki olarak triamsinolon asetonide göre üç kat daha fazla güçte bir sentetik glukokortikoiddir. Fakat deksametazon 5.5 saat tahmini vitreus yarılanma ömrü ile hızla vitreustan temizlenen küçük bir moleküldür ve bu hızlı yarılanma ömrü, yeterli ve sürekli tedavi edici ilaç düzey elde edebilmek için çok sık enjeksiyon ihtiyacına neden olmakta ve klinik uygulamada kullanımı mümkün olmamaktadır. Bu sınırlandırmayı aşmak için, intravitreal kullanımda sürekli salınımlı preparat olan Deksametazonun implant formu (OZURDEX; Allergan, Inc, Irvine, CA) kullanılmaktadır. Çalışmamızda Dinamik Damar Analizör (Dynamic Vessel Analyzer, DVA; Imedos Systems, Ltd, Jena, Germany) adında statik ve flicker (dinamik) stimülasyon altında noninvasif retinal damar fonksiyon analizi yapan cihaz ile intravitreal deksametazon implant (DEX) öncesi, enjeksiyon sonrası birinci hafta, birinci ay ve ikinci ayda vasküler fonksiyon analizi yapılmasını ve sonuçların benzer yaş grubundaki bireylerle karşılaştırılmasını planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Retina

2.1.1. Retina Embriyolojisi ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Embriyolojik olarak retina, embriyonik ön beynin bir cebi olan optik vezikülden gelişir. Optik çukurun dış katmanı, tek katlı retina pigment epiteli (RPE) tabakasını oluştururken; iç katman, nörosensöriyel retinaya differansiye olur. Optik vezikül kendi üzerine katlandığı için retina hücreleri ile pigment epiteli tepe noktalarından yüz yüze gelirler ve aralarında sıkı bir bağlantı oluşmaz. Oluşan bu potansiyel boşluk tüm hayat boyunca kalır ve sıvı birikiminde retina altı boşluğu oluşturur.

Embriyonik gelişimin birinci ayında nöroektodermal kökenli optik vezikül, yüzey ektoderme yaklaşır, kendi içine doğru çukurlaşır ve optik çanağa (ikincil optik vezikül) dönüşür.

Optik vezikül, beynin bir uzantısı olduğundan, optik vezikülün tabakaları beyin ile devamlılık gösterir. Optik çanağın iç tabakası, gelişmekte olan lens ile etkileşim içinde gelişir ve kalın nöroepitel tabakasına dönüşür. Sürecin devamında bu tabakanın hücreleri, gözün ışığı algılayan hücrelerine, yani fotoreseptörlere (koni ve basil hücreleri) ve nöron gövdelerine (bipolar ve gangliyon hücreleri) dönüşür.

İkinci ayda retina pigment epiteli ile sensoriyel retina birbirlerine yaslanırlar ve boşluk kaybolur, fakat arada sıkı bir bağlantı oluşmaz. Aynı zamanda pigment epitelinde de pigment hücreleri belirmeye başlar.

Üçüncü ayda sensoriyel retinada bipolar ve gangliyon hücreleri ortaya çıkar. Fotoreseptörlerin iç segmentleri beşinci ayda, dış segmentleri yedinci ayda ortaya çıkar.

Retina, gebeliğin dördüncü ayına kadar hiç kan damarı bulundurmeyen yegâne dokudur; bu andan itibaren ise, optik diskteki hyaloid damarlardan kökenini alan vasküler kompleksler perifere doğru büyürler. Bu damarlar gebeliğin sekizinci ayından sonra nazal perifere ulaşırlar da temporal perifere ulaşmaları doğumdan sonraki birinci ayı bulur. Retina katlarının erişkin halini alması, beş buçuğuncu gestasyonel ayda olmakla birlikte, retina gelişimi uniform değildir. Örneğin maküladaki fotoreseptörler ilk olarak ayrışma uğrarken, diğer retina bölgeleri daha hızlı gelişim gösterdiği için doğumda maküla tam gelişmemiş olan tek bölge halinde kalır. Ancak fiksasyonunun başladığı, doğumdan sonraki 3.-4. aylarda makülanın gelişimi nihai olarak tamamlanır.

2.1.2 Retina Anatomisi (17-24)

Retina gözün en iç tabakasıdır ve nöroektodermden gelişir. İki katmanı vardır, dış RPE ve iç nöral retina. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, "subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir.

Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferik (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6.0 mm, nazalde 5.8 mm, üstte 5.1 mm ve altta 4.8 mm geride bulunur.

Retina, periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise yaklaşık 0.5 mm'dir ve en kalın bölgeyi oluşturur.

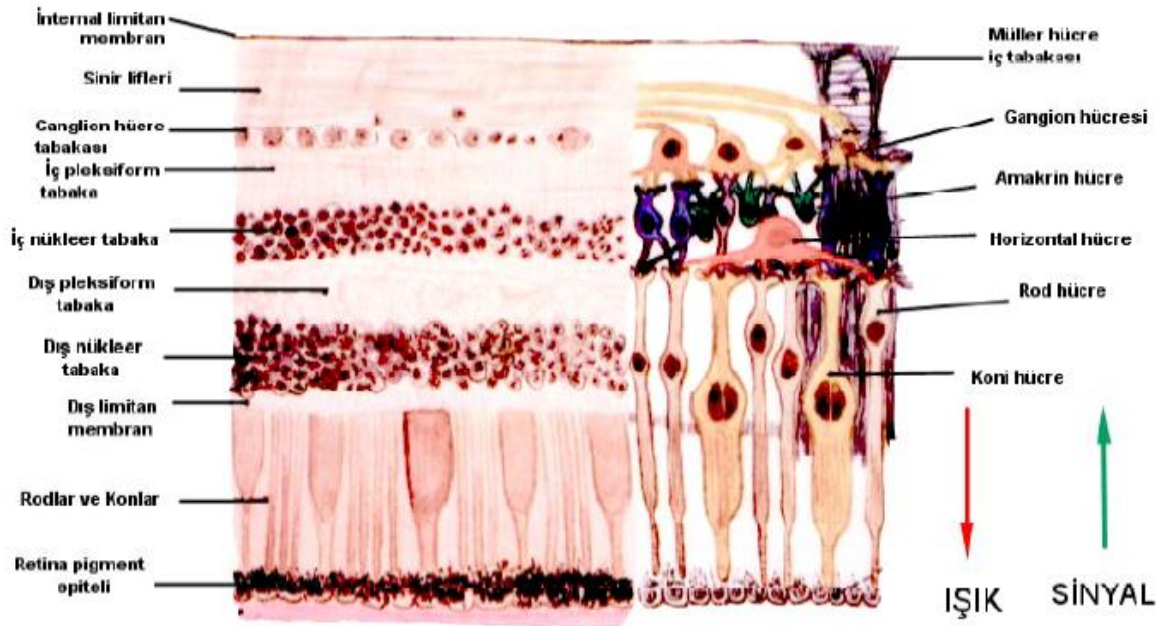
Retina, histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür (Şekil 1). Dıştan içe doğru bu tabakalar şu şekildedir:

1. Retina pigment epiteli
2. Fotoreseptör tabakası
3. Dış limitans zarı
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Gangliyon hücreleri katı
9. Sinir lifleri tabakası
10. İç limitans zarı

2.1.2.1. Retina Pigment Epiteli

RPE, tek katlı heksaküoidal bir hücre tabakası olup, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur ve optik diskten ora serrataya uzanıp siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir. A vitamini metabolizması, dış kan retina bariyerinin oluşturulması, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu, ışığın absorpsiyonu, sıcaklık değişiminin ayarlanması, bazal laminanın oluşturulması, dış segmenti çevreleyen mukopolisakkarit matriksin üretimi, hücre içine girip çıkacak olan materyallerin aktif transportunun sağlanması gibi görevleri vardır.

Bazal membranları, bruch zarına sıkıca yapışık olup apekslerinde villöz uzantıları vardır. Bu uzantılar mukoid bir ortamda koni ve basil dış segmentlerini çevreler. Bu hücreler arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Bu bağlantılar suyun ve iyonların serbest geçişini engellediğinden sıvının subretinal alana pompalanması için metabolik enerji kullanır.



Şekil 1: Retinanın histolojik kesiti

Hücrelerin apeks kısımları hem zonula okludens hem de zonula adherenslerle sıkı sıkıya birbirine bağlı olması, pigment epitelinin kan retina bariyerini oluşturmasına yol açar.

RPE hücreleri arasında, retinanın farklı bölgelerinde şekil ve boyut farklılıkları görülmektedir. Maküla bölgesindeki hücreler daha küçük çapta iken (10-14 mikron), periferde hücreler düz ve daha geniş çaptadır (60 mikron). Pigment epitel hücreleri foveada, periferdekilere göre daha yüksek, silindirik, dar ve pigmentlidirler. Ayrıca gövde kısmında nükleus ve lipofuksin granülleri vardır ve özellikle lipofuksin granülleri santral maküler alanda daha yoğun olarak gözlenir. Bu nedenle floresein anjiografisinde fovea, koroid fluoresansının maskelenmesine bağlı olarak daha karanlık görülür. Fotoreseptör hücrelerinin yoğunluğu retinanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermekle birlikte, ortalama her bir RPE hücresine karşılık 45 adet fotoreseptör hücresi bulunur. RPE hücreleri ile fotoreseptörler arasında anatomik bir bağ olmadığı için retina dekolmanı gibi patolojik durumlarda, bu iki hücre tabakası kolayca ayrılabilir. Ancak konilerin matris kılıfları RPE hücrelerine daha sıkı bağlandığı için konilerin dış segmentleri çekmeye daha dayanıklıdır. Bu durum, retina dekolmanında makülanın dekolmanına daha dirençli olmasını açıklar.

2.1.2.2. Fotoreseptör Tabakası

Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Basiller karanlıkta, koniler aydınlıkta işlev yaparlar. Foveada hiç basil bulunmazken koniler en yüksek konsantrasyona sahiptir.

İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler ışıkta renk ayrımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Koniler horizontal ve bipolar hücrelerle olduğu kadar diğer basiller ve konilerle de sinaps yaparlar. Konilerin toplam sayısı yaklaşık 6.5 milyondur. Basil hücreleri foveoladan 0.5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar. 5-6 mm uzaklık, en yoğun oldukları bölgedir. Konilerin sayısında merkezden perifere doğru hızlı bir düşüş gözlenir. Basiller konilerden daha dar ve uzun yapıdadırlar. Periferik retinada basillerin çapı 25 mikrondur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Bir basilde ortalama 6.000-10.000 disk bulunur. Basil iki horizontal hücre dentriti ile bir ya da daha çok bipolar hücre dentriti ile sinaps yapmaya uyumludur. Retinada toplam basil sayısı yaklaşık 120 milyondur.

2.1.2.3. Dış Limitans Zarı

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir.

2.1.2.4. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

2.1.2.5. Dış Pleksiform Tabaka

Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Normal retinada kalınlığı 2 mikron olmasına karşılık, fovea çukurluğunun kenarında, clivusta 50 mikronu bulur. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek Henle katını oluştururlar.

2.1.2.6. İç Nükleer Tabaka

Bipolar hücrelerinin gövdelerini, horizontal hücreleri, amakrin hücreleri ve özelleşmiş glial hücreler olan Müller hücrelerini içerir.

2.1.2.7. İç Pleksiform Tabaka

Foveolada bulunmayan iç pleksiform kat, ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

2.1.2.8. Gangliyon Hücreleri Katı

Üçüncü nöron olan gangliyon hücreleri katıdır. İç pleksiform kat gibi foveolada bulunmaz. Gangliyonlar, bipolarlar gibi iki çeşittirler. Merkezdekiler küçüktür ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yapar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar.

2.1.2.9. Sinir Lifleri Tabakası

Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1.2 milyon civarındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler,

mikroglial hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikroglia ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.

2.1.2.10. İç Limitans Zarı

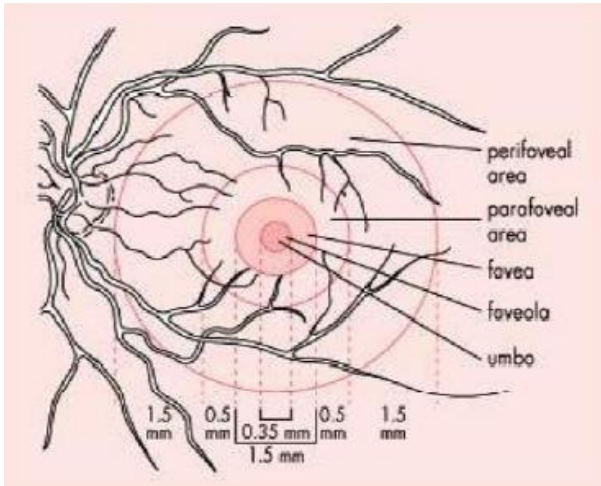
Retinanın en iç katı olan iç limitans zarı, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürüklüdür. Yazarların bir kısmına göre gerçek bir zardır. Diğerlerine göre de Müller hücrelerinin uçları tarafından oluşturulmuştur.

2.1.3. Retinanın Topografik Anatomisi

Retina topografik olarak iki bölümde incelenir: Santral retina (maküla) ve periferik retina.

2.1.3.1. Santral Retina (Maküla)

Maküla arka kutupta yaklaşık 6 mm boyutlarında oval bir alandır. Disk merkezine göre 3 mm temporalde, 0.8 mm alta yerleşmiştir. En önemli özelliği birden fazla sıra gangliyon hücre içermesi, retinanın en fazla ksantofil ve lutein içeren bölgesi olmasıdır. Henle tabakasına yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görülür.²⁴ Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur (Şekil 2).



Şekil 2: Maküler anatomi

2.1.3.1.1. Fovea

Fovea (fovea santralis), optik disk merkezinin yaklaşık 3-4 mm temporalinde ve orta hattın 0.8 mm altında yerleşmiştir. İç retinal satıhta izlenen ve maküla merkezine denk gelen çöküntü, fovea olarak tanımlanır. Fovea retinada en yüksek görme keskinliğine sahip alan olup; yaklaşık 1 optik disk çapındadır (1.5 mm).²⁵ Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0.25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. Buradaki konilerin dış segmentleri 2 mikron genişlikte, 45 mikron uzunluktadır ve yüksek rezolüsyon amacıyla çok sıkı dizilmişlerdir. İç nükleer hücre tabakası lateral olarak yer değiştirmiştir ve böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal bir gidişat gösterir. Buradaki kalın radyal akson tabakasına henle lifleri tabakası denir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 mikronluk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 mikron çapındadır.

2.1.3.1.2. Foveola

Foveola 350 mikron çapında ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederekler.

2.1.3.1.3. Parafovea

Foveanın komşuluğunda yer alan 0.5 mm'lik halkasal alan parafoveal alandır. Bu bölge ganglion hücre, iç nükleer tabaka ve Henle'nin dış pleksiform tabakasının en kalın

olduğu anatomik yapıdır. Parafoveal kuşak, perifoveal alan olarak bilinen 1.5 mm'lik zon tarafından çevrenmektedir.

2.1.3.1.4 Perifovea:

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

2.1.3.2. Periferik Retina

Periferik retina yakın perifer (ekvator), uzak perifer (ora serrata) ve uç perifer (pars plana) olmak üzere üç bölge halinde incelenmektedir.

2.1.3.2.1 Ekvator

Yakın periferde 1.5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında yer alan yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1, 5, 7 ve 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Üst nazal ve temporal vorteks venleri 7-8 mm, alt vorteks venleri 5-6 mm'lik mesafeden başlarlar. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

2.1.3.2.2 Ora serrata:

Uzak perifer, ekvator ile pars plana arasında, ora serrata olarak adlandırılan bölgedir. Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada retina pigment epiteli siliyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitans membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli ile birleşir ve retina altı sıvımın pars planaya geçişi engellenir. Retina ora serratada 20-30 adet parmaklı uzantılar vererek testere dişi görünümü oluşturur.

2.1.3.2.3 Pars plana:

Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasında

bulunur. Siliyer cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars pilikata siliyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2.5 mm kalınlığındaki bölgedir. Siliyer cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70-80 adet siliyer uzantıları bulunur. Pars plana siliyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4.5 mm genişliktedir.

2.1.3. Retinanın Kan Dolaşımı

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgesini koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, iç kısmını da oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Posterior koryokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koryokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir.

Santral retinal arter, lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı %50 oranında azalır, iç elastik lamel kaybolur ve orta adale katı incelir. Böylece üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık arterioldür. Retina kapillerleri çoklu arteriyoler bağlantılar içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, sinir lifleri katında yüzeyel ağ, iç nükleer katta intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteryel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağı etkilerken, diyabet gibi venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve terminal barlarla birbirine bağlı olup kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu hücrelerden bazal membranları ile ayrılan ve perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır.

Retina venleri de esas olarak arterlerin dağılımını izler. Az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Arterlerin çaprazladığı bölgelerde aynı adventisyayı paylaşırlar. Santral retinal ven arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Optik sinir etrafındaki meningeal kılıfları geçtiği için, kafa içi basınç artışlarına hassastır ve papil ödem oluşumunda önemlidir.

2.1.3.1. Arterler

Retinanın nöroserebral katı santral retinal arterden ve var olduğunda, siliyoretinal arterden beslenir.

2.1.3.1.1. Santral Retinal Arter:

Oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter, papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retina yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitans zarı katında seyrederek. Retina santral arteri dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Perifere doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler.

2.1.3.1.2 Siliyoretinal arter:

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

2.1.3.2. Venler

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

2.1.3.3. Kapillerler

Retina arteriyolleri ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koryokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. RPE dışı, retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri,

perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1' dir. Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ağ şeklinde dirler.

2.1.3.3.1. Yüzeysel kapillerler

Retinanın sinir lifleri katındadırlar.

2.1.3.3.2 Derin kapillerler

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

2.1.3.4. Lenfatik Damarlar

Retinada lenfatik damar yoktur.

2.1.4. Retinanın Fizyolojisi

2.1.4.1. Görme

Işığın görmeye dönüşmesi, retinadaki fotoreseptör hücrelerinin dış segmentlerindeki fotokimyasal reaksiyonların fotoelektriksel akıma dönüşerek bipolar ve gangliyon hücrelerinden geçmesi ve optik sinir yoluyla oksipital kortekse ulaşmasıyla gerçekleşir.

Basillerin görme pigmenti rodopsin, konilerinki ise opsindir. Basiller, bir foton ile dahi uyarılabilirler karanlıkta görmeyi sağlarlar. Konilerin uyarılabilmesi için daha fazla ışığa gereksinimleri vardır. Koniler, keskin görme ile renkli görmeyi gerçekleştirirler. Koniler üç farklı grupta toplanmışlardır. Her birinde, değişik dalga boyundaki ışıklara duyarlı görme pigmentleri bulunur. 419 nm dalga boyuna duyarlı koniler mavi, 531 nm'ye duyarlı koniler yeşil, 558 nm'ye duyarlı koniler ise kırmızı ışık ile uyarılırlar. Üç grup koninin aynı anda uyarılmasıyla renkli görme gerçekleşir. Bir veya daha fazla grup koninin bulunmaması, renk körlüğüne yol açar.

2.1.4.1.1. Fotokimyasal reaksiyonlar

Fotokimyasal reaksiyonların oluşmasında fotoreseptörlerin dış segmentinde bulunan A vitamini türevleri retinal (retinaldehit) ve retinol'ün (A vitamini alkol şekli) önemli rolü vardır. Bir foton, basil hücresinde rodopsinin beyazlaşmasına ve opsin+retinal'e dönüşmesine neden olur. Retinal, pigment epiteline geçerek retinol şekline girer. Kandan ve fotoreseptörlerden gelen retinol, karanlıkta fotoreseptörlere retinal şeklinde geri dönerek opsin ile birleşir ve pembe renkli rodopsini oluşturur.

A vitamini, sentezi yapılamadığından, organizmaya besinlerle gelir. Karaciğerde depolanır ve kan yoluyla retina pigment epiteline ulaşır.

Fotokimyasal reaksiyonların gerçekleşebilmesi için fotoreseptörler ile pigment epitelinin sıkı temas halinde bulunmaları gereklidir.

2.1.4.1.2. Fotoelektriksel akım

Basillerdeki rodopsinin beyazlanması sonucu, siklik guanozin monofosfat'ın (cGMP) hidrolizasyonu ve kalsiyum (Ca^{2+}) iyonunun etkisiyle plazma zarında sodyum iyonu (Na^+) geçirgenliği azalır ve hücre zarında gelişen hiperpolarizasyon, fotoelektriksel akımın doğmasına neden olur. Fotoreseptörlerde başlayan elektriksel akım, sinapslarla bipolarlar ve gangliyonlardan geçerek optik sinir yoluyla oksipital kortekse ulaşır.

2.1.5. Retina Pigment Epiteli

Fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerini oluşturan diskler, tabanda sürekli yenilenirler, dışta pigment epiteline doğru kayarak ilerlerler ve uçta düşerek pigment epiteli tarafından fagosite edilirler. Fotoreseptörlerin artıkları, retina pigmentinden koryokapillarisine geçerek kan dolaşımı yoluyla gözü terk ederler. Herhangi bir nedenle koroide geçemeyen ve pigment epitelinde biriken artık maddeler, maküla dejeneresansına ve druzenlere neden olurlar. Retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda da artıkların pigment epitelinde fagosite edilememesi, bunların fotoreseptörlerin arasında birikmelerine ve pigment epitelinde dejenerasyona yol açar. RPE, retina damarlarıyla birlikte kan-retina bariyerini oluşturur.

Pigment epiteli ayrıca, koryokapillarisisteki oksijeni fotoreseptörlere aktarır, görme pigmentini depolar ve fotoreseptörlerin tekrar yapılanmalarını sağlar. Pigment epitelindeki

melanin, ışığın koroide ve göz dışına geçmesini engellemesi yanında, fotoreseptörlerdeki fotokimyasal reaksiyonlar sonucu açığa çıkan ısıyı emerek termostat görevini de yapar.

Pigment epiteli, retina altı oluşan sıvıları emmesi, fotokimyasal reaksiyonlar ve metabolizma aktiviteleri nedeniyle sensoriyel retinaya yapışık kalır. Bu yapışıklıkta pigment epitelinin iç yüzündeki mikrovilli yapılarının, fotoreseptörlerin dış segmentlerini sarmasının da rolü vardır.

2.1.6. Kan Retina Bariyeri

Kan retina bariyeri, retina kan damarları ve RPE tarafından oluşturulur. Bariyer fonksiyonu; endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarca oluşturulur ve hücre zarından büyük molekül (serum proteinleri gibi) ve partiküllerin geçişini önler. Retinal dokuyu sistemik dolaşımdan ayıran iki bariyer vardır.

- 1) Dış bariyer; RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinden meydana gelir (koroidal kapillerler fenestralıdır).
- 2) İç bariyer; retinal kapillerlerde bulunan endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılarca oluşturulur.

Maküladaki retinal damarlar, endotelial hücrelerin bariyer özelliğini koruyan Müller glial hücrelerinin sonlanmaları ile (ganglion hücre tabakası pleksusunda ise astrosit sonlanmaları ile) çevrelenirler. Glial hücreler, vasküler endotel tarafından sağlanan, bariyeri güçlendiren (örneğin glial hücre kökenli nörotrofik faktör) veya zayıflatan (TGF (transforming growth faktör)- β , FGF (fibroblast growth faktör), TNF (tümör nekrozis faktör- α gibi) faktörleri salgılayabilir. Endotelial hücrelerin bariyer fonksiyonlarını kontrol eden en önemli moleküllerden biri, vasküler permeabilite faktörü olarak da adlandırılan vasküler endotelial growth faktör (VEGF)'dür.²⁶

VEGF, RPE hücreleri tarafından üretilir, koroidal vasküler endotelin yüksek geçirgen ve pencere karakterini desteklemek için RPE hücrelerinin bazal (koroidal) tarafından salgılanır. Müller hücrelerinin ekspresyonunu ve VEGF sekresyonunu arttırdığı hipoksik koşullarda, iç kan retina bariyeri yoğun VEGF etkisinde kalır.

2.1.7. Maküla Ödeminin Fizyopatolojisi

Normalde ekstrasellüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış kan retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstrasellüler hacim genişler. Makülanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesinin kolaylaştırmaktadır. Makülanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makülaya yerleşik olarak oluşan retina ödemeine *maküla ödemi* denir.²⁷

Yapılan çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı gösterilmiştir. Bu sıvı, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedirler. Kronik dönemde daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat maküla deliğiyle sonuçlanabilirler.²⁸ Daha sonraki çalışmalar, kan-retina bariyerinin bozulması sonucu artan ekstrasellüler sıvı hacminin, kistoid maküla ödemeine neden olduğu görüşünü desteklemiştir.

Kan-retina bariyerlerinin bozulmasına yol açarak maküla ödemi gelişmesinde metabolik, iskemik, mekanik, hidrostatik, enflamatuar, herediter, ve toksik faktörler rol oynamaktadır.²⁹

Diyabetik retinopatide glikoz homeostazının değişmesi sonucu, iç kan-retina bariyerinin bozulması ile fokal mikroanevrizmalardan ve anormal retina kapillerlerinden sıvı sızarak makülada fokal veya diffüz kalınlaşmaya neden olurlar.

Epiretinal membran mekanik etki ile retina kapillerinde çekinti yaparak maküla ödemeine neden olur.

Malign HT'de olduğu gibi intravasküler basıncın artması ya da hipotonide olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncın düşmesi hem iç hem de dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve maküla ödemeine yol açar.

Enflamatuar mediyatörler, serbest radikaller ve prostaglandinlerin artması durumunda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu olur ve iç kan-retina bariyeri bozulur.

Retinitis pigmentosa gibi herediter hastalıklarda, perifoveal retina kapillerlerinden ve retina pigment epitelinden nedeni tam bilinmeyen bir sızma olmaktadır.

Epinefrin ve diğerk bazı ilaçlar afak hastalarda muhtemelen prostoglandin sentez ve salınımını arttırarak iç kan-retina bariyerini bozmak suretiyle maküla ödemeine yol açmaktadır.

Bir retina ven ya da ven dalının tıkanıklığına bağılı iskemi sonucu iç kan-retina bariyerinin bozulması ile distal kapiller yataktan sızma olur ve maküla ödemi oluşur.

2.2. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI

Retina ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır.³ RVDT, SRVT'ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür.²⁹ Erkekler ve kadınlar eşit sıklıkta etkilenirler ve hastalık 60-70 yaşlar arasında görülür. Ven tıkanıklıkları hemen her zaman arter ve venin ortak bir adventisya kılıfını paylaştığı arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşur.³⁰⁻³² Ven dal tıkanıklıklarının % 98'i temporal kadranda, bunların % 63'ü ise arteriyovenöz çaprazlaşmalarının sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşur. Diğerk olgularda alt temporal ven dalları etkilenir. Bütün ven dal tıkanıklıklarının yaklaşık % 17'si makülayı drene eden küçük damarların tıkanıklıkları ile oluşur.³³ Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklıkların klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda (% 1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. Olguların % 5-10'unda diğerk gözde ven dal tıkanıklığı gelişir.^{3,33}

2.2.1. Retina Ven Tıkanıklığı Patogenezi

Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde kalınlaşmış arterin ven üzerine bası yapması ve tromboz oluşumu ile ven tıkanıklığının oluştuğı öne sürülmektedir. Retinada ve lamina kribrozanın arkasında arterler ve venler ortak adventisya kılıfı paylaşırlar. Ven dal tıkanıklığı olgularının % 53-99'unda bu bölgelerde venler yön değıştirerek arterlerin altından geçerler ve bunun sonucunda ven lümeninde fokal daralma oluşur.³⁰ Ven lümenin % 33'üne kadar daralma meydana gelebilir.³⁴ Bazı çalışmalarda aksiyel uzunluğu az olan gözlerde vitreusun arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerine bası yapması sonucu ven dal tıkanıklığı riskinin arttığı gösterilmiştir.³⁵ Adventisyel kılıfın kontraksiyonu ve sertleşen arterin retina venine bası yapması kan akımında türbülansa ve endotel hasarına yol açıp tromboz oluşturması

sonucu damar tıkanıklığı gelişir.³⁶ Histopatolojik çalışmalarda arteriyovenöz çaprazlaşma ve tıkanıklık bölgesinde tromboz ve arter duvarında sklerotik değişiklikler gözlenir.

Venin fokal daraldığı bölgelerdeki kan akımının türbülansı sonucu endotel hasarının anjiyografide flöresein sızıntısına ve trombozun boyanmasına neden olduğu düşünülmektedir. Tıkanan venin 3 hafta sonra kısmi olarak açılması venöz basıncın artması ve retina ödemeine yol açmaktadır. Histolojik olarak tıkanıklığın distalinde retinanın atrofisi, retinal neovaskülarizasyon, intraretinal mikrovasküler anomaliler, ve kistoid maküla ödemi gözlenmiştir. Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin dışındaki yerlerde görülen tıkanıklılarda enflamatuvar etiyojinin patogeneizde yer aldığı düşünülmektedir.

Akut evrede tıkanıklığın distalindeki artmış venöz kan basıncı kollateral kapillerlere iletilmektedir. Hemoraji ve eksudasyon türbülant kan akımının yol açtığı endotel hasarı ve hipoksiye bağlı gelişir. Sinir lifi tabakası aksonal transportunun bozulması sonucu yumuşak eksudalar oluşur. Deneysel çalışmalarda sistemik hipertansiyonun tıkanıklığın proksimaline doğru hemodinamik değişikliklerle oluşan retrograd kan akımını azalttığı gösterilmiştir. Tıkanan damarı çaprazlayan arteriolün geçici daralması ile kapiller perfüzyon bozulması, kan akımının azalması ve hipoksi ile sonuçlanmaktadır. Ven dal tıkanıklığı sonrası nitrik oksit (NO) düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Azalan NO'nun yol açtığı vazokonstriksiyonun nitroprusside gibi NO agonistleri ile geri çevrilebileceği düşünülmüştür. Ven dal tıkanıklığından sonra oluşan kollateral akım kapasitesi retina ödeminin miktarını ve klinik sonucu etkilemektedir. Hipertansif ve diyabetik retinopatili olgularda ven dal tıkanıklığı geliştiğinde görsel prognozun kötü olması, mikroanjyopati zemininde kollateral kapasitesinin az olmasına bağlıdır. Ven dal tıkanıklığı akut evre sonrası 6-24 ay içinde kollateral damarlar genişleyip venöz kan akımına uyum sağlarlar. Geç evrelerde kollateral damarların çoğu geriler ve kapanır, az sayıda büyük olan kollateraller kalır.

2.2.2. Retina Ven Dal Tıkanıklığında Klinik Bulgular ve Teşhis

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

akut RVDT teşhisi klinik muayenede oftalmoskopik olarak tıkanan bir retina ven dal bölgesinde retina hemorajilerinin ve/veya maküla ödeminin görülmesi ile konur.

Fundus floresein anjiyografi (FFA) ve optikal koherens tomografi (OCT) anatomik ve iskemik değişikliklerin ve maküla ödeminin daha iyi görüntülenmesini sağlar.

2.2.2.1. Oftalmoskopi

Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin üzerinde venöz dilatasyon ve kıvrım artışı, retinada venin dağılımına sınırlı alev şekilli ve nokta-benek hemorajiler, retinal eksudalar, ve etkilenen retina bölümünde maküla ödemi RVDT için karakteristiktir.²⁹ Dağılım nedeniyle, üst köşesi tıkanma noktasında olmak üzere, hemorajiler genellikle üçgen şeklindedir. Alev şekilli hemorajiler sıklıkla görülür. Kısmi tıkanıklıklarda nispeten daha az hemoraji görülür. Tam tıkanıklıklarda yaygın intraretinal hemorajiler, yumuşak eksudalar ve yaygın kapiller perfüzyon bozukluğu görülür. Bazen minimal hemoraji ve ödem ile birlikte kısmi RVDT, hemoraji ve ödemde artma ve görme keskinliğinde düşme ile tam tıkanıklığa ilerleyebilir. Eğer maküla etkilenmezse retina ven tıkanıklığı asemptomatik olabilir ve rutin fundus muayenesinde tesadüfen bulunur. Maküler ven dal tıkanıklığında ise belirgin oftalmoskopik bulgular görülür ve görme keskinliği düşer.³³ Etkilenen alanın drenajına yardım etmek için kollateral damarlar gelişir. İntraretinal hemorajinin dağılımını ven tıkanıklığının yeri belirler. Ven tıkanıklığı optik sinir başında ise iki kadran etkilenir. Optik disk periferinde tıkanıklık olmuşsa bir kadranda intraretinal hemoraji görülür.³⁷

2.2.2.2. Fundus Floresein Anjiyografi

Teşhis ve tedaviyi yönlendirmek için akut fazda çekilen floresein anjiyografide hemoraji alanında dolum defekti, etkilenen damarda venöz dolumda gecikme izlenir. Hemoraji ve kapiller perfüzyon yokluğu nedeniyle hipoflöresans yaygın bulgulardır ve genişlemiş, kıvrımları artmış kapiller damarlar görülür.²⁹ Arteriyovenöz çaprazlaşma yerinin proksimalinde ven duvarının boyanması ve floresein sızıntısı görülebilir. Kollateral damarlar horizontal rafeyi çaprazlayabilir. Özellikle ven duvarları olmak üzere retina damarları floresein ile boyanabilir. Tıkanıklık makülayı etkilemişse kapiller perfüzyon yokluğu ve maküla ödemi görülür. Anjiyografik olarak görülmeyen fakat klinik olarak fark edilen maküla ödemi iskemiye gösterebilir. Geç fazlarda petaloid kistoid maküla ödemi gözlenir.

Hemorajiler çekilmeye başladıktan sonra kollateral kapillerler görülebilir. Kollateral damarlar neovasküler damarların aksine floresein sızdırmaz.

2.2.2.3. Optikal Koherens Tomografi

OCT dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü yeni bir methoddur.^{38,39} Noninvaziv ve nonkontakt bir teknik olan OCT ile nicel ölçümler yapılabilir. Lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan infrarede yakın dalga boyunda ışık (~ 830nm) kullanılır. Aslında B mod ultrasonografi analogudur. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür.

Görüntüler sahte bir renk skalası kullanılarak gösterilir; parlak renkler (kırmızı-beyaz) yüksek optik yansıtıcılığı, sarı, yeşil orta yansıtıcılığı, koyu renkler (mavi-siyah) göreceli olarak yansıtıcılığı minimal olan ya da olmayan alanları gösterir.

Sağlıklı bir gözde alınan OCT kesitlerinde vitreus-retina aralığı yansıtıcılığı olmayan vitreus ile retinanın yansıtıcı yüzeyi arasındaki zıtlık ile belirlenir. Sinir lifi tabakası tüm nöral retina tabakaları arasında en yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Fovea bölgesi, tomogramda retinal incelme olarak görülür ve fotoreseptörlerin arasındaki retina katlarının yana doğru kaydığı saptanır. Yüksek yansıtıcı kırmızı tabaka tomogramda retinanın arka sınırını belirtmektedir. Burası RPE ve koryokapillerise uymaktadır. Bu arka tabaka lamina kribrozada sirkülasyonun sonlanması ile uygun olarak optik disk kenarında sonlanır. RPE ve koryokapillaristen geçtikten sonra işaret zayıfladığı için çok zayıf bir saçılma derin koroid ve sklerden geri döner. Düşük yansıtıcılığı belirten siyah tabaka koryokapillaris tabakasının hemen önünde görülmektedir ve burası retinal fotoreseptörlerin dış segmentlerine uyar. Bu tabakanın önündeki retinanın orta tabakaları orta derecede geri saçıcılık gösterir. Retinanın iç kenarı parlak geri saçılım gösteren diğer bir bölgedir ki bu kırmızı tabakalı bölge yerleşim ve anatomik varyasyon olarak retina sinir lifi tabakasına uyar. Retinanın kan damarları tomogramda RPE ve koryokapillaristen kaynaklanan yansımaların gölgelenmesi ve damarların artmış geri saçılımları ile belirlenir.

OCT maküla kalınlığının değerlendirilmesinde nicel, nesnel ve duyarlı bir yöntemdir ve parametresi görme keskinliği ile yüksek oranda ilişkilidir. Maküla ödeminde düşük yansıtıcılığa sahip intraretinal sıvı, foveal bölgede kubbe şeklinde elevasyon yapan yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid boşluklar görülebilir.

OCT'de RVT'nin akut fazında kistik değişikliklerin olduğu maküla ödemi göröölür. Fovea santralinden geçen vertikal OCT kesitinde ödemli ve normal retina arasında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi ven dal tıkanıklığı için patognomoniktir.^{40,41} OCT başlangıç maküla ödeminin miktarının bilinmesi, tedavide girişiminin gerekliliğinin tespiti, ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır.

Ven dal tıkanıklılığının kronik fazında intraretinal hemorajiler absorbe olduktan sonra etkilenen retina bölgesinde segmental dağılım gösteren mikrovasköler anomaliler ve kollateraller gözlenir. Retina veni tıkanıklılığın proksimalinde sklerotik ve fibrotik hale gelebilir. Kollateral damarlar genellikle horizontal rafeyi çaprazlar. Etkilenen alanı besleyen retina arteri daralabilir ve kılıflanabilir. Olguların yaklaşık % 20'sinde kapiller perfüzyon yokluğu ile ilişkili arteryel, venöz, veya kapiller makroanevrizmalar gelişebilir.⁴²

RVDT'da görme keskinliği 20/20 ile parmak sayma düzeyi arasında değişir. Tedavisiz olguların 1/3-1/2'sinde 6 ay içinde görme keskinliği 20/40 ve üzeri düzeylere çıkar.²⁹ Olguların % 70'inde 1 yıl içinde görme keskinliğinde 2 sıra ve daha fazla artış gözlenir. 1 yıl sonra başvuran olgularda görme keskinliğindeki bu düzelme oranı % 32'lere düşer. Tedavisiz maköler ven dal tıkanıklılığı olgularının % 20'sinde görme keskinliğinde düzelme göröölür.³³

Görme keskinliğindeki azalma öncelikle foveadaki hemoraji ve eksudalara bağlıdır. Haftalar aylar içinde eksudaların çekilmesi ile başka bir patolojinin olmadığı durumlarda görmenin tamamen düzelmesi beklenir. Akut faz geçtikten sonra düşük görme keskinliğinin devam ettiği olgularda çekilen floresein anjiyografide retina ven dal tıkanıklılığındaki esas görme kaybının nedenleri olan maküla ödemi ve iskemisi gözlenmiştir.^{33,43} Maküla ödemi major retina ven dal tıkanıklılığının % 60'ında, maköler ven dal tıkanıklılığının % 84'ünde olur. Maküla ödemi perfüzyon yokluğunda iskemik olabilir.

Perfüzyonun olduğu maküla ödeminde damar endoteliyal hücreler arası sıkı bağlantıların hasarı kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur ve persistan floresein sızıntısı göröölür.⁴⁴ VEGF ve İnterlökin-6 gibi damar geçirgenliği faktörlerinin aköz ve vitreus seviyelerinde artış gözlenmesi sonrası bu faktörler maküla ödemi ve kronik sızıntı ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁵ Tedavisiz perfüze maküla ödemli gözlerin ancak 1/3'ünde spontan görsel iyileşme göröölür. İskemik maküla ödemi anjiyografide foveal avasköler zonun genişlemesi ve sızıntısının göröölmemesi ile tanımlanmıştır. Mekanizma tam anlaşılamamıştır ancak etkilenmemiş kapillerden geçici sıvı akışının olduğu düşünölmektedir.

Uzun süreli maküla ödeminin neden olduğu foveal retina pigment epiteli atrofisi, maküla deliği ve epiretinal membran gelişimi, persistan maküla ödemiyle vitreoretinal traksiyonun görülmesi ve retina dekolmanı kronik dönemde görmenin az olmasının sebepleri arasında yer almaktadır.²⁹

Major retina ven dal tıkanıklığı olgularının % 25'inden daha azında retina ve optik disk neovaskülarizasyonu oluşur.⁴⁶ Retina neovaskülarizasyonu daha çok ilk 6-12 ay içinde gelişir ancak ilk 3 yılda da herhangi bir zamanda oluşabilir. Neovaskülarizasyon gelişmesinde en önemli risk faktörü 5 disk çapı ve daha fazla alanda kapiller perfüzyonun olmamasıdır. Kollateral ve neovaskülarizasyonun ayırımı için yapılan anjiyografide floresein sızıntısının görülmesi neovaskülarizasyonu, görülmemesi ise kollateral damarları gösterir. Neovaskülarizasyon olan gözler tedavi edilmediğinde %60'ında preretinal ve vitreus hemorajisi gelişir ve bu olguların %12'sinde 5 sıra ve daha fazla sıra görme kaybı görülür. Eğer diyabet gibi diğer iskemik olaylar eşlik etmiyorsa retina ven dal tıkanıklığı olan olgularda ön segment neovaskülarizasyonu nadiren gelişir.

2.2.3. Retina Ven Tıkanıklığının Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda retina ven tıkanıklığının gelişmesinde sistemik hipertansiyonun tek ve en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Diyabet, hiperlipidemi, glokom, sigara kullanımı, atheroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve artmış vücut kitle indeksi (>24 kg/m²) diğer risk faktörleridir. Glokom santral retinal ven tıkanıklığının gelişmesinde ven dal tıkanıklığına göre daha fazla risk oluşturmaktadır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinin yüksek olması ve hafif-orta düzeyde alkol tüketimi retina ven tıkanıklığı riskini azaltan faktörlerdir. Periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, tiroid ve gastrointestinal hastalıklar ven dal tıkanıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Ven dal tıkanıklığı geçiren olgularda 10 yıl sonra koroner kalp hastalığı gelişme riskinin arttığı bulunmuştur. Ven dal tıkanıklığı geçiren gözlerde hipermetropi sık görülmüş olsa da kısa aksiyel uzunluk ve ven dal tıkanıklığı arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır. Antifosfolipid antikolar, artmış plasma homosistein seviyeleri ve düşük serum folat değerlerinin ven dal tıkanıklığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Koagülasyon

hastalıklarından faktör XII eksikliği, faktör VII ve aktive olmuş protein C resistans/faktör V Leiden yüksekliği ven dal tıkanıklığı ile ilişkilendirilmiştir.

2.2.4. Retina Ven Tıkanıklığı Tedavisi

2.2.4.1. Antikoagulasyon

2.2.4.2. Hemodilüsyon

2.2.4.3. Lazer Fotokoagulasyonu

2.2.4.4. Anti-VEGF Tedavisi

2.2.4.5. Göziçi steroid uygulaması

2.2.4.5.1. Triamsinolon asetonid

2.2.4.5.2. Uzun salınlı intravitreal steroid

2.2.4.6. Lazer ile koryoretinal venöz anastomoz oluşturulması

2.2.4.7. Cerrahi Tedavi

2.2.4.7.1. Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

2.2.4.7.2. Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

2.2.4.1. Antikoagulasyon

Ven tıkanıklığının önlenmesinde ve tedavisinde sistemik antikoagulasyonun yararı gösterilmemiştir. Sistemik antikoagulan kullanımı ile sistemik yan etkilerin görüldüğü ve akut dönemde intraretinal kanamanın artabileceği düşünüldüğü için bu tedavi önerilmemektedir. SRVT için denenmiş sistemik heparin, intravenöz tromboliz ve asetilsalisilik asit tedavilerinin faydalı olmadığı gösterilirken bu metodların RVDT için denedikleri klinik çalışmalar bulunmamaktadır. RVDT olgularında incelenen bir trombosit agregasyon inhibitörü grubundan bir ajan olan tiklopidinin etkisi ise plaseboya göre anlam ifade etmemektedir.⁴⁸ Yapılan bir çalışmada, eritrosit ve trombosit agregasyonunu azaltan ve eritrosit deformabilitesini artıran kapiller dengeleyici olan troxerutin isimli ajanın RVT olgularında 4 aylık bir süre sonunda kapiller geçirgenliği ve makula ödemi azalttığı, görmeyi ve retinal dolaşımı arttırdığı bildirilse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁴⁹

Diğer bir çalışmada ven tıkanıklığında artmış olan trombosit kümelerinin antitrombosit etkisi olan tiklopidin ve beraprost kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir.⁵⁰ Ancak bu

çalışmalarda sistemik antikoagulasyonun ven tıkanıklığı tedavisinde etkinliği henüz bilinmemektedir.

2.2.4.2. Hemodilüsyon

Ven tıkanıklığında hematokrit değerlerinin ve kan viskozitesinin artmış olduğu görüldükten sonra tedavide hemodilüsyonun etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Chen ve ark.⁵¹ yaptığı bir çalışmada randomize hasta grubuna 6 hafta bir plazma ekspander olan hydroxyethylstarch verilmiş ve 1 yıllık takip sonunda kontrol grubuna göre daha iyi görme kesinliği seviyeleri elde edilmiştir.

2.2.4.3. Lazer Fotokoagulasyonu

Ven tıkanıklığında tedavi makula ödemi azaltmak ve iskeminin yol açtığı neovaskülarizasyonu önlemek amacıyla yapılmaktadır.

2.2.4.3.1. Neovaskülarizasyon ve vitreus hemorajisi

BVOS proflaktik lazer fotokoagulasyonun neovaskülarizasyonun gelişmesini azalttığını göstermiştir.⁴⁶ Beş disk çapından daha fazla nonperfüzyon olan ven tıkanıklığı olgularının yaklaşık % 40'ında neovaskülarizasyon gelişir. Geniş nonperfüzyon alanlara lazer fotokoagulasyon uygulandığında neovaskülarizasyon gelişme riski % 40'tan % 20'e düşer. Ancak tüm nonperfüze retina ven tıkanıklıklarına proflaktik periferik lazer fotokoagulasyon yapıldığında neovaskülarizasyon geliştirmeyecek çoğu göz (% 60) boşuna lazer tedavisi almış olacağı düşünölmektedir. Bu nedenle neovaskülarizasyon geliştikten sonra lazer tedavisi önerilmektedir. Çekilen floresein anjiyografi ile kapiller nonperfüzyon alanlar tespit edilir. Eğer 5 disk çapından daha fazla nonperfüzyon varsa hasta neovaskülarizasyon gelişiminin takibi için 4 ay aralıklarla muayene edilir. Eğer neovaskülarizasyon gelişirse lazer fotokoagulasyon ile 200-500 mikronluk, orta düzeyde yanık oluşturularak birer spot boşlukla tüm tutulan segment kapatılır. Neovaskülarizasyon gelişen gözler saçılmış paternde lazer fotokoagulasyon uygulandığında vitreus hemorajisi gelişme riski % 60'tan % 30'a düşer. Eğer neovaskülarizasyon ilerlemeye devam eder veya vitreus hemorajisi gelişirse boşlukları doldurucu (fill-in) lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanabilir. Gerilemeyen vitreus hemoarjisi, epiretinal membran ve makulaya uzanan traksiyonel retina dekolmanı için vitreus cerrahisi gerekir.

2.2.4.3.2. Maküla ödemi

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

BVOS maküla ödemi tedavisinde grid-patern argon lazer fotokoagülasyonun etkinliğinin araştırıldığı en kapsamlı çalışmadır.⁴⁶ Çalışmada floresein anjiyografide perfüze maküla ödemi ve foveal merkezden intraretinal hemorajileri çekilmiş olan, ve görme keskinliği 20/40'ın altında yeni ven dal tıkanıklığı geçiren (3-18 ay) gözler incelenmiştir. Çalışmada grid lazer tedavisinin maküla ödemi azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı bulunmuştur. Grid lazer fotokoagülasyon kapiller sızıntı olan ödem bölgesine 100 mikronluk ve her biri 0.1 saniye süreli orta şiddette yanıklar oluşacak şekilde uygulanmıştır. Görme keskinliği ve maküla ödemi kendiliğinden düzelebileceğinden ven dal tıkanıklığı geçirdikten sonraki ilk 3 ay hastalar lazerle tedavi edilmemiştir. Üç yıllık takip süresi sonunda lazer tedavisi uygulanan hastaların % 65'inde, tedavisiz izlenen hastaların ise % 37'inde görme keskinliğinde 2 sıra veya daha fazla artış gözlenmiştir. İki sıradan fazla görme kaybı görülen gözlerin sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Üç yıl sonunda kontrol grubundan ortalama 1 sıra daha fazla görme keskinliğindeki düzelme sonucun ilk görme düzeyine bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Maküler ven dal tıkanıklığında lazer tedavisinin görme keskinliğinin düzelmesinde etkili olmamasının artmış iskemik hasara bağlı olabileceği düşünülmüştür.³³

Lazer tedavisinin maküla ödemi azaltma mekanizması araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada lazer fotokoagülasyon sonrası koroidden retinaya artan oksijen akımı retinal arteriollerinde vazokonstriksiyona neden olup ve buna bağlı azalmış hidrostatik basınç sonucunda sızıntının azaldığı öne sürülmüştür.⁵² Diğer bir çalışmada lazer tedavisi sonrası VEGF seviyesinin azaldığı bulunmuştur.⁵³ Başka bir çalışmada lazer tedavisinin VEGF

etkisiyle oluşan endotel hücre migrasyonunu azaltan ve fotoreseptör ve Müller hücreler üzerinde nöroprotektif etkisi olan PEDF (pigment epitelinden türeyen faktör) düzeyini arttırdığı gösterilmiştir.⁵⁴

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

2.2.4.4. Anti-VEGF Tedavisi

Tümör hücrelerine ve neovasküler dokuya nutrientleri ve oksijeni taşıyacak damarların gelişimi tümör büyümesi için şarttır. Mevcut kan damarlarından yeni damarların gelişmesi anlamına gelen anjiyogenez süreci çeşitli hastalıklarda hayati bir öneme sahiptir, bu da anjiyogenezi düzenleyen faktörlerin yoğun bir şekilde araştırılması ve anjiyogenezi etkileyen çeşitli moleküllerin tanımlanmasına yol açmıştır.

Enflamatuvar hastalıklarda, çeşitli kanserlerde ve göz hastalıklarında (proliferatif diabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retina ven tıkanıklıkları) anjiyogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. VEGF anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogenezde anahtar bir rol oynamaktadır. VEGF geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmaktadır.^{55,56} Gen 14kb'lık kodlama bölgesini kapsamış olup 6. kromozom (6p21.3) üzerinde bulunur. VEGF molekülü 45kDa'lık, homodimerik, heparin-bağımlı bir glikoproteindir. VEGF'nin çeşitli altgrubu tanımlanmıştır. VEGF A,B,C,D,E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 ve gibi izoformları bulunmaktadır. Esas patolojik formu VEGF165'dir.

VEGF başlangıçta damar geçirgenliğini artıran bir faktör olarak tanımlanmıştır. Endotel hücrelerinin çok sayıdaki biyolojik fonksiyonunu, sitokin sentezi ve salınımı, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonu ve düz kas hücre hiperplazisini düzenlemektedir. VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGFR2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır.⁵⁷ VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar.⁵⁸ NO ise anjiyogenezin VEGF bağımlı bir

mediyatorüdür. VEGF'nin NO sentez enzimi üzerindeki uyarıcı etkisi sonucu oluşan NO endotel hücre migrasyonunda rol alır. Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 de VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır. Ayrıca, VEGF muhtemel temel anjiyojenik faktör olma özelliği yanında; VEGF'ye maruz kalan damarlarda, endotel hücreleri arasında fenestrasyon, vesiküler organeller ve transselüler gap oluşumuna olanak sağlayarak vasküler geçirgenliği artırır.⁵⁹

Deneyisel çalışmalarda hipoksiye bağlı retinal iskeminin VEGF sentezini arttırdığı bulunmuştur.^{60,61} İlk olarak 1994 yılında proliferatif diyabetik retinopati insan gözlerinde aköz ve vitreus VEGF seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır.^{7,62} VEGF kan-retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliği artırarak retina ödeme, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyon oluşumuna yol açmaktadır.^{8,63,64} VEGF, endotel hücre mitozunu ve damar geçirgenliğini artırır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEGF sentezler. Hipoksi varlığında VEGF'nin m-RNA sentezi 30 katına çıkar. Hipoksiye bağlı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEGF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neovaskülarizasyona neden olur. Bu bilgiye dayanılarak YBMD, SRVT, RVDT, PDR, diyabetik maküla ödemi, psödo fakik kistoid maküla ödemi gibi kan-retina bariyerinin yıkıldığı, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göziçi neovaskülarizasyonun görüldüğü göz hastalıkları için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi olmuştur.

VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenmektedir.⁶⁵ Bu mekanizmaların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikolar, VEGF reseptör blokerleridir.

Pegaptanip sodyum (Macugen) yapısında 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20kD polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan sadece 165 aminoasitli VEGF165'ye bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir.⁶⁶ İntravitreal pegaptanip enjeksiyonu ile YBMD ve diyabetik maküla ödemi tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^{67,68} *Bevacizumab (Avastin)* VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur.⁶⁹ Bütün bir IgG molekülünün yaklaşık 150 kDa olması, vitreus içine verilen bu monoklonal

antikorların retinaya veya retina altı boşluğa geçişini muhtemelen zorlaştırır. İntravitreal olarak uygulandığında ilacın iç limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50-70 kDa'dan küçük olması gerekmektedir.⁷⁰ Bu nedenle VEGF'ye karşı monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu elde edilen monoklonal antikor parçasının intravitreal uygulanmasının daha etkili olacağı düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkılarak insan VEGF'ye karşı fareden elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile *ranibizumab (Lucentis)* elde edilmiştir. Ranibizumab monoklonal antikorun Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden bir antikor parçasıdır. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan bir çalışmada fovea kalınlığında anlamlı derecede azalma ve görme keskinliğinde artış bildirilmiştir.⁷¹ Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplalarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotelial hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasının inhibe eder. Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiyojenik ajandır.⁷²⁻⁷⁴

Son yıllarda bevacizumab ilk olarak YBMD'li olgularda KNV'yi geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.⁷⁵⁻⁷⁷ Sistemik bevacizumab uygulanan YBMD'li olgularda 12 haftalık takip süresince görmede artış ve maküla kalınlığında azalma saptanmıştır.⁷⁸ Bevacizumab'ın molekül ağırlığı 150 kDa olduğundan iç limitan membrandan retinaya, retina altı boşluğa ve retina pigment epiteline geçmesinde sorun olacağı düşünülmüştür. Fakat yaş tip YBMD'li bir olgunun intravitreal bevacizumab kullanımına cevap vermesinden sonra intravitreal kullanımı artmıştır.⁷⁵ İntravitreal bevacizumab'ın retinal toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada tavşan gözlerine 2.5mg/0.1 mL bevacizumab uygulanmıştır.⁷⁹ Yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda bevacizumabın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada YBMD'li 9 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda maküla fonksiyonunda iyileşme görülmüş ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi gözlenmemiştir.⁸⁰ Bu çalışmalar ışığı altında eksudatif YBMD, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemi, psödo fakik kistoid maküla ödemi, neovasküler glökom gibi patogenezinde

VEGF'nin sorumlu olduğu hastalıkların tedavisinde intravitreal bevacizumab etkinliği araştırılmaya başlanmıştır.

Santral retinal ven tıkanıklıklarında iskeminin VEGF salgısını arttırdığı düşünölmektedir. Buna yönelik yapılan çalışmalarda intravitreal bevacizumab ile tedavi edilen santral retinal ven tıkanıklığı olgularında anatomik ve fonksiyonel iyileşme, maköla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gösterilmiştir.⁸¹⁻⁸⁶

Retina ven dal tıkanıklığında görme kaybına neden olan maköla ödeminde vasköler geçirgenliği artıran VEGF'ye bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ven dal tıkanıklığında yeni bir tedavi stratejisi olarak intravitreal bevacizumab araştırılmaya başlanmıştır. İntravitreal bevacizumab ile tedavi edilen ven dal tıkanıklığı olgularında maköla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gözlenmiştir.⁸⁵⁻⁸⁸

Literatürde bevacizumab ile ilişkili sistemik yan etkiler olarak gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteryel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, diare, halsizlik, lökosit sayısında azalma şeklinde sıralanmaktadır.^{72,89,90} İntravenöz kullanımda bu yan etkilerden söz edilmesine rağmen, vitreus içine 1.0 mg bevacizumab enjekte edildiğinde sistemik bevacizumab düzeylerinin herhangi bir ciddi istenmeyen olaya yol açmaya yetecek kadar olması olası görünmemektedir. Oköler yan etkileri konusunda yeterli bir çalışma yoktur. Üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, maköler iskeminin artması sözü edilen yan etkilerden birkaçıdır. Retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oköler problemler ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işleminin ilgili bulunmuştur.

2.2.4.5. Göziçi steroid uygulaması

2.2.4.5.1. Triamsinolon asetonid

Triamsinolon asetonid anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir.⁹¹ Diyabet ve SRVT'ye bağlı maköla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon tedavisinin uygulandığı çalışmalarda ven dal tıkanıklığında da aynı tedavinin uygulanmasına öncölük etmiştir. Park ve ark.⁹² SRVT'ye bağlı kistoid maköla ödemi tedavisinde göziçi triamsinolon asetonid ile tüm olgularda görme keskinliğinde artış ve maköla kalınlığında azalma bildirmişlerdir.

Bu konudaki en kapsamlı çalışmada Hayashi ve ark.⁹³ şikayetleri başladıktan sonra 12 ay içinde başvuran iskemik maküla ödemi olan 60 hastaya rastgele tek doz 4-mg intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu veya tekrarlayan dozlarda 40-mg retrobulber triamsinolon asetonid enjeksiyonu uygulamışlardır. Ortalama 3 aylık takip süresi sonunda intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılan gözlerde görme keskinliği 20/50'den 20/30 düzeyine yükselirken, retrobulber triamsinolon asetonid enjeksiyon yapılan gözlerde ortalama görme keskinliğinde değişiklik gözlenmemiştir. İntravitreal enjeksiyon yapılan grupta fovea kalınlığında daha fazla azalma görülmüştür. Çalışmada ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi azaltmada tek doz intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonun tekrarlayan dozlarda retrobulber enjeksiyondan daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Ancak henüz uzun dönem sonuçları olan ileriye dönük bir çalışma yayınlanmamıştır. Ven dal tıkanıklığına bağlı kronik maküla ödemi tedavisinde etkisi sadece birkaç ay sürmekte olan intravitreal triamsinolon asetonidin etkinliği henüz bilinmemektedir.⁹⁴ İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göziçi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı, katarakt ve vitreus hemorajisi komplikasyonları görülmüştür.⁹⁵ Santral retinal ven ve ven dal tıkanıklığı olan olgularda intravitreal triamsinolonun etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı faz 3 çalışma devam etmektedir.

2.2.4.5.2. Uzun salımlı intravitreal steroid

Steroid enjeksiyonlarının ümit verici sonuçlarının alınması üzerine uzun salımlı intravitreal steroid veren cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlar uzun etkili olması ve sabit ilaç seviyesini sağlaması ile intravitreal steroid enjeksiyonlara göre daha avantajlıdır. Uzun salımlı intravitreal fluocinolone implant (Retisert TM , Baush &Lomb, Rochester, NY) ilk olarak üveit tedavisi için geliştirilmiştir ve günümüzde diyabetik maküla ödemi tedavisi için araştırılmaktadır.⁹⁶ Bu implant cerrahi işlem ile yerleştirilmekte ve etkisi yaklaşık 3 yıl sürmektedir.

Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından deksametazon, triamsinolon asetonide göre yaklaşık 5 kez daha güçlüdür ve bu konuda fluosinolon asetonid ile eşdeğerde olduğu söylenebilir. Deksametazonun intravitreal olarak uygulanması ile, çok düşük bir dozla çok yüksek bir göz içi konsantrasyon elde edilmektedir. Deksametazonun vitreus içindeki yarı ömrü 5.5 saat dolayındadır ve bu süre, bir çok konuda yeterli bir etkinlik süresi değildir.

Vitreus içinde birdenbire çok yüksek etkinliğe ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini yitiren deksametazon için etki süresini uzatacak yollar aranmaya başlanmıştır.⁹⁷⁻¹⁰⁵

Uzun etkili intravitreal deksametazon implant (DEX), üveit ve ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemlerine mahsus olmak üzere FDA onayı almıştır. İntravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir ve toplam olarak 0.7 mgr deksametazon taşır ve etki süresi 6 aydır. İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılmıştır. Bu sürenin sonunda, deksametazon biter ve implant su ve karbondioksit dönüşerek kaybolur.^{100,101} Bu uygulama ile, 6 ay boyunca, göz içinde sanki pulse deksametazon dozu yaratılmış olur. İntravitreal biyoyararlanım son derece yüksektir ve sistemik yayılım ve etkinliği son derece düşüktür. Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar bilindiği gibi göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt oluşumudur.

Deksametazon, triamsinolon ve fluosinolona göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payından da söz edilir.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

DEX'in DMÖ üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere değişik çalışmalar yapılmıştır. Faz 2 çalışma olarak düzenlenen bir çalışmada, 700 ve 350 mikrogramlık dozlarda, diyabetik ödem de dahil olmak üzere değişik nedenlere dayalı maküla ödemlerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın 90 günlük sonuçlarına bakarak, deksametazon kullanılmış olgularda, kontrol grubuna göre 2-3 satır artışı saptanmıştır ve bu çalışmanın bir subgrubu olarak ele alınan DMÖ'de de bu sonuçlar aynı şekilde doğrulanmıştır. Görme artışı aynı zamanda santral retinal kalınlıkta azalma ile de birlikte paralellik göstermektedir.^{99,108}

Bir başka DMÖ çalışması da deksametazonun vitrektomize gözlerde maküler ödem üzerindeki etkisini araştıran çalışmadır. CHAMPLAIN çalışması¹⁰⁹ faz 3b çalışmasıdır ve çok sorunlu gözlerdeki dirençli maküler ödemler üzerinde yapılmıştır. Bu gözlerin bir kısmında önceden değişik cerrahi uygulamalar yapıldığı gibi, bir kısmında da bunun yanısıra triamsinolon asetonid ve diğer ilaçların uygulandığı çok sorunlu gözler çalışmaya alınmıştır. İlk enjeksiyonu izleyen 8. ve 13. haftalarda olguların önemli bir kısmında (yaklaşık %30), hem retina kalınlıklarında belirgin azalma olmuş hem de 2 satır kadar ortalama görme artışı

elde edilmiş; buna paralel olarak da, santral maküler kalınlık azalmaları saptanmıştır. Güvenlik açısından bu olgularda sorun yaşanmamıştır ve özellikle glokom bakımından lazer ya da cerrahiye alınması gereken hasta olmamıştır.

Ven tıkanıklıklarına bağlı olan maküla ödeminde 0.7 mgr DEX kullanımı, özellikle erken evrede, özellikle ilk 3 ay içinde başlanacak olursa, uzun vadede görme kayıp oranı azaltılabilmekte ve görme artışı da her zaman, tedavisiz kalmış hastalara kıyasla daha iyi düzeyde olmaktadır. Bu konuda en hızlı görme iyileşmesi ve retinal kalınlık azalması da ilk 60-90 gün dolaylarında izlenmektedir.¹¹⁰

DEX, göz içi enflamasyonlarında yani üveit olgularında ve buna bağlı maküla ödemlerinde de kullanılmaktadır.^{111,112}

Williams¹¹³ ve ayrıca Meyer ve ark.¹¹⁴ üveitlerde görülen maküla ödemi ve katarakt cerrahisi sonrasındaki Irvine-Gass sendromunda, DEX kullanımının oldukça etkili olduğunu kaydetmişlerdir.

2.2.4.6. Lazer ile koryoretinal venöz anastomoz oluşturulması

Lazer ile koroid ve retinal dolaşımın arasında bağlantı sağlanması ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{115,116} Bu işlem başarılı bulunmamış ve vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, neovaskülarizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonların görülebileceği bildirilmiştir.

2.2.4.7. Cerrahi Tedavi

2.2.4.7.1. Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

Ven dal tıkanıklığında maküla ödemi görülme sıklığının posterior hiyaloid dekolmanı ile azaldığı gözlenmiştir.¹¹⁷ Saika ve ark.¹¹⁸ posterior hiyaloid ayrıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava injeksiyonu uygulaması yapılan ven dal tıkanıklığı olan 19 olgunun % 53'ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve maküla ödeminin azaldığını bildirmişlerdir. Posterior vitreus dekolmanının maküla ödeminin azaltmasındaki olası mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin alınması, retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması, ve kollateral damarların olgunlaşması olarak açıklanmıştır.¹¹⁹

2.2.4.7.2. Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

Ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşması etyolojisine dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart 3 portlu pars plana vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulması sonrası adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması uygulanmaktadır. Bu teknik ile görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, maküla ödeminde azalma elde edilen çalışmalar bulunmaktadır.^{120,121}



3. MATERYAL-METOD

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina departmanında Ağustos 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında retinal ven tıkanıklığı tanısı alıp deksametazon implant endikasyonu verilen hastalar alındı. Maküla ödemi tanısı fundus muayesi, OCT ve FFA ile desteklenerek konuldu. Araştırmamız 28/07/2015 tarihli KOÜ KAEEK 2015/237 numaralı etik kurul onayı çerçevesinde yapılmıştır.

Araştırmamız için retinal ven tıkanıklığı nedeniyle 0.7 mg deksametazon implant (Ozurdex, Allergan, Inc., Irvine, CA) enjeksiyonu yapılan 17 hastanın 17 gözü hasta grubu olarak, 17 yaş ve cinsiyet uyumlu presbiyopi yada refraksiyon için müracaat etmiş olgu kontrol grubu olarak alındı. Glokomu veya oküler hipertansiyonu bulunan hastalar, tek gözlü hastalar, aktif oküler enfeksiyonu olan hastalar ve enjeksiyon sonrası dönemde takipleri mümkün olmayacak şekilde sistemik hastalığı mevcut olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Diyabetik retinopati bulgusu olan, vitrektomize, son 3 ay içerisinde Anti-VEGF yada 6 ay içerisinde intravitreal kortikosteroid uygulanan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Hastalar intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Hastaların enjeksiyon öncesindeki sistemik ve oftalmolojik hikayeleri kaydedilip, enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve 2. aylık kontrollerinde oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Yine aynı şekilde kontrol grubunun da sistemik ve oftalmolojik hikayeleri kaydedilip oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve yarıklı ışık biomikroskopisi ile muayeneleri yapılarak ön segment bulguları değerlendirildi. Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. Tropikamide ve fenilefrin damla ile pupiller dilatasyonun ardından 90 D lens ile detaylı fundus muayeneleri yapıldı. Santral maküla kalınlıkları spektral-domain OCT Ver. 1.8.6.0 (Heidelberg), Fast Retinal Map programı kullanılarak ölçüldü. Dinamik damar analizör (Dynamic Vessel Analyzer, DVA; Imedos Systems, Ltd, Jena, Germany) adında statik (Şekil 3,4) ve flicker (dinamik) (Şekil 5) stimülasyon altında noninvasif retinal damar fonksiyon analizi yapan cihaz ile enjeksiyon

öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda vasküler fonksiyon analizi yapıp, sonuçların benzer yaş grubundaki bireylerle karşılaştırıldı.

1. Statik Analiz

Her hastada DVA sistemi içinde yer alan FF450 retinal kamera (Zeiss AG, Jena, Germany) ile 50 derece fundus fotoğrafı alındı. VISUALIS ve VesselMap Software (Imedos Systems, Ltd, Jena, Germany) bu fotoğrafları analiz etti (Şekil 3). Optik disk merkezli görüntü kullanılarak, papilla işaretlendi ve veritabanı optik disk merkezli yarım-bir disk çapı büyüklüğünde alanı işaretledi. Arterler ve venler ayırte dilip manuel olarak işaretlendi (Şekil 4). Her hastada santral retinal arter çapına işaret eden santral retinal arter eşdeğeri (CRAE), santral retinal ven çapına işaret eden santral retinal ven eşdeğeri (CRVE) ve santral retinal arter eşdeğeri/ santral retinal ven eşdeğerini ifade eden arteriyovenöz oran (AVR) hesaplandı. RVT hastalarında tüm santral retinal arter eşdeğeri, santral retinal ven eşdeğeri ve arteriyovenöz oran ve her tek (etkilenmiş/oklude ve etkilenmemiş/non-oklude) kadranın (superior nazal, inferior nazal, superior temporal ve inferior temporal) santral retinal arter eşdeğeri, santral retinal ven eşdeğeri ve arteriyovenöz oranı hesaplandı. Aynı oranlar tıkanıklığın tipine göre RVDT yada SRVT grubunda da hesaplandı.

2. Dinamik Analiz

DVA, retinal damarların flicker ışık stimülasyonuna cevabını noninvazif ve kolayca ölçen yararlı bir tekniktir. Flicker ışık stimülasyonu retinanın kan akımını nöral aktiviteye cevap olarak değiştirmesini sağlar. Flicker ışık stimülasyonu ile indüklenen nöral aktivite sonucu nöral ve endotelyal hücrelerden salınan nitrik oksit gibi vazodilatatör faktörler ile retinal arter ve venler dilate olur.

Çalışmamızda intravitreal enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. haftada, enjeksiyon sonrası 1. ayda, enjeksiyon sonrası 2. ayda RVT hastalarına ölçümler yapıldı. Pupil dilatasyonu için topikal tropikamid kullanıldı ve muayeneler loş ışık altında yapıldı. Hastalara test boyunca sabit fiksasyon noktasına bakması söylendi ve ortalama aydınlatması 130 cd/m² (ILT1700 Research Radiometer; International Light Technologies, Peabody, Massachusetts, USA) olan yeşil ışık ile fundus muayene edildi. DVA yeşil ışık aydınlatması (530–600 nm) kullanarak retinal damarlar ile çevre doku arasında kontrast oluşturmaktadır.

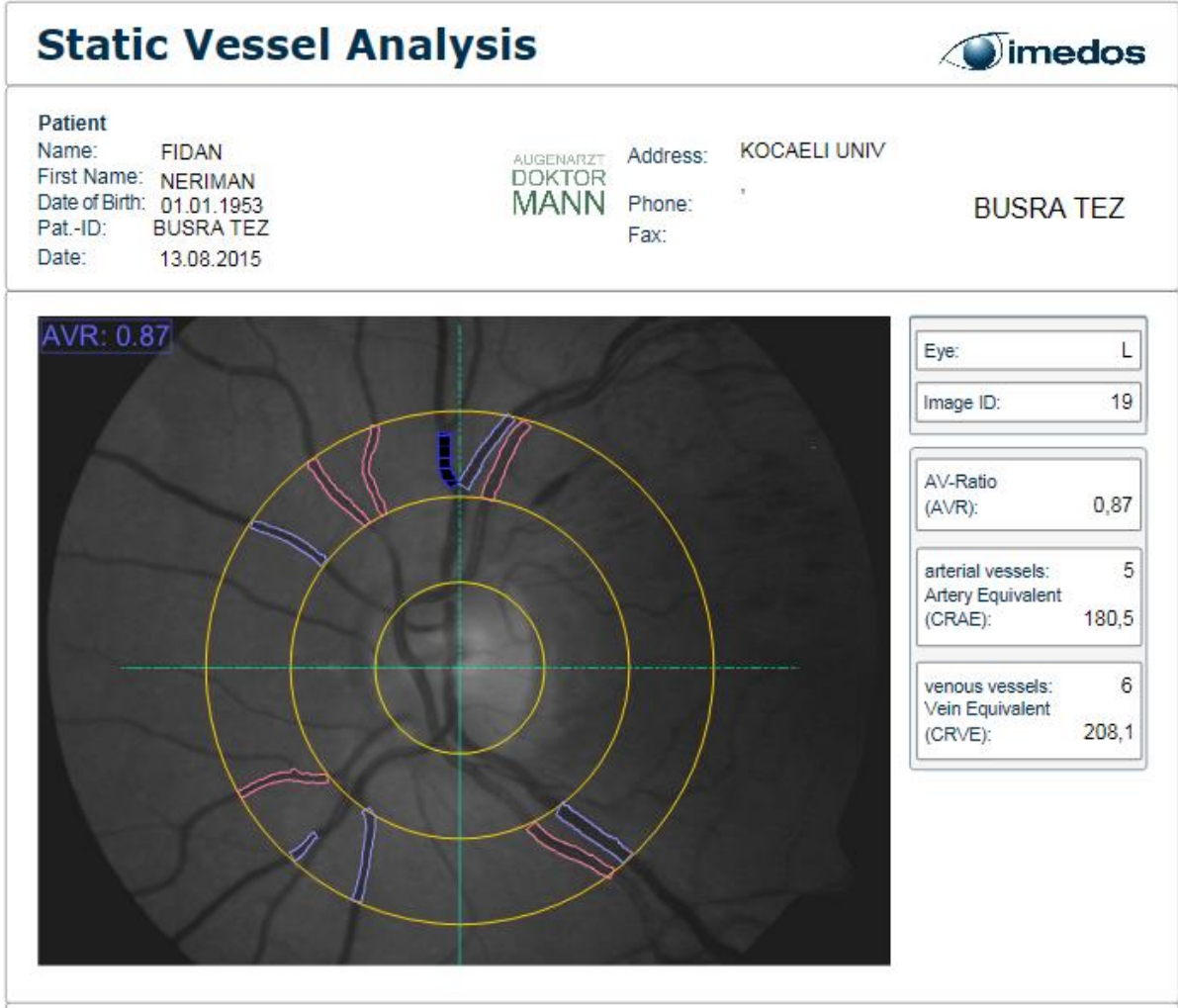
Böylelikle kamera yansıyan ışığı görüp damar çapını ölçmektedir. DVA göz hareketlerini takip eden veritabanı içermektedir. SRVT hastasında ve sağlıklı kontrol grubunda dinamik analiz yaparken optik disk sınırından yarım ve iki disk çapı mesafesi arasında bulunan superior ve inferior temporal venöz ve arteryal segmentler prob ile manuel olarak işaretlendi (ven için mavi ve arter için kırmızı)(Şekil 5). RVDT hastaları için aynı işlem tekrarlandı ancak bu grupta arteryal segmentle oklude olan venöz dal seçildi. Tüm muayenenin süresi 3 flicker/nonflicker siklusu içeren 350 saniyedir. DVA vazodilatasyonu ve kan akımını maksimize etmek için 12.5 Hz frekansta 25:1 parlak/karanlık oranında ışık kaynağını bloke eden optoelektrik shuttera sahip flicker oluşturur.^{122-124 112-114} Seçilen damarları çapları ilk 50 saniye boyunca kaydedilir, sonrasında 20 saniye (damar dilatasyonuna izin vermek için) boyunca flicker stimülasyon uygulanır, bunu 80 saniyelik nonflicker periyot izler. Bu döngü 3 kez tekrarlanır.¹²⁴⁻¹²⁵ Damar çapları measurement unit (MU) olarak hesaplanır ve damar dilatasyonu 20 sn flickerdan sonra damarın yüzde kaç oranında dilate olduğuna bakılarak hesaplanır ve üç döngünün ortalaması alınır.

3. Enjeksiyon tekniği

Tüm enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. Tüm hastalara uygulanan standart enjeksiyon tekniği şöyledir: Göz kapakları ve çevresi %10' luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silinir. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine) damlatılır. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5' lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletilir ve ardından steril izotonik solüsyonla yıkanır. Fakik gözlerde limbustan 4 mm, pseudofakik gözlerde limbustan 3.5 mm uzaklık pergelle işaretlenir. Giriş yeri olarak inferior kadran tercih edilmeye çalışılır. Özel aplikatörü ile 0.7 mg deksametazon implant enjekte edilir. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon yerine steril pamuklu çubuk ile kısa süreli hafif basınç uygulanır (Şekil 6). Enjeksiyondan hemen sonra gözün tonüsü dijital olarak kontrol edilir. Işık hissini olup olmadığı sorgulanır. Tüm hastaların gözü antibiyotikli pomad ile kapatılır ve 1 hafta kullanmak üzere antibiyotikli damla verilir. Ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerinin olması durumunda acile başvurmaları konusunda uyarılır. Hastalar ertesi gün kontrole çağrılarak biomikroskopik muayene ile enfeksiyon açısından ve ani göz içi basınç artışı açısından muayene edilir.



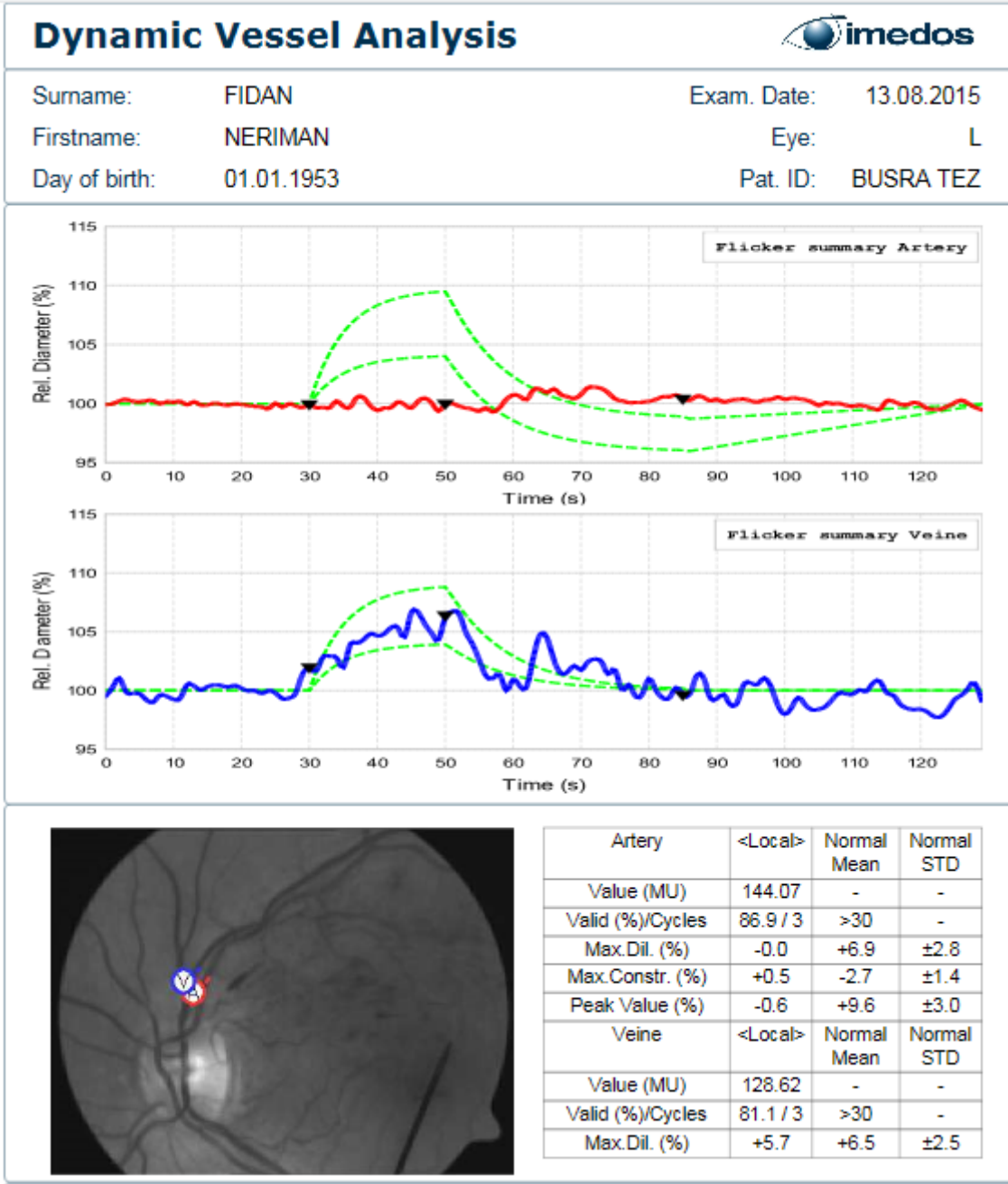
Şekil 3: Statik Analiz



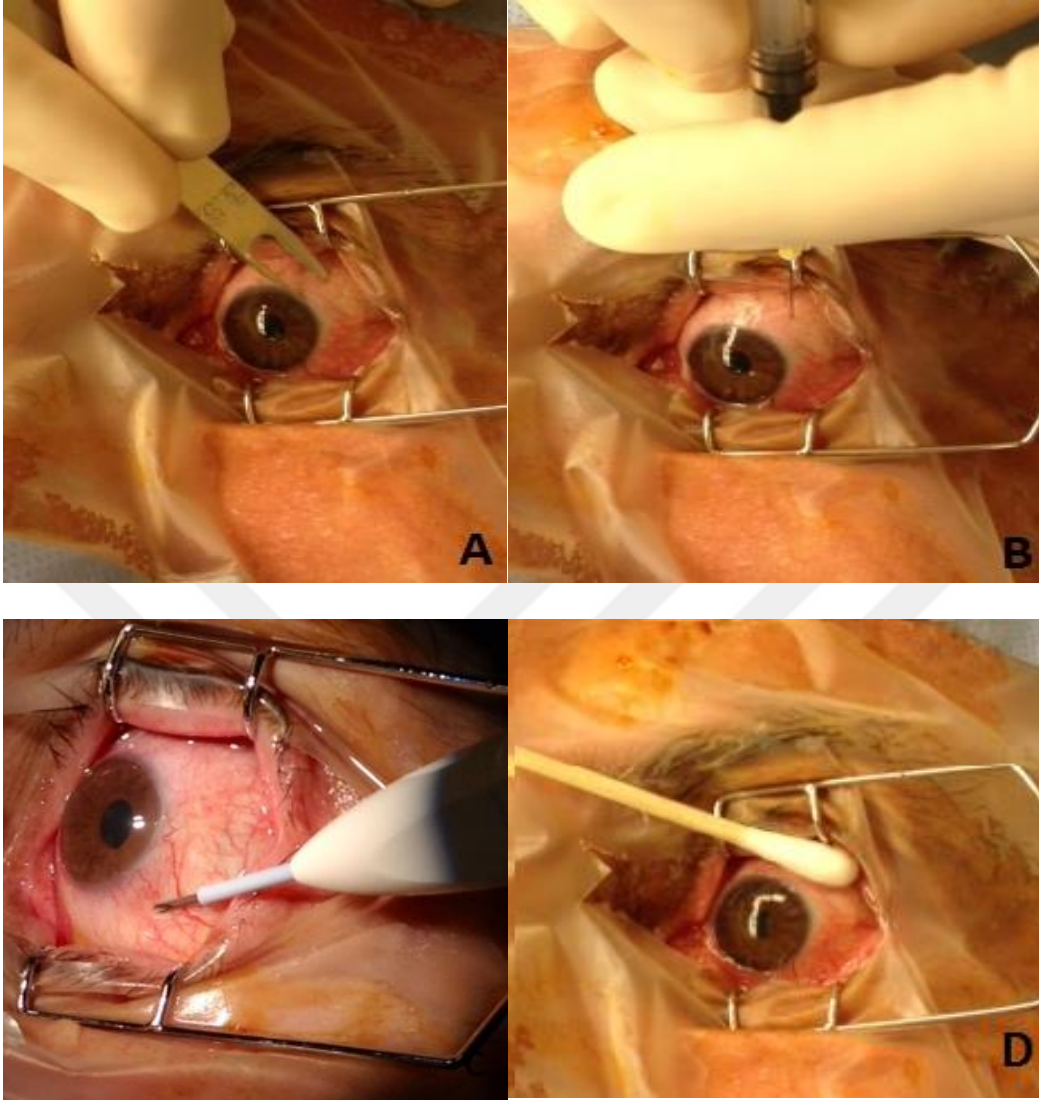
Şekil 4: Statik Analiz ve elde edilen AVR, CRAE ve CRVE değerleri

4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için bağımsız örneklem t-testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Tekrarlanan ölçümler arasındaki farklılıklar normal dağılım gösteren değişkenler için Repeated Measures ANOVA ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Friedman iki yönlü varyans analizi ile incelendi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.



Şekil 5: Dinamik Analiz ve elde edilen veriler



Şekil 6: İntravitreal enjeksiyon tekniği, (A) enjeksiyon yapılacak yerin pergelle işaretlenmesi, (B, C) enjeksiyonların yapılışı, (D) enjeksiyon yerine basınç uygulanması

4. BULGULAR

Ağustos 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina departmanında santral retinal ven tıkanıklığı ya da retinal ven dal tıkanıklığı tanısı ile takip edilen 17 hastanın 17 gözü değerlendirildi. 17 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu seçildi. Değerlendirmeye alınan hastaların demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve enjeksiyon öncesi lensin durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (sırasıyla $p=0.696$, $p=0.493$ ve $p=1.000$).

RVT grubundaki hastaların 8 (%47.1)'i RVDT, 9 (%52.9)'u SRVT hastasıydı. RVT grubunda 14 (%82.4) hasta fakik, 3 (%17.6) hasta pseudofakik idi. 3 (%17.6) hastaya enjeksiyon sonrası dönemde FAKO+IOL implantasyonu yapıldı. Kontrol grubunda 15 (%88.2) hasta fakik, 2 (%11.8) hasta pseudofakik idi (Tablo 1).

Tablo 1: Demografik veriler

	RVT(n=17)	Kontrol(n=17)	<i>p</i>
Yaş(yıl)*	60.24 ± 11.62	58.76 ± 10.07	0.696
Cinsiyet n(%)			
Erkek	10 (%58.8)	7 (%41.2)	0.493
Kadın	7 (%41.2)	10 (%58.8)	
Oklüzyon tipi n(%)			-
RVDT	8 (%47.1)	-	
SRVT	9 (%52.9)	-	
Enjeksiyon öncesi lensin durumu n(%)			1.000
Fakik	14 (%82.4)	15 (%88.2)	
Psödo fak	3 (%17.6)	2 (%11.8)	
Katarakt operasyonu n(%)			-
Yapıldı	3 (%17.6)	-	
Yapılmadı	14 (%82.4)	-	

*Ort±SD

RVT hastalarının enjeksiyon öncesi AVR ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0.016$). Ancak enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.290$, $p=0.566$, $p=0.683$). RVT hastalarında CRAE, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azdı (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.003$, $p=0.013$, $p=0.011$). RVT ve kontrol grupları karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi CRVE ölçümleri istatistiksel anlamlı farklı iken ($p=0.008$), enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.625$, $p=0.908$ ve $p=0.709$) (Tablo 2).

Tablo 2: RVT hastalarının statik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	RVT	Kontrol	<i>p</i>
AVR-pre	0.71 (0.54-0.84)	0.86 (0.80-0.88)	0.016
AVR-1Hf	0.80 (0.60-0.88)	0.86 (0.80-0.88)	0.290
AVR-1Ay	0.85 (0.66-0.91)	0.86 (0.80-0.88)	0.566
AVR-2Ay	0.82 (0.70-0.95)	0.86 (0.80-0.88)	0.683
CRAE-pre	144.37 ±39.79	176.24 ±22.45	0.008
CRAE -1Hf	143.05 ±36.30	176.24 ±22.45	0.003
CRAE -1Ay	164.10 (115.25-173.95)	177.90 (164.20-193.65)	0.013
CRAE -2Ay	147.25 ±37.61	176.24 ±22.45	0.011
CRVE-pre	207.00 ±26.35	183.59 ±21.79	0.008
CRVE -1Hf	187.15 ±20.31	183.59 ±21.79	0.625
CRVE -1Ay	183.74 ±24.30	183.59 ±21.79	0.908
CRVE -2Ay	180.19 ±30.08	183.59 ±21.79	0.709

RVDT hastalarının ardışık AVR ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.977$, $p=0.124$, $p=0.860$ ve $p=0.860$). RVDT hastalarında CRAE, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklı değildi (sırasıyla $p=0.873$, $p=0.477$, $p=0.803$ ve $p=0.898$). RVDT ve kontrol grupları karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi CRVE ölçümleri istatistiksel anlamlı farklı iken ($p=0.008$), enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.421$, $p=0.425$ ve $p=0.255$) (Tablo 3).

Tablo 3: RVDT hastalarının statik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	RVDT	Kontrol	<i>p</i>
AVR-pre	0.84 (0.82-0.90)	0.86 (0.80-0.88)	0.977
AVR-1Hf	0.88 (0.86-0.91)	0.86 (0.80-0.88)	0.124
AVR-1Ay	0.88 (0.85-0.99)	0.86 (0.80-0.88)	0.860
AVR-2Ay	0.91 (0.83-0.98)	0.86 (0.80-0.88)	0.860
CRAE-pre	174.83 ±14.28	176.24 ±22.45	0.873
CRAE -1Hf	170.07 ±12.27	176.24 ±22.45	0.477
CRAE -1Ay	174.06 ±13.67	176.24 ±22.45	0.803
CRAE -2Ay	177.35 ±11.88	176.24 ±22.45	0.898
CRVE-pre	210.55 ±21.55	183.59 ±21.79	0.008
CRVE -1Hf	190.70 ±16.16	183.59 ±21.79	0.421
CRVE -1Ay	190.68 ±16.75	183.59 ±21.79	0.425
CRVE -2Ay	194.48 ±21.70	183.59 ±21.79	0.255

SRVT hastalarının ardışık AVR ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.013$ ve $p=0.021$). SRVT hastalarında CRAE, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azdı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). SRVT ve kontrol grupları karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi CRVE ölçümleri istatistiksel anlamlı farklı iken ($p=0.048$), enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.964$, $p=0.556$ ve $p=0.140$) (Tablo 4).

Tablo 4: SRVT hastalarının statik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	SRVT	Kontrol	<i>p</i>
AVR-pre	0.56 (0.47-0.70)	0.86 (0.80-0.88)	<0.001
AVR-1Hf	0.61 (0.55-0.76)	0.86 (0.80-0.88)	0.001
AVR-1Ay	0.67 (0.59-0.82)	0.86 (0.80-0.88)	0.013
AVR-2Ay	0.72 (0.59-0.83)	0.86 (0.80-0.88)	0.021
CRAE-pre	117.30 ±35.16	176.24 ±22.45	<0.001
CRAE -1Hf	119.03 ±35.54	176.24 ±22.45	<0.001
CRAE -1Ay	124.01 ±30.45	176.24 ±22.45	<0.001
CRAE -2Ay	120.50 ±31.53	176.24 ±22.45	<0.001
CRVE-pre	203.84 ±30.96	183.59 ±21.79	0.048
CRVE -1Hf	184.01 ±23.93	183.59 ±21.79	0.964
CRVE -1Ay	177.56 ±29.14	183.59 ±21.79	0.556
CRVE -2Ay	167.48 ±31.80	183.59 ±21.79	0.140

RVT hastalarının ardışık arter çapı ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.201$, $p=0.217$, $p=0.350$ ve $p=0.079$). Enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda yapılan dinamik analizde RVT hastalarının arter dilatasyon oranlarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.933$, $p=0.606$, $p=0.794$ ve $p=0.786$). RVT hastalarının enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda venöz çap ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.125$, $p=0.931$, $p=0.587$ ve $p=0.786$). Enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda yapılan dinamik analizde RVT hastalarının venöz dilatasyon oranlarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=1.000$, $p=0.488$, $p=0.331$ ve $p=0.786$) (Tablo 5).

RVDT hastalarının ardışık arter çapı ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.974$, $p=0.846$, $p=0.623$, $p=0.692$). Enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda yapılan dinamik analizde RVDT hastalarının arter dilatasyon oranlarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.406$, $p=0.097$, $p=0.887$ ve $p=0.262$). RVDT hastalarının enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda venöz çap ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.403$, $p=0.510$, $p=0.926$ ve $p=0.881$). Enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda yapılan dinamik analizde RVT hastalarının venöz dilatasyon oranlarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=1.000$, $p=0.488$, $p=0.331$ ve $p=0.786$). RVDT hastalarının enjeksiyon öncesi venöz dilatasyon oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0.037$). Ancak enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda yapılan venöz dilatasyon oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.847$, $p=0.711$ ve $p=0.511$) (Tablo 6).

Tablo 5: RVT hastalarının dinamik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	RVT	Kontrol	<i>p</i>
Arterdia-pre	114.39 ±22.34	123.87 ±19.97	0.201
Arterdia -1Hf	114.24 ±23.84	123.87 ±19.97	0.217
Arterdia -1Ay	106.14 (98.20-134.94)	120.11 (112.68-129.91)	0.350
Arterdia -2Ay	109.19 ±26.71	123.87 ±19.97	0.079
Arterdil-pre	1.20 (-0.95-3.15)	0.80 (-0.05-1.80)	0.933
Arterdil -1Hf	0.60 (-0.20-1.60)	0.80 (-0.05-1.80)	0.606
Arterdil -1Ay	1.00 (0.00-2.50)	0.80 (-0.05-1.80)	0.794
Arterdil -2Ay	0.60 (-0.20-3.20)	0.80 (-0.05-1.80)	0.786
Venözdia-pre	137.15 ±29.08	123.35 ±20.08	0.125
Venözdia -1Hf	124.08 ±27.30	123.35 ±20.08	0.931
Venözdia -1Ay	128.56 ±31.86	123.35 ±20.08	0.587
Venözdia -2Ay	120.99 ±28.31	123.35 ±20.08	0.786
Venözdil-pre	2.30 (0.90-5.00)	2.60 (1.70-3.25)	1.000
Venözdil -1Hf	2.00 (1.22-3.92)	2.60 (1.70-3.25)	0.488
Venözdil -1Ay	1.90 (1.00-2.80)	2.60 (1.70-3.25)	0.331
Venözdil -2Ay	1.60 (1.30-3.85)	2.60 (1.70-3.25)	0.786

Tablo 6: RVDT hastalarının dinamik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	RVDT	Kontrol	<i>p</i>
Arterdia-pre	124.13 ±15.00	123.87 ±19.97	0.974
Arterdia -1Hf	122.23 ±18.34	123.87 ±19.97	0.846
Arterdia -1Ay	119.66 ±19.11	123.87 ±19.97	0.623
Arterdia -2Ay	120.42 ±20.27	123.87 ±19.97	0.692
Arterdil-pre	0.25 (-0.67-1.37)	0.80 (-0.05-1.80)	0.406
Arterdil -1Hf	0.15 (-0.52-0.067)	0.80 (-0.05-1.80)	0.097
Arterdil -1Ay	0.75 (0.02-1.37)	0.80 (-0.05-1.80)	0.887
Arterdil -2Ay	0.15 (-0.25-0.60)	0.80 (-0.05-1.80)	0.262
Venözdia-pre	132.95 ±35.57	123.35 ±20.08	0.403
Venözdia -1Hf	116.33 ±31.12	123.35 ±20.08	0.510
Venözdia -1Ay	124.72 ±38.60	123.35 ±20.08	0.926
Venözdia -2Ay	132.41 (87.78-151.00)	125.50 (107.49-140.37)	0.881
Venözdil-pre	4.30 (2.50-5.67)	2.60 (1.70-3.25)	0.037
Venözdil -1Hf	2.35 (1.35-5.37)	2.60 (1.70-3.25)	0.847
Venözdil -1Ay	2.45(1.67-4.90)	2.60 (1.70-3.25)	0.711
Venözdil -2Ay	1.50 (0.67-3.60)	2.60 (1.70-3.25)	0.511

SRVT hastalarının enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. haftada yapılan dinamik analizinde arter çapı ölçümleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.054$, $p=0.079$). Ancak enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda arter çap ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0.041$, $p=0.017$). Enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda yapılan dinamik analizde SRVT hastalarının arter dilatasyon oranlarında kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.491$, $p=0.440$, $p=0.576$ ve $p=0.148$). SRVT hastalarının enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda venöz çap ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.060$, $p=0.356$, $p=0.332$ ve $p=0.649$). Ancak SRVT hastalarının enjeksiyon sonrası 1. ayda venöz dilatasyon oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü ($p=0.040$) (Tablo 7).

Tablo 7: SRVT hastalarının dinamik analiz ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	SRVT	Kontrol	<i>p</i>
Arterdia-pre	105.73 ±24.93	123.87 ±19.97	0.054
Arterdia -1Hf	106.25 ±27.12	123.87 ±19.97	0.079
Arterdia -1Ay	102.95 ±24.87	123.87 ±19.97	0.041
Arterdia -2Ay	99.21 ±28.80	123.87 ±19.97	0.017
Arterdil-pre	1.30 (-1.10-5.65)	0.80 (-0.05-1.80)	0.491
Arterdil -1Hf	1.60 (0.52-1.95)	0.80 (-0.05-1.80)	0.440
Arterdil -1Ay	1.20 (0.00-3.70)	0.80 (-0.05-1.80)	0.576
Arterdil -2Ay	2.40 (0.05-3.65)	0.80 (-0.05-1.80)	0.148
Venözdia-pre	140.89 ±23.46	123.35 ±20.08	0.060
Venözdia -1Hf	131.83 ±22.17	123.35 ±20.08	0.356
Venözdia -1Ay	132.95 ±24.26	123.35 ±20.08	0.332
Venözdia -2Ay	119.27 ±23.08	123.35 ±20.08	0.649
Venözdil-pre	1.00 (0.25-2.10)	2.60 (1.70-3.25)	0.051
Venözdil -1Hf	1.75 (0.47-2.27)	2.60 (1.70-3.25)	0.175
Venözdil -1Ay	1.20 (0.20-2.10)	2.60 (1.70-3.25)	0.040
Venözdil -2Ay	2.10 (1.50-4.65)	2.60 (1.70-3.25)	0.874

RVT hastalarında AVR oranlarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel anlamlı fark görülürken (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$), enjeksiyon sonrası 1. haftada istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.237$). CRAE ölçümlerine bakıldığında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.086$). CRVE değerleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma göstermiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8: RVT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası statik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. hafta	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	<i>p</i>
AVR	0.71 (0.54-0.84) ^{bc}	0.80 (0.60-0.88)	0.85 (0.66-0.91) ^b	0.82 (0.70-0.95) ^c	<0.001
CRAE	157.30 (115.00-180.10)	158.10 (108.15- 173.05)	164.10 (115.25- 173.95)	161.30 (119.85- 179.50)	0.086
CRVE	208.20 (192.40-224.30) ^{abc}	187.60 (174.10-204.35) ^a	182.50 (173.20-201.75) ^b	174.00 (158.40-199.85) ^c	<0.001

a Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. hafta karşılaştırması ($p<0.05$)

b Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

c Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 2. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

RVDT hastalarında AVR oranlarında ve CRAE değerlerinde enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla $p=0.680$ ve $p=0.069$). CRVE değerleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma göstermiştir (sırasıyla $p=0.033$, $p=0.030$ ve $p=0.009$) (Tablo 9).

Tablo 9: RVDT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası statik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. hafta	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	<i>p</i>
AVR	0.84 (0.82-0.90)	0.88 (0.86-0.91)	0.88 (0.85-0.99)	0.91 (0.83-0.98)	0.680
CRAE	174.83 ±14.28	170.07 ±12.27	174.06 ±13.67	177.35 ±11.88	0.069
CRVE	210.55 ±21.55 ^{abc}	190.70 ±16.16 ^a	190.68 ±16.75 ^b	194.48 ±21.70 ^c	0.006

a Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. hafta karşılaştırması ($p<0.05$)

b Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

c Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 2. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

SRVT hastalarında AVR oranlarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel anlamlı fark görülürken (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$), enjeksiyon sonrası 1. haftada istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.268$). CRAE ölçümlerine bakıldığında ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.208$). CRVE değerleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma göstermiştir (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.004$ ve $p=0.002$) (Tablo 10).

Tablo 10: SRVT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası statik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. hafta	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	<i>p</i>
AVR	0.56 (0.47-0.70) ^{bc}	0.61 (0.55-0.76)	0.67 (0.59-0.82) ^b	0.72 (0.59-0.83) ^c	<0.001
CRAE	117.30 ±35.16	119.03 ±35.54	124.01 ±30.45	120.50 ±31.53	0.208
CRVE	203.84 ±30.96 ^{abc}	184.01 ±23.93 ^a	177.56 ±29.14 ^b	167.48 ±31.80) ^c	<0.001

a Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. hafta karşılaştırması ($p<0.05$)

b Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

c Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 2. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

RVT hastalarında arter çaplarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı azalma görülürken ($p=0.009$), venöz çaplarda enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.041$ ve $p=0.002$). Arter dilatasyon ve venöz dilatasyon oranlarına bakıldığında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla $p=0.879$, $p=0.264$) (Tablo 11).

Tablo 11: RVT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası dinamik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. hafta	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	<i>p</i>
Arterdia (MU)	114.39 ±22.34 ^b	114.24 ±23.84	111.86±22.85 ^b	109.19 ±26.71	0.022
Arterdil (%)	1.20 (-0.95-3.15)	0.60 (-0.20-1.60)	1.00 (0.00-2.50)	0.60 (-0.20-3.20)	0.879
Venözdia (MU)	137.15 ±29.08 ^{abc}	124.08 ±27.30 ^a	128.56 ±31.86 ^b	120.99±28.31 ^c	0.006
Venözdil (%)	2.30 (0.90-5.00)	2.00 (1.22-3.92)	1.90 (1.00-2.80)	1.60 (1.30-3.85)	0.264

a Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. hafta karşılaştırması ($p<0.05$)

b Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

c Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 2. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

RVDT hastalarında arter ve ven çaplarında, arter dilatasyon oranlarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla $p=0.503$, $p=0.357$ ve $p=0.092$). Venöz dilatasyon oranlarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür($p=0.030$) (Tablo 12).

Tablo 12: RVDT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası dinamik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. hafta	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	<i>p</i>
Arterdia (MU)	124.13 ±15.00	122.23 ±18.34	119.66 ±19.11	120.42 ±20.27	0.503
Arterdil (%)	0.25 (-0.67-1.37)	0.15(-0.52-0.067)	0.75 (0.02-1.37)	0.15 (-0.25-0.60)	0.357
Venözdia (MU)	142.50 (99.65-157.89)	130.26 (86.65-138.37)	139.08 (83.15-155.59)	132.41 (87.78-151.00)	0.092
Venözdil (%)	4.30 (2.50-5.67)	2.35 (1.35-5.37)	2.45(1.67-4.90)	1.50 (0.67-3.60) ^c	0.025

a Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. hafta karşılaştırması ($p<0.05$)

b Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

c Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 2. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

SRVT hastalarında arter çapları enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı azalma gösterirken ($p=0.018$), venöz çaplarda enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür (sırasıyla $p=0.013$, $p=0.007$). Arter dilatasyon ve venöz dilatasyon oranlarına bakıldığında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla $p=0.224$, $p=0.489$) (Tablo 13).

Tablo 13: SRVT hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası dinamik analiz ölçümlerinin karşılaştırılması

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. hafta	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	<i>p</i>
Arterdia (MU)	105.73 ±24.93 ^b	106.25 ±27.12	102.95 ±24.87 ^b	99.21 ±28.80	0.043
Arterdil (%)	1.30 (-1.10-5.65) ^b	1.60 (0.52-1.95)	1.20 (0.00-3.70) ^b	2.40 (0.05-3.65)	0.224
Venözdia (MU)	140.89 ±23.46 ^{a c}	131.83 ±22.17 ^a	132.95 ±24.26	119.27 ±23.08 ^c	0.027
Venözdil (%)	1.00 (0.25-2.10)	1.75 (0.47-2.27)	1.20 (0.20-2.10)	2.10 (1.50-4.65)	0.489

a Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. hafta karşılaştırması ($p<0.05$)

b Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

c Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 2. ay karşılaştırması ($p<0.05$)

Hastaların klinik değerlendirme parametreleri Tablo 14’de verilmiştir. Tüm RVT hastalarının görme keskinlikleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda artarken (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$), RVDT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda artış göstermektedir (sırasıyla $p=0.023$, $p=0.024$ ve $p=0.023$). Yine görme keskinliği SRVT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı artış göstermektedir ($p=0.011$) (Tablo 14).

SMK tüm RVT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma göstermiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$), RVDT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma gösterirken (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$ ve $p=0.001$), SRVT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda (sırasıyla $p=0.016$ ve $p<0.001$) istatistiksel anlamlı azalma göstermektedir (Tablo 14).

EDI-OCT ölçümleri tüm RVT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma gösterirken ($p=0.009$), RVDT hastalarında ardışık ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiş ($p=0.172$), SRVT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.027$ ve $p=0.022$) (Tablo 14).

TO tüm RVT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı artış göstermiştir (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.012$). RVDT hastalarında ardışık ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemişken ($p=0.649$), SRVT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı artış göstermiştir ($p=0.030$) (Tablo 14).

RVT hastalarının enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. aydaki ardışık GK ölçümleri, kontrol grubundan istatistiksel anlamlı azdı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). RVT ve kontrol grupları karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi SMK ölçümleri istatistiksel anlamlı farklı iken ($p<0.001$), enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda SMK ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.086$, $p=0.760$ ve $p=0.745$). EDI, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fazlaydı (sırasıyla $p=0.023$, $p=0.034$, ve $p=0.037$). Hastaların göz içi

basınçları enjeksiyon sonrası 2.ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fazlaydı (p=0.011) (Tablo 15).

Tablo 14: RVT hastalarının klinik değerlendirme parametrelerini karşılaştırılması

		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. hafta	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	<i>p</i>
Tüm hastalar	GK	12.00 (1.50-26.50) ^{bc}	20.00 (5.00-27.50)	20.00 (8.50-36.00) ^b	20.00 (5.50-34.00) ^c	<0.001
	SMK	551.24±144.64 ^{abc}	308.65±71.38 ^a	282.18 ±77.05 ^b	271.56 ±54.19 ^c	<0.001
	EDI	265.06 ±38.48 ^c	262.18±38.17	260.82 ±36.36	258.88 ±39.55 ^c	0.012
	TO	15.00 (13.00-18.00) ^{bc}	16.00 (13.00-9.00)	18.00 (14.00-19.50) ^b	19.00 (16.50-19.50) ^c	0.016
RVDT	GK	21.25± 14.00 ^{bc}	27.13± 10.65 ^a	31.63±10.71 ^b	32.25±12.11 ^c	0.026
	SMK	471.50±107.29 ^{bc}	295.75±39.44 ^a	264.00 ±32.54 ^b	263.00 ±33.86 ^c	0.001
	EDI	256.25 ±26.61	255.25±25.88	255.00 ±27.00	249.50 ±31.23	0.172
	TO	15.00 (12.00-20.00)	16.00 (13.00-20.00)	14.00 (12.50-20.00)	19.00 (13.00-19.50)	0.649
SRVT	GK	9.00±11.33 ^b	11.11±11.02	14.56±14.46 ^b	12.67±13.23	0.004
	SMK	673.00 (466.50-733.00) ^{bc}	304.00 (243.50-397.50)	253.00 (227.00-393.50) ^b	256.50 (223.75-352.50) ^c	<0.001
	EDI	272.89 ±46.84 ^{abc}	268.33±47.30 ^a	266.00 ±44.08 ^b	267.22 ±45.92 ^c	0.041
	TO	14.50 (14.00-15.00) ^b	16.00 (13.00-18.75)	18.50 (16.25-18.75) ^b	17.00 (17.00-19.75)	0.012

a Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. hafta karşılaştırması (p<0.05)

b Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. ay karşılaştırması (p<0.05)

c Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 2. ay karşılaştırması (p<0.05)

Tablo 15: RVT hastalarının klinik değerlendirme parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	RVT	Kontrol	<i>p</i>
GK-pre	12.00 (1.50-26.50)	55.00 (55.00-55.00)	<0,001
GK -1Hf	20.00 (5.00-27.50)	55.00 (55.00-55.00)	<0,001
GK -1Ay	20.00 (8.50-36.00)	55.00 (55.00-55.00)	<0,001
GK -2Ay	20.00 (5.50-34.00)	55.00 (55.00-55.00)	<0,001
SMK-pre	551.24 ±144.64	276.24 ±17.09	<0.001
SMK -1Hf	308.65 ±71.38	276.24 ±17.09	0.086
SMK -1Ay	282.18 ±77.05	276.24 ±17.09	0.760
SMK -2Ay	271.56 ±54.19	276.24 ±17.09	0.745
EDI-pre	265.06 ±38.48	229.09 ±38.51	0.023
EDI-1Hf	262.18 ±38.17	229.09 ±38.51	0.034
EDI-1Ay	260.82 ±36.36	229.09 ±38.51	0.037
EDI-2Ay	258.88 ±39.55	229.09 ±38.51	0.060
To-pre	15.00 (13.00-18.00)	15.00 (13.00-17.00)	0.949
To-1Hf	15.94 ±3.49	15.00 ±2.44	0.370
To-1Ay	16.94 ±3.17	15.00 ±2.44	0.054
To-2Ay	19.00 (16.50-19.50)	15.00 (13.00-17.00)	0.011

RVDT hastalarının enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. aydaki ardışık GK ölçümleri, kontrol grubundan istatistiksel anlamlı azdı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). RVDT ve kontrol grupları karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi SMK ölçümleri istatistiksel anlamlı farklı iken ($p=0.001$), enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay SMK ölçümleri ile kontrol grubu

arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.216$, $p=0.344$ ve $p=0.202$). EDI, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ay ve 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklı değildi (sırasıyla $p=0.105$, $p=0.115$, $p=0.122$ ve $p=0.235$). RVDT hastalarının enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda göz içi basınçları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.695$, $p=0.379$, $p=0.545$ ve $p=0.148$) (Tablo 16).

Tablo 16: RVDT hastalarının klinik değerlendirme parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	RVDT	Kontrol	<i>p</i>
GK-pre	16.00 (10.50-35.25)	55.00 (55.00-55.00)	<0.001
GK -1Hf	23.00 (19.25-37.50)	55.00 (55.00-55.00)	<0.001
GK -1Ay	28.50 (21.25-43.50)	55.00 (55.00-55.00)	<0.001
GK -2Ay	30.00 (21.25-45.75)	55.00 (55.00-55.00)	<0.001
SMK-pre	471.50 ±107.29	276.24 ±17.09	0.001
SMK -1Hf	295.75 ±39.44	276.24 ±17.09	0.216
SMK -1Ay	264.00 ±32.54	276.24 ±17.09	0.344
SMK -2Ay	263.00 ±33.86	276.24 ±17.09	0.202
EDI-pre	256.25 ±26.61	229.09 ±38.51	0.105
EDI-1Hf	255.25 ±25.88	229.09 ±38.51	0.115
EDI-1Ay	255.00 ±27.00	229.09 ±38.51	0.122
EDI-2Ay	249.50 ±31.23	229.09 ±38.51	0.235
To-pre	15.67 ±4.63	15.00 ±2.44	0.695
To-1Hf	16.11 ±3.88	15.00 ±2.44	0.379
To-1Ay	15.89 ±3.88	15.00 ±2.44	0.545
To-2Ay	19.00 (13.00-19.50)	15.00 (13.00-17.00)	0.148

SRVT hastalarının enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda ardışık GK ölçümleri, kontrol grubundan istatistiksel anlamlı azdı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). SRVT ve kontrol grupları karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi SMK ölçümleri istatistiksel anlamlı farklı iken ($p<0.001$), enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda SMK ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.194$, $p=0.241$ ve $p=0.882$). RVDT grubunda EDI, enjeksiyon öncesi, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fazlaydı ($p=0.034$), ancak enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. aydaki EDI ölçümleri ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.056$, $p=0.061$ ve $p=0.058$). Hastaların göz içi basınçları enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fazlaydı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.006$) (Tablo 17).

RVT hastalarının oklude olan 35 kadranı ile kontrol grubunun bu kadrana karşılık gelen kadrana karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. hafta AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var iken (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.040$), enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ay AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.186$, $p=0.906$). RVT hastalarında CRAE, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azdı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). RVT grubunda enjeksiyon öncesi CRVE değerleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark var iken ($p=0.014$), enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay CRVE ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.420$, $p=0.630$ ve $p=0.602$) (Tablo 18).

Tablo 17: SRVT hastalarının klinik değerlendirme parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	SRVT	Kontrol	<i>p</i>
GK-pre	2.00 (1.00-21.50)	55.00 (55.00-55.00)	<0.001
GK -1Hf	7.00 (11.02-23.00)	55.00 (55.00-55.00)	<0.001
GK -1Ay	10.00 (3.50-25.50)	55.00 (55.00-55.00)	<0.001
GK -2Ay	7.00 (2.00-25.00)	55.00 (55.00-55.00)	<0.001
SMK-pre	622.11 ±140.57	276.24 ±17.09	<0.001
SMK -1Hf	320.11 ±92.28	276.24 ±17.09	0.194
SMK -1Ay	253.00 (227.00-393.50)	272.00 (268.50-287.00)	0.241
SMK -2Ay	280.13 ±70.56	276.24 ±17.09	0.882
EDI-pre	272.89 ±46.84	229.09 ±38.51	0.034
EDI-1Hf	268.33 ±47.30	229.09 ±38.51	0.056
EDI-1Ay	266.00 ±44.08	229.09 ±38.51	0.061
EDI-2Ay	267.22 ±45.92	229.09 ±38.51	0.058
To-pre	14.50 (14.00-15.00)	15.00 (13.00-17.00)	0.887
To-1Hf	15.75 ±3.24	15.00 ±2.44	0.526
To-1Ay	18.13 ±1.64	15.00 ±2.44	0.003
To-2Ay	17.00 (17.00-19.75)	15.00 (13.00-17.00)	0.006

Tablo 18: RVT hastalarının oklude kadranlarının statik ölçümlerinin kontrol grubunun karşılık gelen kadranlarıyla karşılaştırılması

	RVT	Kontrol	<i>p</i>
AVR-pre	0.72 (0.54-0.82)	0.86 (0.78-1.07)	0.001
AVR-1Hf	0.74 (0.55-0.99)	0.86 (0.78-1.07)	0.040
AVR-1Ay	0.80 (0.56-1.00)	0.86 (0.78-1.07)	0.186
AVR-2Ay	0.92 (0.69-1.01)	0.86 (0.78-1.07)	0.906
CRAE-pre	83.44 ±20.20	114.29 ±12.62	<0.001
CRAE -1Hf	82.64 ±22.19	114.29 ±12.62	<0.001
CRAE -1Ay	84.40 ±22.88	114.29 ±12.62	<0.001
CRAE -2Ay	83.79 ±22.06	114.29 ±12.62	<0.001
CRVE-pre	118.51 ±26.96	101.30 ±29.90	0.014
CRVE -1Hf	106.62 ±24.79	101.30 ±29.90	0.420
CRVE -1Ay	104.60 ±27.15	101.30 ±29.90	0.630
CRVE -2Ay	97.62 ±28.87	101.30 ±29.90	0.602

RVT hastalarının non-oklude olan 24 kadranı ile kontrol grubunun bu kadranlara karşılık gelen kadranları karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken ($p=0.173$), enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0.043$, $p=0.012$ ve $p=0.016$). RVT hastalarında CRAE, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azdı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.008$, $p=0.004$ ve $p=0.002$). RVT ve kontrol grupları karşılaştırıldığında CRVE değerleri enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda RVT grubunda istatistiksel anlamlı fazlaydı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.003$, $p=0.003$ ve $p=0.001$) (Tablo 19).

Tablo 19: RVT hastalarının non-oklude kadranslarının statik ölçümlerinin kontrol grubunun karşılık gelen kadranslarıyla karşılaştırılması

	RVT	Kontrol	<i>p</i>
AVR-pre	0.83 (0.79-0.94)	0.82 (0.61-0.86)	0.173
AVR-1Hf	0.86 (0.82-0.97)	0.82 (0.61-0.86)	0.043
AVR-1Ay	0.90 (0.81-0.94)	0.82 (0.61-0.86)	0.012
AVR-2Ay	0.88 (0.82-0.99)	0.82 (0.61-0.86)	0.016
CRAE-pre	107.55 (86.52-112.75)	87.10 (80.27-96.70)	0.001
CRAE -1Hf	100.65 (86.40-112.37)	87.10 (80.27-96.70)	0.008
CRAE -1Ay	106.85 (84.05-114.22)	87.10 (80.27-96.70)	0.004
CRAE -2Ay	107.70 (83.82-112.95)	87.10 (80.27-96.70)	0.002
CRVE-pre	126.88 ±29.20	91.74 ±28.62	<0.001
CRVE -1Hf	114.98 ±23.36	91.74 ±28.62	0.003
CRVE -1Ay	115.32 ±24.25	91.74 ±28.62	0.003
CRVE -2Ay	117.98 ±22.62	91.74 ±28.62	0.001

Tüm RVT hastalarına ait 35 oklude kadrana bakıldığında AVR oranları enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda da istatistiksel anlamlı artış göstermiştir (sırasıyla $p=0.050$, $p=0.008$ ve $p<0.001$). CRAE ölçümleri ardışık ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir ($p=0.811$). CRVE ölçümleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1.ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma göstermiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 20).

RVDT grubuna ait 8 oklude kadrans değerlendirildiğinde AVR ve CRAE, enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.073$ ve $p=0.412$). CRVE ölçümleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1.ayda istatistiksel anlamlı azalma gösterirken ($p=0.040$), enjeksiyon sonrası 1. hafta

ve 2. ayda istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla $p=0.488$ ve $p=0.071$) (Tablo 20).

SRVT grubuna ait 27 oklude kadran değerlendirildiğinde AVR oranları enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda da istatistiksel anlamlı artış göstermiştir (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). CRAE ölçümleri ardışık ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir ($p=0.948$). CRVE ölçümleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda da istatistiksel anlamlı azalma göstermiştir (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 20).

Tüm RVT hastalarına ait 24 non-oklude kadrana bakıldığında AVR oranları enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda da istatistiksel anlamlı artış gösterirken (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.012$), enjeksiyon sonrası 1. haftada istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir ($p=0.057$) CRAE ölçümleri ardışık ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir ($p=0.179$). CRVE ölçümleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda da istatistiksel anlamlı azalma göstermiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.001$) (Tablo 21).

Tablo 20: RVT hastalarının oklude kadranslarının statik ölçümlerinin karşılaştırılması

		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. hafta	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	<i>p</i>
Tüm hastalar	AVR	0.72 (0.54-0.82) ^{abc}	0.74 (0.55-0.99) ^a	0.80 (0.56-1.00) ^b	0.92 (0.69-1.01) ^c	<0.001
	CRAE	83.44 ±20.20	82.64 ±22.16	84.40 ±22.88	83.79 ±22.06	0.811
	CRVE	118.51 ±26.96 ^{abc}	106.62 ±24.79 ^a	104.60 ±27.15 ^b	97.62 ±28.87 ^c	<0.001
RVDT	AVR	1.10 ±0.41	1.19 ±0.40	1.31 ±0.52	1.26 ±0.50	0.073
	CRAE	98.86 ±10.71	98.22 ±11.16	101.41 ±13.98	101.45 ±14.16	0.412
	CRVE	106.85 (63.97-132.02) ^b	105.20 (57.80-116.97)	103.30 (49.87-118.32) ^b	102.45 (54.87-123.95)	0.027
SRVT	AVR	0.67 (0.53-0.79) ^{abc}	0.71 (0.54-0.90) ^a	0.78 (0.57-0.90) ^b	0.88 (0.60-0.97) ^c	<0.001
	CRAE	78.88± 20.19	78.02± 22.62	79.36± 22.72	78.55± 21.40	0.948
	CRVE	116.20 (108.90-144.60) ^{abc}	105.60 (92.20-131.80) ^a	103.60 (94.50-130.30) ^b	93.00 (77.80-123.80) ^c	<0.001

a Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. hafta karşılaştırması (p<0.05)

b Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. ay karşılaştırması (p<0.05)

c Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 2. ay karşılaştırması (p<0.05)

Tablo 21: RVT hastalarının non-oklude kadranslarının statik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. hafta	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	<i>p</i>
AVR	0.83 (0.79-0.94) ^{bc}	0.86 (0.82-0.97)	0.90 (0.81-0.94) ^b	0.88 (0.82-0.99) ^c	0.031
CRAE	107.55 (86.52-112.75)	100.65 (86.40-112.37)	106.85 (84.05-114.22)	107.70 (83.82-112.95)	0.179
CRVE	126.88 ±23.46 ^{abc}	114.98 ±29.20 ^a	115.32 ±23.36 ^b	117.98 ±22.62 ^c	<0.001

a Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. hafta karşılaştırması (p<0.05)

b Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 1. ay karşılaştırması (p<0.05)

c Enjeksiyon öncesi- enjeksiyon sonrası 2. ay karşılaştırması (p<0.05)

5. TARTIŞMA

Retinal ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra görme kaybı yapan retinal vasküler hastalıklardan ikincisidir.¹²⁶ Hem santral retinal ven tıkanıklığında (SRVT) hem retinal ven dal tıkanıklığında (RVDT) görme kaybının en büyük kaynağı maküler iskemi ve kistoid maküler ödem (KMÖ) dir.

RVT’nda kistoid maküler ödem kompleks multifaktöriyel patofizyolojiye sahiptir. Tıkanıklığın distalinde artan hidrostatik basınç kapiller endotelial hücrelerin sıkı bağlantılarına zarar verir böylelikle kan-retina bariyerinin bütünlüğü bozulur. Bunun sonucunda vasküler sıvı ve protein makülaya sızarak görme kaybına neden olur.¹²⁷ RVT’na sekonder gelişen hipoksi vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) ve interlökin 6 (IL-6) gibi kan-retina bariyerinin yıkımının, vasküler geçirgenliğin ve maküler ödemin artışına neden olan mediyatörlerin upregülasyonuna sebep olur.¹²⁸ Ayrıca hipoksi maküler ödemi kötüleştiren ve görme kaybını artıran vitreoretinal adezyonları da artırır.^{129,130}

Etkilenen vendeki hasar kronik, düşük dereceli bir retinal mikrovaskülatuar inflamasyona ve kan-retina bariyerinin bozulmasına katkıda bulunan inflamatuvar mediyatörlerin (prostaglandinler, lökotrienler, tümör nekroz faktör-alfa ve vasküler endotelial büyüme faktör) upregülasyonuna ve maküler ödemin artışına katkıda bulunur.¹³¹

VEGF hipoksiye cevap olarak salınan güçlü, difizyon yeteneği olan, endotel-spesifik bir mitojendir. VEGF, anjiogenezi ve retinal kapillerlerin hiperpermeabilitesini stimüle edip endotelial zona okudensleri hasarlayarak ve endotel hücrelerindeki fenestrasyonları, endotel fragmentasyonunu ve endotel hücrelerinin bazal membranlarındaki dejeneratif değişiklikleri artırarak aktivite gösterir.^{132,133} RVT hastalarında artmış intraoküler VEGF düzeylerinin görülmesi, vasküler sızıntı ve maküler ödemin tedavisinde anti-VEGF ajanların yararlı olabileceği hipotezini desteklemektedir.

RVT’na sekonder maküla ödeminin patogenezinin kavranması yeni tedavilere yol açmıştır. Geleneksel argon lazer fotokoagülasyondan³, bevasizumab (Avastin; Genentech/Roche, South San Francisco, CA), ranibizumab (Lucentis; Genentech/Roche)^{134,135} ve aflibersept (Eylea; Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY, and Bayer, Basel, Switzerland)¹³⁶ gibi anti-VEGF kullanımına değişim göstermiştir. Triamsinolon gibi

steroidler kullanılmıştır¹³⁷ ve yakın zamanda dexamethasone 700 mcg implant (DEX) (Ozurdex; Allergan, Inc., Irvine, CA) kullanılmaya başlanmıştır.¹³⁸ SCORE^{139,140}, CRUISE^{141,142}, BRAVO^{143,144}, GENEVA^{145,146} ve COPERNICUS^{136,147} gibi randomize kontrollü çalışmalar retinal ven tıkanıklığına sekonder maküler ödemde intravitreal anti-VEGF yada kortikosteroid enjeksiyonunu incelemişlerdir. Randomize klinik çalışmalarda 12. ayda harf olarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi RVDT hastlarında bevasizumab, ranibizumab, deksametazon implant (DEX), ve triamsinolon asetonid (TCA) için sırasıyla +15.5, +18.3, +6, ve +5.7 idi. 12. ayda harf olarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi SRVT hastlarında bevasizumab, ranibizumab, aflibersept, DEX, ve TCA için sırasıyla +16.1, +13.9, +16.2, +2, ve -1.2 idi.

Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc, San Francisco, California, USA) VEGF in tüm izoformlarının biyolojik aktivitesini nötralize eden bir anti-VEGF fragmanıdır. Anti-VEGF tedavinini endotel üzerine direkt etkisi olduğu için anti-VEGF tedaviden sonra retinal damar çapında değişiklik olması beklenmektedir.¹⁴⁸

Son çalışmalar intravitreal anti-VEGF enjeksiyonunun oküler kan akımını değiştirdiğini bildirmiştir. Bonnin ve arkadaşları¹⁴⁹ intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında renkli Doppler ile retrobulber kan akımının azaldığını görmüş ancak sonrasında anti-VEGF tedavini reversibl etkisi olduğunu düşündüren, azalmış kan akımlarında yeniden eskiye dönüş görmüştür.

Papadopoulou ve arkadaşları¹⁵⁰ yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna cevaben retinal arteriollerde daralma olduğunu bildirmişlerdir. Bu zamana kadar sadece 2 çalışma retinal ven tıkanıklığına sekonder maküler ödemi olan hastalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkilerini araştırmıştır. Sacu ve arkadaşları¹⁵¹ intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası retinal damar analizörü ile RVDT hastalarında retinal ven ve arterlerde vazokonstriksiyon olduğunu ve renkli Doppler ile retrobulber santral retinal arter kan akım hızlarında belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir.

RVT'na sekonder maküler ödemi olan hastalarında statik ve dinamik damar analizi yapan Corvi ve arkadaşlarının¹⁵² yaptığı çalışmada dinamik analizde hem venöz hem

arteriyal motilite ve reaktivitede bozulma olduğu, statik analizde retinal venöz ağda jeneralize genişlemeyi gösteren azalmış AVR bildirilmiştir.

Diğer çalışmada ise Corvi ve arkadaşları¹⁵³ DVA ile retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun ven dilatasyonunu artırdığını (dinamik analiz) ve hem arterlerde hem venlerde vazokonstriktif etkisi olduğunu (statik analiz) bildirmiştir.

Kortikosteroidler maküla ödeminin tedavisinde topikal, oral, parenteral, perioküler ve intravitreal enjeksiyon olarak uygulanabilirler. Kortikosteroidlerin araşidonik asit yolunu inhibe ederek, damar geçirgenliğini artırıcı etkisi bulunan prostaglandinlerin salınımını azalttığı bilinmektedir. Ayrıca kortikosteroidlerin damar geçirgenliğini artırdığı bilinen vasküler endotel büyüme faktörünün salınımını da azaltabileceği öne sürülmektedir.¹⁵⁴ Topikal kortikosteroidler kornea epitelini geçerek ön kamaraya ulaşabilirler. Pomad formları daha uzun süreli steroid salınımı sağlamakla birlikte, ön kamarada ulaşabildikleri konsantrasyon damla formlarına kıyasla daha düşüktür. Sistemik kortikosteroidler özellikle bilateral ve dirençli inflamatuvar maküla ödemlerinin tedavisinde çok yararlı olmaktadır. Ancak sistemik steroid kullanımını takiben çok çeşitli potansiyel oküler ve sistemik yan etkiye sıkça rastlanmaktadır. Bunlar arasında peptik ülser, osteoporoz, diyabet ve hipertansiyon alevlenmeleri, Cushingoid görünüm ve adrenal bezin baskılanması sayılabilir.

Steroidlerin sistemik kullanımı ile ağır ve ciddi sistemik komplikasyonların oluşabilmesi, lokal uygulama seçeneklerinin araştırılmasına yol açmıştır. Olası sistemik yan etkilerinden kaçınmak ve etki etmesi istenen alanda maksimum konsantrasyonu sağlamak amacıyla subkonjonktival, subtenon ve intravitreal enjeksiyon şeklinde kullanılmışlardır. İntravitreal veya retrobulber kortikosteroidler, retinal vasküler hastalıklara bağlı maküla ödemi tedavisinde, sistemik yan etkiler minimumda tutularak, hedef dokuda yüksek lokal ilaç konsantrasyonlarını sağlayabilmesi nedeniyle son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Bu yöntemle, bir çok çalışmada OCT bulgularında, görme keskinliği seviyelerinde ve maküla ödeminde hızlı iyileşmeler elde edilebildiği gösterilmiştir.¹⁵⁵⁻¹⁶² Ancak bu iyileşmelerin kalıcı olmadığı, etkinliğin devamı için ek enjeksiyonların gerektiği görülmektedir. Ayrıca intravitreal kortikosteroidlerin pek çok yan etkisi söz konusudur. Bunlar arasında göz içi basıncında artma, fakik hastalarda katarakt oluşumu, steril ve bulaşıcı endoftalmi, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı sayılabilir.^{155-158,163-169} Bu olası ciddi yan etkiler nedeniyle,

bu tedavilerin seçiminde ve uygulanması sırasında çok dikkatli ve özenli olunması gerekmektedir.

Göz içi yavaş salınımlı kortikosteroid implantları, tekrarlanan perioküler ve sistemik steroid uygulamalarını tolere edemeyen ve takibi zor olan hastalar için umut verici bir tedavi yöntemi olarak yakın zamanda ortaya çıkmıştır. Bu materyallerin toksik olmadığı ve uzun süre boyunca göz içinde sabit ilaç konsantrasyonu sağladıkları insan ve deney hayvanı modelleri üzerinde gösterilmiştir.

Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından ise deksametazon, triamsinolon asetonide göre yaklaşık 5 kez daha güçlüdür ve bu konuda fluosinolon asetonid ile eşdeğerde olduğu söylenebilir. Deksametazonun intravitreal olarak uygulanması ile, çok düşük bir dozla çok yüksek bir göz içi konsantrasyon elde edilmektedir. Deksametazonun vitreus içindeki yarı ömrü aslında 5.5 saat dolayındadır ve bu süre, bir çok konuda yeterli bir etkinlik süresi değildir. Vitreus içinde birden bire çok yüksek etkinliğe ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini yitiren deksametazon için etki süresini uzatacak yollar aranmaya başlanmıştır.^{97-104,170 170-178}

Uzun etkili deksametazon implant, üveit ve ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemlerine mahsus olmak üzere FDA onayı almıştır. İmplant, intravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir ve toplam olarak 0.7 mgr deksametazon taşır ve etki süresi 6 aydır. İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılmıştır. Bu sürenin sonunda, deksametazon biter ve implant su ve karbondioksit dönüşerek kaybolur.^{100,101} Bu uygulama ile, 6 ay boyunca, göz içinde sanki pulse deksametazon dozu yaratılmış olur. İntravitreal biyoyararlanım son derece yüksektir ve sistemik yayılım ve etkinliği son derece düşüktür. Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar bilindiği gibi göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt oluşumudur.

Deksametazon, triamsinolon ve fluosinolon'a göre, trabeküler ağa daha az afinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payından da söz edilir.^{102,105,170}

DEX'in diyabetik maküla ödemi üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere değişik çalışmalar yapılmıştır. Faz 2 çalışma olarak düzenlenen bir çalışmada, 700 ve 350 mikrogramlık dozlarda, diyabetik ödem de dahil olmak üzere değişik nedenlere dayalı

maküla ödemlerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın 90 günlük sonuçlarına bakarak, deksametazon kullanılmış olgularda, kontrol grubuna göre 2-3 satır artışı saptanmıştır ve bu çalışmanın bir subgrubu olarak ele alınan diyabetik maküler ödemde de bu sonuçlar aynı şekilde doğrulanmıştır. Görme artışı aynı zamanda santral retina kalınlığında azalma ile de birlikte paralellik göstermektedir.^{100,170}

Ven tıkanıklıklarına bağlı olan maküla ödeminde 0.7 mgr DEX kullanımı, özellikle erken evrede, özellikle ilk 3 ay içinde başlanacak olursa, uzun vadede görme kayıp oranı azaltılabilmekte ve görme artışı da her zaman, tedavisiz kalmış hastalara kıyasla daha iyi düzeyde olmaktadır. Bu konuda en hızlı görme iyileşmesi ve santral retinal kalınlık azalması de ilk 60-90 gün dolaylarında izlenmektedir.¹⁰⁴

Meyer ve ark.¹⁰⁸ üveitlerde görülen maküla ödemi ve katarakt cerrahisi sonrasındaki Irvine-Gass sendromunda, DEX kullanımının oldukça etkili olduğunu kaydetmişlerdir.

Kogure ve arkadaşları¹⁷¹ diyabetik maküler ödem ve retina ven dal tıkanıklığına sekonder kistoid maküler ödem nedeniyle 4 mg./ 0.1 ml IVTA enjeksiyonu yapılan hastalarda triamsinolonun 6 ay boyunca santral maküla kalınlığında azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir. Triamsinolonun göz içerisinde kalış süresini ven dal tıkanıklığı hastalarında 141.8 ± 139.6 gün, diyabetik maküler ödem hastalarında ise 114.5 ± 59.6 gün olarak bildirmişlerdir.

Shaikh ve arkadaşlarının¹⁷² yaptığı çalışmada, santral retinal ven tıkanıklığına ikincil maküla ödemi olan olgularda DEX'in vitrektomi olmamış ve vitrektomize gözlerde etkinliği retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Vitrektomi yapılmış 8 gözde başlangıç ortalama merkezi makula kalınlığı $550 \mu\text{m}$ iken, postoperatif dönemde $307.5 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Vitrektomi yapılmamış 7 gözde başlangıç ortalama merkezi maküla kalınlığı $556 \mu\text{m}$ iken, postoperatif dönemde $316.3 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Ortalama görme keskinliği başlangıçta her 2 grupta da 20/160 iken; postoperatif dönemde vitrektomize gözlerde 20/125 ve vitrektomi olmamış gözlerde 20/200 olarak bulunmuştur. Bu az sayıda olgu ile yapılan geriye dönük çalışmada, santral retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan olgularda DEX'in vitrektomi yapılmamış ve vitrektomize gözlerde benzer etkiye sahip oldukları sonucuna varılmıştır.

Literatürde intravitreal deksametazon implant tedavisinin retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda vasküler çaplar üzerine etkisini Dinamik Damar Analizörü kullanarak araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz RVT hastalarında retinal damarların statik ve

stimülasyon sonrası (dinamik) noninvazif değerlendirmesine olanak sağlayan Dinamik Damar Analizörü (Imedos, Jena, Germany) ile deksametazon intravitreal implantın vasküler etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda RVT hastalarının enjeksiyon öncesi AVR değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark varken ($p=0.016$), AVR oranlarında enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.290$, $p=0.566$ ve $p=0.683$) (Tablo 2). Ancak Corvi ve arkadaşlarının¹⁵³ Dinamik Damar Analizörü kullanarak ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1. hafta ve 1. ayda vasküler değişiklikleri araştırdığı çalışmada RVT grubunda AVR değerleri enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azdır (sırasıyla $p=0.0008$, $p=0.004$ ve $p=0.005$). Enjeksiyon sonrası 1. hafta itibariyle hastaların AVR değerleri ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlamlı farkın ortadan kalkması DEX'un vasküler çap üzerine düzeltici etkisinin ranibizumaba göre daha potent olduğunu düşündürülebilir.

Çalışmamızda RVT hastalarında AVR oranlarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel anlamlı fark görülürken (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$), enjeksiyon sonrası 1. haftada istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.237$) (Tablo 8). Bu durum bize DEX etkisinin 1. haftada henüz üst düzeye ulaşmadığını düşündürdü. Corvi ve arkadaşlarının¹⁵³ yaptığı çalışmada RVT grubunda AVR enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda anlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla $p=0.9$ ve $p=0.9$). Bu veri de DEX'un vasküler çap üzerine düzeltici etkisinin ranibizumab'a göre daha potent olduğu düşüncesini destekleyebilir.

Çalışmamızda RVDT hastalarının ardışık AVR ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı olarak fark yokken (sırasıyla $p=0.977$, $p=0.124$, $p=0.860$, $p=0.860$) (Tablo 3), SRVT hastalarının ardışık AVR ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı olarak fark vardı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.013$, $p=0.021$) (Tablo 4). Bu durum RVDT hastalarında tüm damarların etkilenmemesi, SRVT hastalarında ise tüm damarların etkilenmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda RVT hastalarının santral retinal arter eşdeğeri (CRAE) değerleri enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda kontrol grubuna göre anlamlı azdı (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.003$, $p=0.013$, $p=0.011$)

(Tablo 2). Corvi ve arkadaşlarının¹⁵³ yaptığı çalışmada intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamı farklı değildi. Çalışmamızda RVDT hastalarında CRAE, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. haftada, enjeksiyon sonrası 1. ayda ve enjeksiyon sonrası 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamı farklı değilken (sırasıyla $p=0.873$, $p=0.477$, $p=0.803$, $p=0.898$) (Tablo 3), SRVT hastalarında CRAE, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. haftada, enjeksiyon sonrası 1. ayda ve enjeksiyon sonrası 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azdı (sırasıyla hepsi $p<0.001$) (Tablo 4). CRAE ölçümleri tüm hastalarda, RVDT grubunda ve SRVT grubunda ardışık ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark göstermedi (sırasıyla $p=0.086$, $p=0.069$ ve $p=0.208$) (Tablo 8,9,10). SRVT grubunda CRAE değerlerinin ardışık tüm ölçümlerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı az olması, ancak RVDT grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark olmaması, hastaların okluzif sürecinin hipertansiyona sekonder olup SRVT hastalarında jeneralize arteriyal daralma görülüp RVDT grubunda etkilenmenin daha sınırlı olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda ise tüm RVT hastaları ve ayrı ayrı RVDT ve SRVT gruplarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi CRVE ölçümleri hasta grubunda anlamlı fazla iken, CRVE -1Hf, CRVE -1Ay ve CRVE -2Ay ile kontrol grubu anlamlı farklı değildi (Tablo 2,3,4). Corvi ve arkadaşlarının¹⁵³ yaptığı çalışmada CRVE ölçümleri ranibizumab enjeksiyonu öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ayda kontrol grubuna göre anlamlı fazlaydı. CRVE değerlerinin enjeksiyon sonrası 1. hafta itibarıyla kontrol grubuna yaklaşması da DEX'un vasküler çap üzerine düzeltici etkisinin ranibizumabdan daha potent olduğunu düşüncesini destekleyebilir. Yine çalışmamızda CRVE değerleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma gösterdi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 8). Corvi ve arkadaşlarının¹⁵³ yaptığı çalışmada enjeksiyon sonrası 1. hafta ve enjeksiyon sonrası 1. ayda enjeksiyon öncesine göre anlamlı azalma görülmüştü (sırasıyla $p=0.0002$, $p<0.0001$).

Çalışmamızda 3 grupta da enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda yapılan dinamik analizde RVT hastalarının arteriyal dilatasyon oranlarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi

(Tablo 5,6,7). Corvi ve arkadaşlarının^{152,153} yaptığı çalışmalarda kontrol grubunun arteriyel dilatasyon oranları RVT grubuna göre anlamlı yüksekti. Çalışmada¹⁵³ ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1. haftada arteriyel dilatasyon oranlarında anlamlı fark yokken, enjeksiyon sonrası 1. ayda RVT grubunda arteriyel dilatasyon oranı kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü.

Çalışmamızda 3 grupta da enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda yapılan dinamik analizde RVT hastalarının venöz çap ölçümlerinde kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.125$, $p=0.931$, $p=0.587$ ve $p=0.786$) (Tablo 5). Tüm RVT hastalarında venöz çapta enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay da istatistiksel anlamlı azalma görülürken (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.041$ ve $p=0.002$), RVDT grubunda bu azalma istatistiksel anlamlı olmayıp, SRVT grubunda enjeksiyon öncesine göre 1. hafta ve 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma görüldü (sırasıyla $p=0.013$ ve $p=0.007$) (Tablo 13). Bu durum SRVT hastalarında jeneralize venöz etkilenme olması nedeniyle tedavi sonrası venöz çap azalmasının daha belirgin olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda 3 grupta da enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda yapılan dinamik analizde RVT hastalarının venöz dilatasyon oranlarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi (Tablo 5,6,7). Corvi ve arkadaşlarının^{152,153} yaptığı çalışmalarda kontrol grubunun venöz dilatasyon oranları RVT grubuna göre anlamlı yüksekti. Çalışmada¹⁵³ ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1. haftada venöz dilatasyon oranlarında anlamlı fark yokken, enjeksiyon sonrası 1. ayda RVT grubunda venöz dilatasyon oranı kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü.

RVT hastalarının oklude olan 35 kadranı ile kontrol grubunun bu kadrana karşılık gelen kadransları karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. hafta AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var iken (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.040$), enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ay AVR oranları ile kontrol grubu arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0.186$ ve $p=0.906$) (Tablo 18) ve enjeksiyon öncesi AVR oranları ile enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay AVR oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artış görüldü (sırasıyla $p=0.050$, $p=0.008$ ve $p<0.001$) (Tablo 20). Corvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁵³ enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve enjeksiyon sonrası 1. ayda AVR oranları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azdı ve

enjeksiyon öncesi AVR oranları ile enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ay AVR oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.9$ ve $p=0.9$). Bu veri de DEX'un vasküler çap üzerine düzeltici etkisinin daha potent olduğunu böylelikle enjeksiyon sonrası 1. hafta itibariyle AVR oranlarının kontrol grubuyla arasındaki farkın azaldığını göstermektedir.

RVT hastalarında oklude kadranlarda CRAE, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azdı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 18). CRAE ölçümleri 3 grupta da ardışık ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla $p=0.811$, $p=0.412$ ve $p=0.948$) (Tablo 20). Corvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁵³ enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ayda CRAE oranları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklı değilken (sırasıyla $p=0.4$, $p=0.09$), enjeksiyon sonrası 1. haftada kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azdı ($p=0.006$). Yine aynı çalışmada enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. haftada CRAE değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma olup ($p=0.003$), enjeksiyon sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı azalma görülmemiştir ($p=0.9$). Bu durumu RVDT grubunda arteriyal etkilenmenin daha ağır olması ve RVDT hasta sayısının SRVT hasta sayısına göre fazla olması nedeniyle etkilenen arter dal sayısının azlığıyla açıkladık.

RVT grubunun oklude kadranları ve kontrol grubunun karşılık gelen kadranları karşılaştırıldığında CRVE-pre ölçümleri istatistiksel anlamlı farklı iken ($p=0.014$), CRVE -1Hf, CRVE -1Ay ve CRVE-2Ay ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.420$, $p=0.630$ ve $p=0.602$) (Tablo 18). Corvi ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁵³ enjeksiyon öncesi CRVE ölçümleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında CRVE kontrol grubunda istatistiksel anlamlı az iken ($p=0.007$), enjeksiyon sonrası 1. hafta ve enjeksiyon sonrası 1. ay ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.5$, $p=0.2$). Yine çalışmamızda CRVE değerleri RVT grubunda enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma gösterdi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 20). Corvi ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁵³ CRVE ölçümleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel anlamlı azdır (sırasıyla $p<0.0001$, $p=0.0002$). Yine oklude kadranlarda CRVE değerlerinin enjeksiyon sonrası 1. hafta

itibariyle kontrol grubuna yaklaşması da DEX'un vasküler çap üzerine düzeltici etkisinin ranibizumabdan daha potent olduğu düşüncesini destekleyebilir.

RVT hastalarının oklude olmayan 24 kadranı ile kontrol grubunun bu kadranlara karşılık gelen kadranları karşılaştırıldığında, enjeksiyon öncesi AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken ($p=0.173$), enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0.043$, $p=0.012$ ve $p=0.016$) (Tablo 19). AVR oranları enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda da istatistiksel anlamlı artış gösterirken (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.012$), enjeksiyon sonrası 1. haftada istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir ($p=0.057$) (Tablo 21). Corvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁵³ enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken ($p=0.1$, $p=0.15$, $p=0.4$), benzer şekilde enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve enjeksiyon sonrası 1.ayda istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.9$, $p=0.9$). Bu bulgu da DEX enjeksiyonunun vasküler çaplara etkisinin ranibizumaba göre daha potent olduğunu destekleyebilir.

RVT hastalarının oklude olmayan 24 kadranı ile kontrol grubunun bu kadranlara karşılık gelen kadranları karşılaştırıldığında, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay CRAE değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.008$, $p=0.004$ ve $p=0.001$) (Tablo 19). CRAE değerleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1.ay ve 2. ayda da istatistiksel anlamlı değişim göstermedi($p=0.179$) (Tablo 21). Corvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁵³ enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda CRAE ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken (sırasıyla $p=0.4$, $p=0.2$, $p=0.7$), benzer şekilde enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve enjeksiyon sonrası 1.ayda istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.9$, $p=0.9$). RVT hastalarının oklude olmayan 24 kadranı ile kontrol grubunun bu kadranlara karşılık gelen kadranları karşılaştırıldığında, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay CRVE değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.003$ ve $p=0.001$) (Tablo 19). CRVE değerleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1.ay ve 2. ayda da istatistiksel anlamlı azalma gösterdi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.001$) (Tablo 21). Corvi ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada¹⁵³ enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda CRVE ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken (sırasıyla $p=0.09$, $p=0.3$, $p=0.1$), benzer şekilde enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve enjeksiyon sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.3$, $p=0.1$). Bu verilerden yola çıkarak DEX enjeksiyonunun tıkanıklıktan etkilenmeyen damarlarda dahi vasküler çapı azalttığını ancak ranibizumabda böyle bir etki olmadığını düşünebiliriz. Ancak CRVE değerlerinin oklude olmayan kadranlarda ardışık ölçümlerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fazla olması açıklanması gereken bir bulgudur.

Çalışmamızda DEX uygulanan gözlerde ortalama görme keskinliği enjeksiyon öncesi 12.00 (1.50-26.50) iken, enjeksiyon sonrası 1. haftada 20.00 (5.00-27.50), enjeksiyon sonrası 1. ayda 20.00 (8.50-36.00), enjeksiyon sonrası 2. ayda 20.00 (5.50-34.00) idi. Enjeksiyon öncesi görme keskinliğine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. aydaki görme keskinliği artışı anlamlı olup (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$), enjeksiyon sonrası 1. haftadaki görme keskinliği düzeyi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.084$) (Tablo 14).

DEX uygulanan gözlerde ise ortalama merkezi maküla kalınlığı enjeksiyon öncesi 551.24 ± 144.64 μm iken, enjeksiyon sonrası 1. haftada 308.65 ± 71.38 μm , 1. ayda 282.18 ± 77.05 μm , 2. ayda 271.56 ± 54.19 μm idi. Enjeksiyon öncesi merkezi maküla kalınlığına göre tüm aylarda merkezi maküla kalınlığında azalma görülüp, bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Tablo 14).

Eun Kyoung Lee ve arkadaşlarının¹⁷³ yaptığı çalışmada RVT hastalarında SFCT, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunup DEX tedavisinden sonraki 1. ve 3. ayda azalmış ancak 5. ayda hafifçe artmaya başlamıştır. Çalışmamızda DEX uygulanan tüm RVT hastalarında yapılan EDI-OCT değerlendirmelerinde subfoveal koroidal kalınlık (SFCT) enjeksiyon öncesi 265.06 ± 38.48 iken, enjeksiyon sonrası 1. haftada 262.18 ± 38.17 , enjeksiyon sonrası 1. ayda 260.82 ± 36.36 , enjeksiyon sonrası 2. ayda 258.88 ± 39.55 idi. Enjeksiyon öncesi SFCT'a göre tüm aylarda SFCT da azalma görülüp, bu azalma yalnızca enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.009$). Yine tüm RVT hastalarının enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay SFCT değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında RVT grubunda istatistiksel anlamlı fazlaydı (sırasıyla $p=0.023$, $p=0.034$, ve $p=0.037$). SRVT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon

sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma görüldü (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.027$ ve $p=0.022$). RVDT hastalarında ise ardışık ölçümler arasında anlamlı fark yoktu.

Lam D. ve ark.¹⁷⁴ enjeksiyondan 6 ay sonra %17 oranında katarakt progresyonu gözlemişlerdir. Krepler K. ve ark.¹⁷⁵ enjeksiyondan 9 ay sonra %25 oranında hafif arka subkapsüler katarakt saptamışlardır. Özkırış ve ark.¹⁷⁶ yaptıkları çalışmada katarakt ameliyatı oranını 9 aylık takip sonunda ortalama %6.6 olarak bulmuşlardır. Çalışmalar arası bu farkın hasta takip süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. 6 aydan az süren takiplerde katarakt görülme oranı düşük iken takip süresi arttıkça katarakt gelişme insidansının da arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızda 3 hastada takipler sırasında katarakt gelişimine rastlanmış, hastalar FAKO+İOL implantasyonu cerrahisi geçirmiştir (Tablo 1).

Arıkan ve arkadaşları¹⁷⁷ retina ven dal tıkanıklığına sekonder maküla ödemi nedeniyle DEX enjeksiyonu yapılan bir hastada 2. günde endoftalmi geliştiğini bildirmiştir. Marchino ve arkadaşları¹⁷⁸ retina ven tıkanıklığına sekonder maküla ödemi nedeniyle DEX enjeksiyonu yapılan bir hastada 2. günde endoftalmi geliştiğini bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda enjeksiyon yapılan hiçbir hastada endoftalmi, retina dekolmanı, travmatik katarakt, üveit, skleral perforasyon, konjonktival nekroz, vitreus hemorajisi ya da herhangi bir sistemik yan etkiye rastlanmadı.

Endoftalmi riskini en aza indirmek için, hastanın immünsupresyonu varsa işlem ertelenmeli, oküler enflamasyon ve enfeksiyonlar tedavi edilmeli, bleb varlığı gibi oküler bariyer fonksiyonunun azaldığı durumlarda enjeksiyonun gerekliliği iyi düşünülmeli, enjeksiyon esnasında steriliteye özen gösterilmeli, hastalar ilk gün ve ilk haftada kontrol edilerek, endoftalmi bulguları açısından değerlendirilmelidir. Parasentez de göz içine ek bir girişe neden olduğundan, her hastaya rutin uygulanmak yerine, sadece gereken olgulara uygulanması uygundur. Biz, bu çalışmamızda olgu sayısının azlığından dolayı endoftalmiye rastlamadığımızı düşünüyoruz.

Bu çalışmamızda, DEX enjeksiyonu sonrası olası komplikasyonlardan olan pseudoendoftalmi, vitreus hemorajisi ile retina dekolmanına da rastlamadık.

Deksametazon, triamsinolon ve fluosinolona göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payından da söz edilir.¹⁰²⁻¹⁰⁵

Çalışmamızda RVT grubunda sadece bir hastada glokom gelişti ve göz içi basıncı antiglokomatöz ilaç ile kontrol altına alındı. Hastaların göz içi basınçları enjeksiyon öncesi 15.00 (13.00-18.00) mmHg, enjeksiyon sonrası 1. haftada 16.00 (13.00-9.00) mmHg, 1. ayda 18.00(14.00-19.50) mmHg, 2. ayda 19.00 (16.50-19.50) mmHg idi. Enjeksiyon öncesi GİB'na göre tüm aylarda GİB da artma görülüp, bu artış yalnızca enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.012$) (Tablo 14). RVDT hastalarında ardışık ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemişken ($p=0.649$), SRVT hastalarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ayda anlamlı artış göstermiştir ($p=0.030$). Yine tüm RVT hastalarının enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay GİB değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında RVT grubunda göz içi basınçları yalnızca enjeksiyon sonrası 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fazlaydı ($p=0.011$) (Tablo 15). RVDT hastalarının enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda göz içi basınçları ile kontrol grupları karşılaştırıldığında göz içi basınçları arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken (Tablo 16), SRVT hastalarında göz içi basınçları enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fazlaydı (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.006$) (Tablo 17).

Agrawal ve arkadaşları¹⁷⁹, santral retinal ven ve retina ven dal tıkanıklığına sekonder maküla ödemi olan 2 olguda DEX enjeksiyonu hemen sonrasında implantın göz içerisinde kırıldığını bildirmişlerdir. Aylık takipleri sonucunda bu iki hastada maküla ödeminin gerilediği ve ek komplikasyon gelişmediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda böyle bir komplikasyona rastlanılmamıştır.

Coca-Robinot ve arkadaşları¹⁸⁰ retinal ven tıkanıklığına sekonder maküla ödemi nedeniyle DEX enjeksiyonu yapılan 2 hastada implantın yanlışlıkla kristalin lens üzerine yapılması sonucu katarakt geliştiğini bildirmişlerdir. Her iki hastada aynı zamanda göz içi basıncında yükselme olduğu ve topikal antiglokomatözler ile kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Çalışmamızda DEX enjeksiyonu yapılan hastalardan 14ü fakikti ve hiçbir olguda böyle bir komplikasyon yaşanmadı.

Çalışmamızın sınırlılıkları hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması idi.

6. SONUÇLAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina departmanında Ağustos 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında retinal ven tıkanıklığı tanısı alıp deksametazon implant endikasyonu verilen 17 hastanın 17 gözü, 17 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu çalışma kapsamına alındı. 17 RVT olan göze 0.7 mg deksametazon implant (Ozurdex, Allergan, Inc., Irvine, CA) enjeksiyonu yapıldı.

Hastaların enjeksiyon öncesindeki sistemik ve oftalmolojik hikayeleri kaydedilip, enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası 1.gün, 1.hafta, 1.ay ve 2. aylık kontrollerinde oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Yine aynı şekilde kontrol grubunun da sistemik ve oftalmolojik hikayeleri kaydedilip oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Santral maküla kalınlıkları ölçüldü. Dinamik damar analizörü ile statik ve flicker (dinamik) enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda vasküler fonksiyon analizi yapıp, sonuçların benzer yaş grubundaki bireylerle karşılaştırıldı.

Enjeksiyon sonrasında görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve koroidal kalınlıkta anlamlı iyileşmeler görüldü. Çalışmamızda RVT hastalarının enjeksiyon öncesi AVR değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark varken, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1.ay ve 2. ay AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Corvi ve arkadaşlarının¹⁵³ yaptığı çalışmada RVT grubunda AVR değerleri enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1.ayda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azdı. Çalışmamızda enjeksiyon sonrası 1. hafta itibariyle hastaların AVR değerleri ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlamlı farkın ortadan kalkması DEX'un vasküler çap üzerine düzeltici etkisinin ranibizumaba göre daha potent olduğunu düşündürürken, AVR oranlarında enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel anlamlı fark olup, enjeksiyon sonrası 1. haftada istatistiksel anlamlı fark olmaması bize DEX etkisinin 1. haftada henüz üst düzeye ulaşmadığını düşündürdü. RVDT hastalarının ardışık AVR ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yokken SRVT hastalarının ardışık AVR ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olması RVDT hastalarında tüm damarların etkilenmemesi, SRVT hastalarında ise tüm damarların etkilenmesi ile açıklanabilir. Yine SRVT grubunda CRAE değerlerinin ardışık tüm ölçümlerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı az olması, ancak RVDT

grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark olmamasının, hastaların okluzif sürecinin hipertansiyona sekonder olup SRVT hastalarında jeneralize arteriyal daralma görülüp RVDT grubunda etkilenmenin daha sınırlı olmasıyla açıklanabileceğini düşündük.

CRVE değerlerinin enjeksiyon sonrası 1. hafta itibariyle kontrol grubuna yaklaşmasının da DEX'un vasküler çap üzerine düzeltici etkisinin ranibizumabdan daha potent olduğu hipotezini desteklediğini düşündük.

Çalışmamızda SRVT hastalarının enjeksiyon sonrası 1. ayda ve enjeksiyon sonrası 2. ayda arter çap ölçümleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ancak tüm RVT hastalarında ve RVDT grubunda ardışık arter çapı ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu bilgidan yola çıkarak SRVT grubunda arteriyal daralmanın RVDT grubuna göre daha ön planda olduğunu düşündük. Tüm RVT hastalarında venöz çapta enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay da istatistiksel anlamlı azalma görülürken, RVDT grubunda bu azalma istatistiksel anlamlı olmayıp, SRVT grubunda azalma enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 2. ayda istatistiksel anlamlıydı. Bu durum SRVT hastalarında jeneralize venöz etkilenme olması nedeniyle tedavi sonrası venöz çap azalmasının daha belirgin olmasıyla açıklanabilir.

RVT hastalarının oklude olan 35 kadranı ile kontrol grubunun bu kadrana karşılık gelen kadrana karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. hafta AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var iken, enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ay AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ve enjeksiyon öncesi AVR oranları ile enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ay ve 2. ay AVR oranları karşılaştırıldığında enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ay ve 2. ay AVR oranlarında istatistiksel anlamlı artış görüldü. Corvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁵³ enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve enjeksiyon sonrası 1. ayda AVR oranları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azdı ve enjeksiyon öncesi AVR oranları ile enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ay AVR oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu veriden yola çıkarak DEX'un vasküler çap üzerine düzeltici etkisinin daha potent olduğunu, böylelikle enjeksiyon sonrası 1. hafta itibariyle AVR oranlarının kontrol grubuyla arasındaki farkın azaldığını düşündük.

RVT grubunun oklude kadranları ve kontrol grubunun karşılık gelen kadranları karşılaştırıldığında CRVE-pre ölçümleri istatistiksel anlamlı farklı iken, CRVE -1Hf, CRVE -1Ay ve CRVE -2Ay ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Yine çalışmamızda CRVE değerleri RVT grubunda enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve enjeksiyon sonrası 2. ayda istatistiksel anlamlı azalma gösterdi. Corvi ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁵³ enjeksiyon öncesi CRVE ölçümleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında CRVE kontrol grubunda istatistiksel anlamlı az iken, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve enjeksiyon sonrası 1. ay ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Yine bu çalışmada CRVE ölçümleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel anlamlı azdı. Oklude kadranlarda CRVE değerlerinin enjeksiyon sonrası 1. hafta itibariyle kontrol grubuna yaklaşması da bize DEX'un vasküler çap üzerine düzeltici etkisinin ranibizumabdan daha potent olduğunu düşündürdü.

RVT hastalarının oklude olmayan 24 kadranı ile kontrol grubunun bu kadranlara karşılık gelen kadranları karşılaştırıldığında, enjeksiyon öncesi AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. AVR oranları enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda istatistiksel anlamlı artış gösterirken, enjeksiyon sonrası 1. haftada istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. Corvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁵³ enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda AVR oranları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken, benzer şekilde enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve enjeksiyon sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu bulgunun da DEX enjeksiyonunun vasküler çaplara etkisinin ranibizumaba göre daha potent olduğu hipotezini desteklediğini düşünüyoruz.

RVT hastalarının oklude olmayan 24 kadranı ile kontrol grubunun bu kadranlara karşılık gelen kadranları karşılaştırıldığında, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay CRVE değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. CRVE değerleri enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta, enjeksiyon sonrası 1. ay ve 2. ayda da istatistiksel anlamlı azalma gösterdi. Corvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁵³ enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda CRVE ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken, benzer şekilde enjeksiyon öncesine

göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve enjeksiyon sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu verilerden yola çıkarak DEX enjeksiyonunun tıkanıklığından etkilenmeyen venlerde dahi vasküler çapı azalttığını ancak ranibizumabda böyle bir etki olmadığını düşündük.

Literatürde intravitreal deksametazon implant tedavisinin retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda vasküler çaplar üzerine etkisini Dinamik Damar Analizörü kullanarak araştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre, DEX enjeksiyonunun vasküler çaplar üzerine iyileştirici etkisinin olduğunu ve bu etkinin ranibizumaba göre daha potent olduğunu düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızda elde edilen sonuçlar prospektif, uzun dönem takipli ve geniş hasta gruplu ileriki araştırmalarla desteklenmelidir.



7. ÖZET

Retinal Ven Tıkanıklığı olan Hastalarda İntravitreal Deksametazon İmplantının Damar Çapları üzerine Etkisi

Yılmaz Tugan Busra, Karabas V. Levent

Amaç: Deksametazon intravitreal implant ile tedavi edilen retinal ven tıkanıklığı (RVT) sekonder maküler ödemi olan hastalarda vazomotor cevapların ve retinal ven çaplarının araştırılması

Metod: RVT' na sekonder maküler ödemi olan 17 hastanın 17 gözünü çalışmamıza aldık. Hastalara deksametazon intravitreal implant öncesi, enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1. ay ve 2. ayda optik koherans tomografi ve Dinamik Damar Analizörü(Imedos, Jena, Germany) kullanarak dinamik ve statik damar analizini de içeren oftalmolojik muayene yapıldı. RVT hastalarının ölçümleri 17 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Dinamik analizde arter çaplarında enjeksiyon öncesine göre (114.39±22.34 MU) enjeksiyon sonrası 1. ay da (111.86±22.85 MU) anlamlı azalma olduğu görülmüştür [p=0.009]. Venöz çap enjeksiyon öncesi 137.15± 29.08 MU olup, enjeksiyon sonrası 1.haftada 124.08±27.30 MU[P [.009], 1. ay da 128.56±31.86 MU [P [.041], ve 2. ayda 120.99±28.31 MU [P [.002] saptanmıştır. Maksimum venöz ve arteriyal dilatasyonlar enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. haftada, 1. ayda ve 2. ayda anlamlı istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. Statik analize göre santral retinal ven eşdeğerinde (CRVE) enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyon sonrası 1. hafta,1. ay ve 2. ayda anlamlı azalma görülmüştür (sırasıyla 208.20(192.40-224.30) MU, 187.60(174.10-204.35) MU, 182.50(173.20-201.75) MU ve 174.00(158.40-199,85) MU. Santral retinal arter eşdeğeri (CRAE) enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ay arasında anlamlı istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir [P [.086]. Kontrol grubunda CRAE 176.24 ±22.45 MU idi ve hastaların enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1.ay ve 2. ay ölçümleriyle istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla 144.37 ±39.79 MU, 143.05 ±36.30 MU, 164.10 (115.25-173.95) MU and 147.25 ±37.61 MU). Kontrol grubunda CRVE 183.59 ±21.79 MU olup hastaların enjeksiyon öncesi CRVE değeri (207.00 ±26.35 MU) ile

istatistiksel anlamlı farklıydı [P [.008] ancak RVT hastalarının enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1.ay ve 2. ay değerleriyle kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. (sırasıyla 187.15 ± 20.31 MU , 183.74 ± 24.30 MU ve 180.19 ± 30.08 MU).

Sonuç: Dinamik Damar Analizörü kullanarak, RVT hastalarında deksametazon intravitreal implantın arter ve ven dilatasyon oranlarını değiştirmediğini ve venler üzerinde vazokonstriktif etkisinin olduğunu gördük.

Anahtar kelimeler: maküla ödemi, dinamik retinal damar analizi, deksametazon implant



8. İNGİLİZCE ÖZET

Impact of Intravitreal Dexamethasone Implant on Vessel Diameters in Patients With Retinal Vein Occlusion

Yilmaz Tugan Busra, Karabas V. Levent

Purpose: To investigate the vasomotor responses and diameter of retinal vessels in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) who were treated with dexamethasone intravitreal implant.

Methods: We enrolled 17 eyes of 17 consecutive patients with macular edema secondary to RVO. All patients underwent a complete ophthalmic evaluation, including optical coherence tomography and dynamic and static retinal vessel analysis, using the Dynamic Vessel Analyzer (Imedos, Jena, Germany) before (baseline), 1 week, 1 month and 2 month after administration of intravitreal dexamethasone. Investigations of RVO patients were compared to 17 eyes of age- and sex-matched control subjects.

Results: In RVO patients, dynamic analysis showed a significant decrease of artery diameter from 114.39 ± 22.34 measurement units [MU] at baseline to 111.87 ± 22.85 MU at 1 month [$p=0.009$]. Venous diameter decreased from 137.15 ± 29.08 MU at baseline to 124.08 ± 27.30 MU at 1 week [P [.009], to 128.56 ± 31.86 at 1 month [P [.041], and to 120.99 ± 28.31 at 2 month [P [.002]. Maximum venous and arterial dilations did not statistically differ from baseline to 1 week, 1 month or 2 month. Static analysis showed significant decrease of central retinal vein equivalent (CRVE) from baseline to 1 week, 1 month and 2 month (from $208.20(192.4-224.3)$ MU to $187.60(174.1-204.35)$, to $182.50(173.2-201.75)$ and to $174.00(158.4-199.85)$ MU, respectively. Central retinal artery equivalent (CRAE) did not statistically differ from baseline to 1 week, 1 month or 2 month [P [.086]. CRAE in healthy control subjects was 176.24 ± 22.45 and significantly different from baseline, week 1, month 1 and month 2 of RVO eyes (144.37 ± 39.79 , 143.05 ± 36.30 , $164.10 (115.25-173.95)$ and 147.25 ± 37.61 respectively). CRVE in healthy control subjects was 183.59 ± 21.79 MU which was significantly different from the obtained CRVE of RVO eyes at baseline (207.00 ± 26.35 MU) [P [.008]. However, there was not any statistically significant difference

between CRVE in healthy control subjects and CRVE of RVO eyes at week 1, month 1 and month 2 (187.15 ± 20.31 MU , 183.74 ± 24.30 MU ve 180.19 ± 30.08 MU respectively).

Conclusion: Using the Dynamic Vessel Analyzer in patients with RVO, we found that intravitreal dexamethasone implant did not change artery and vein dilatation rates and had vasoconstrictive effect on veins.

Key words: makular edema, dynamic retinal vessel analysis, dexamethasone implant



9. KAYNAKLAR

1. J. G. Cunha-Vaz and A. Travassos, "Breakdown of the blood-retinal barriers and cystoid macular edema," *Survey of Ophthalmology*, vol. 28, supplement, pp. 485–492, 1984.
2. Özmen MC, Özdek Ş. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı gelişen maküla ödeminde güncel tedavi yöntemleri. *Retina-Vitreus* 2008;16(1):1-8.
3. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984;98:271-282.
4. Esrick E, Subramanian ML, Heir JS, et al. Multiple treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 653-657.
5. Battaglia M, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 1024-1027.
6. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118: 445-50.
7. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480-7.
8. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-9.
9. Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, et al. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 373-85.

10. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996; 103: 1820-8.
11. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24:587-611.
12. Ferris FL III, Patz A. Macular Edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28:452-61.
13. Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship. *Ophthalmology* 1997;104:473–8.
14. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human*. pp. 423-429, W.B. Saunders, Philadelphia, USA, 1993.
15. Spalton J David, Hitchings A Roger, Hunter A Paul. *Atlas of Clinical Ophthalmology*, Third Edition, pp 398-408 , Mosby,2004.
16. Kanski J.J.: *Clinical Ophthalmology*, In *Retinal Vascular Disease*, ed by Kanski J.J., Sixth Edition, p 606, 2007.
17. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları*. s. 161-166, Palme Yayıncılık, Ankara, 1989.
18. Tasman W, Jaeger EA, Rullo C, Montzka D, Zacierka MD. *Duane's Clinical Ophthalmology*. JB Lippincott Company, 1994.
19. Albert DM, Jakobiec FA. *Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology*. W.B. Saunders Company, 1994.
20. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*, Second Edition. Mosby, St.Louis, USA, 2004.

21. Flynn HW, et. al. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004.
22. Williams PL, Warwick R. Gray's Anatomy. pp. 1163-1176, Churchill Livingstone, London, 1980.
23. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 34-35, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
24. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 15-18, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
25. Oyster C. Retinal III: regional variation and spatial organization. In: Oyster C. ed. The Human Eye-Structure and Function, Sunderland: Sinauer Associates; 1999. p. 649-700.
26. G. Pasqualetti, R.Danesi, M. Del Tacca, and G. Bocci, "Vascular endothelial growth factor pharmacogenetics: a new perspective for anti-angiogenic therapy," Pharmacogenomics, vol. 8, no. 1, pp. 49-66, 2007.
27. Jampol LM. Macular edema. In Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltiman, Toronto 1989; 2: 81-88.
28. Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papil-edema following cataract extraction: a fluorescein fundoscopic and angiographic study: Arch Ophthalmol 1966; 76: 646-661.
29. Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, Duker JS (eds): Ophthalmology. Mosby, 2004: 8.
30. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. Ophthalmology 1993; 100: 423-428.

31. Staurengi G, Lonati C, Aschero M, et al. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 211-213.
32. Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, et al. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 664-668.
33. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, et al. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980; 87: 91-98.
34. Frangieh GT, Green WR, Barrquer-Somers E. Histopathological study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1132-1140.
35. Bandello F, Tavola A, Pierro L, et al. Axial length and refraction in retinal vein occlusions. *Ophthalmologica* 1998; 212: 133-135.
36. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1999; 106: 2054-2062.
37. Phillips S, Fekrat S, Finkelstein D. Branch retinal vein occlusion. In: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, eds. *Retina*, (4th Edition), vol II. Mosby 2005; 5: 1349-1354.
38. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
39. Fujimoto JG, Hee MR, Duang D, et al. Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, eds. *Optical coherence tomography of ocular diseases*. Thorofare, NJ: SLACK; 2004: 3-20.
40. Lerche RC, Schaudig U, Scholz F, et al. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion-imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalm Surg Lasers* 2001; 32: 272-280.

41. Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK Jr, et al. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina* 2003; 23: 343-347.
42. Cousins SW, Flynn HW, Clarkson JG. Macroaneurysms associated with retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 567-70.
43. Gutman FA, Zegeza H. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 462-470.
44. Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 721-726.
45. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 244: 309-15.
46. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 34-41.
47. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1993; 116: 286-296.
48. Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Klompe M, et al.: The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl.* 1984;15:219-229.
49. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 421-429.

50. Yamamoto T, Kamei M, Yokoi N, et al. Comparative effect of antiplatelet therapy in retinal vein occlusion evaluated by the particle-counting method using light scattering. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 809-817.
51. Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al. Effect of isovolaemic haemo-dilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 162-167.
52. Maár N, Luksch A, Graebe A, et al. Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 987-991.
53. Lip PL, Belgore F, Blann AD, et al. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2115-9.
54. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 821-829.
55. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991; 266: 11947-11954.
56. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676.
57. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUMBMLife* 2001; 52: 61-66.
58. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-1039.

59. Bates DO, Hillman NJ, Williams B, et al. Regulation of microvasvular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 2002; 200: 587-597.
60. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994; 145: 574-584.
61. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1219-1228.
62. Malecaze F, Clemens S, Simorer-Pinotel V, et al. Detection of vascular endothelial growth factor mRNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1476-1482.
63. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2155-2162.
64. Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, et al. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990; 50: 1774-1778.
65. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-1140.
66. Bell C, Cynam E, Landfair DJ, et al. Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1999; 35: 533-542.
67. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.

68. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A Phase II Randomized Double-Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer, for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-1757.
69. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an antivascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593-4599.
70. Marmor MF, Megi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res* 1985; 40: 687-696.
71. Nguyen QD, Tatlıpınar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 961-969.
72. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
73. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: S43-S47.
74. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391-400.
75. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335.
76. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-372.

77. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-90.
78. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035-1074.
79. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26: 262-269.
80. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26: 270-274.
81. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short term study. *Retina* 2006; 26: 279-284.
82. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 336-339.
83. Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 555-556.
84. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. *Retina* 2007; 27: 141-149.
85. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 601-606.

86. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, et al. Bevacizumab in retinal vein occlusion results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1429-1436.
87. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27: 419-425.
88. Spandau U, Wickenhäuser A, Rensch F, et al. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007; 85: 118-119.
89. Yang JC, Haworth RM, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, anti-VEGF antibody, for metastatic renal cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 427-434.
90. Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *Oncologist* 2004; 9 (suppl 1): 11-18.
91. Jonas JB, Akkoyun I, Kamppeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005; 19: 65-71.
92. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 419-425.
93. Hayashi K, Hayashi H. Intravitreal versus retrobulbar injections of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 972-982.
94. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110: 681-686.

95. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:336-340.
96. Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H, et al. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 2024-2033.
97. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 470-90.
98. Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, Denny JP, Lima C, Ashton P. Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Oct;41(11):3569-75
99. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125(3):309-17.
100. Kuppermann BD. Posurdex implant technology. *Retinal Physician* september 2007.
101. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 259-66.
102. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill; 1996.
103. Lu NZ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol* 2006; 16: 301-7.
104. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone

intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117(6):1134-46.

105. Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, Edelman JL. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoids receptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics* 2009;2:58. doi: 10.1186/1755-8794-2-58.

106. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31(5):915-23.

107. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study group Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1048-54.

108. Meyer LM., Schönfeld CL. Cystoid macular edema after complicated cataract surgery resolved by an intravitreal dexamethasone 0.7-mg Implant. *Case Report Ophthalmol* 2011;2:319-22.

109. Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR: Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmology* 1987;103:479–486

110. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Supplemental approval: Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the treatment of non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye. NDA 022315/S-003. Rockville, MD: FDA; September 24, 2010.

111. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol* 1991;112:514–519

112. Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, et al. Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology* 1982;89:885-890
113. Flach AJ, Stegman RC, Graham J, et al. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids; a paired-comparison, placebo controlled, double masked study. *Ophthalmology* 1990;97:1253-1258
114. Flach AJ, Graham J, Kruger LP, et al. Quantitative assessment of postsurgical breakdown of the blood-aqueous barrier following administration of 0.5% ketorolac tromethamine solution. *Arch Ophthalmol* 1988;106:344-347
115. Fekrat S, Goldberg MF, Finkelstein D. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 43-52.
116. Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic SRVT and BRVO. *Ophthalmologica* 2005; 219: 267-271.
117. Takahashi MK, Hikichi T, Akiba J, et al. Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 294-9.
118. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, et al. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 729-732.
119. Yamamoto S, Saito W, Yagi F, et al. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 907-914.
120. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1329-1332.

121. Shah GK, Sharma S, Fineman MS, et al. Arteriovenous adventitial sheathotomy for the treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 104-106.
122. Riva CE, Falsini B, Logean E. Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: luminance versus chromatic modulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(7): 756–762.
123. Falsini B, Riva CE, Logean E. Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow: relationship with retinal neural activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(7):2309–2316.
124. Polak K, Schmetterer L, Riva CE. Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(8):2721–2726.
125. Kotliar KE, Vilser W, Nagel E, Lanzl IM. Retinal vessel reaction in response to chromatic flickering light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42(5):377–392.
126. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:726–732.
127. Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;33:721–726.
128. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;44:309–315.

129. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shaprio H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120:795–802.
130. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, Ohnishi Y. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:729–732.
131. Funk M, Kriechbaum KF, Prager F, et al. Intraocular concentration of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1025–1032.
132. Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl* 2000; 77:S113–S119.
133. Esser S, Lampugnani MG, Corada M, Dejana E, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci* 1998; 111(Pt 13):1853–1865.
134. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16:791–799.
135. Two phase III studies of Lucentis show early and sustained improvement in vision in patients with retinal vein occlusion [press release]. *Medical News Today*. 2009. Available at: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/166319.php>.
136. Boyer D, Heier J, Brown DM, et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012;119:1024–1032.

137. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115–1128.
138. Haller J, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, Shamcontrolled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134–1146.
139. Ip MS, Scott IU, Van Veldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:1101-1114.
140. Scott IU, Ip MS, Van Veldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:1115-1128.
141. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117:1124-1133; e1 121.
142. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118:2041-2049.
143. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118:1594-1602.

144. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117:1102-1112; e1101.
145. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011; 118:2453-2460.
146. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117:1134-1146; e1133.
147. Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol* 2013; 155:429-437
148. Bressler NM, Schachat AP. Management of macular edema from retinal vein occlusions: you can never have too many choices. *Ophthalmology* 2010;117(6):1061–1063.
149. Bonnin P, Pournaras JA, Makowiecka K, et al. Ultrasound assessment of ocular vascular effects of repeated intravitreal injections of ranibizumab for wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2014;92(5):e382–387.
150. Papadopoulou DN, Mendrinou E, Mangioris G, Donati G, Pournaras CJ. Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(9): 1755–1761.
151. Sacu S, Pemp B, Weigert G, et al. Response of retinal vessels and retrobulbar hemodynamics to intravitreal anti-VEGF treatment in eyes with branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3046–3050.

152. Corvi F, et al. Dynamic ad static retinal vessel analyses in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Journal of Retina and Vitreous Diseases* 2015;35(10):1921-2160,e59-e66
153. Corvi F, et al. Impact of Intravitreal Ranibizumab on Vessel Functionality in Patients With Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 160, Issue 1, 45 - 52.e1
154. Edelman J, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Research* 2005;80:249-58.
155. Jonas JB, Kreissig I, Soefker A, et al.: Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 1003;121:57-61.
156. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
157. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:27-33.
158. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al.: Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765- 772.
159. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:247- 248.
160. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:782-783.

161. The ETDRS Group:Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristic at baseline. Report no:19 Arch. Ophthalmol. 1995 Sep.13 (9):1144-55.
162. Zewis, H., Abrams, G.W., Blumenkranz, M.S.et al.:Vitreotomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. Ophthalmol. 1992,99: 753-59.
163. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, at el.: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative agerelated macular degeneration. Retina 2000;20:244-250.
164. Young S, Larkin G, Branley M, at el.: Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. Clin Exp Ophthalmol. 2001;29:2-6.
165. Wingate Rj, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. Austr N Z J Ophthalmol. 1999;27:431-432.
166. Gillies MC, Simpson jM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchen P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. Arch Ophthalmol.2003;121:667-673.
167. Ranson NT, Danis RP, Ciulla TA, Pratt L. Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2002;86:527-9.
168. Moshfeghi DM:Complications of Intravitreal Steroids,The Retina Debates 2003,AAO Subspicialitr day,2003,65-68
169. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophtalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. Am J Ophthalmol.2003;136:791-96.

170. Arch Ophthalmol. 2010 Mar;128(3):289-96. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2010;128(3):289-96.
171. Kogure A, Ohkoshi K, Kogure S, Yamaguchi T, Kishi S. Efficacy and retention times of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema. Jpn J Ophthalmol. 2008 Mar-Apr;52(2):122-6.
172. Shaikh AH, Petersen MR, Sisk RA, Foster RE, Riemann CD, Miller DM. Comparative effectiveness of the dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2012;4:1-6.
173. Lee EK, Han JM, Hyon JY, et al. Br. J Ophthalmol 2015; 99:1543-1549
174. Lam D, Chan C, Tang E, Li K, Fan D, Chan W. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema in Chinese patients: six-month prospective longitudinal pilot study. Clin Experiment Ophthalmol. 2004; 32: 569-72.
175. Krepler K, Wagner J, Sacu S, Wedrich A. The effect of intravitreal triamcinolone on diabetic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004 Dec 7.
176. Özkırış A, Erkılıç K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Can J Ophthalmol. 2005; 40: 63-68.
177. Arıkan Yorgun M, Mutlu M, Toklu Y, et al. Suspected bacterial endophthalmitis following sustained-release dexamethasone intravitreal implant: a case report. Korean J Ophthalmol. 2014 Jun;28(3):275-7. doi: 10.3341/kjo.2014.28.3.275.
178. Marchino T, Vela JI, Bassaganyas F, Sánchez S, et al. Acute-Onset Endophthalmitis Caused by *Alloicoccus otitidis* following a Dexamethasone Intravitreal Implant. Case Rep Ophthalmol. 2013 Mar 7;4(1):37-41. doi: 10.1159/000348809.

179. Agrawal R, Fernandez-Sanz G, Bala S, Addison PK. Desegmentation of Ozurdex implant in vitreous cavity: report of two cases. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul;98(7):961-3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-304866.

180. Coca-Robinot J, Casco-Silva B, Armadá-Maresca F, et al. Accidental injections of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) into the crystalline lens. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Jul-Aug;24(4):633-6. doi: 10.5301/ejo.5000439.

