



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNAL VEN OKLÜZYONU OLAN HASTALARDA
İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT ENJEKSİYONU
SONRASI ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2014



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNAL VEN OKLÜZYONU OLAN HASTALARDA
İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT ENJEKSİYONU
SONRASI ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Berkant KADERLİ

Bursa–2015

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	I
Özet.....	II
İngilizce Özet	IV
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	12
Bulgular.....	14
Tartışma ve Sonuç.....	19
Kaynaklar.....	27
Teşekkür.....	36
Özgeçmiş.....	37

ÖZET

Bu çalışmada yeni bir tedavi yöntemi olan deksametazon implantın intravitreal olarak tek doz uygulanmasının Retina ven tıkanıklığına bağlı olan makula ödemi üzerine etkisi ve komplikasyonları irdelenmiştir.

RVT'ye bağlı kistoid makula ödemi (KMÖ) saptanan ve bu nedenle Şubat 2013 ile Nisan 2014 tarihleri arasında intravitreal olarak 0,7 mg deksametazon implante edilmiş 53 hastanın 53 gözüne ait dosyalar geriye dönük olarak incelendi.

Enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyondan sonra 1 hafta, 1. ay, 3. ay ve daha sonra her 3 ayda bir makula ödemi nüksedene kadar hastaların Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile en iyi görme keskinlikleri ve göz içi basınçları (GİB) ölçüldü, ön ve arka segment muayeneleri eksiksiz olarak yapıldı, time-domain optic koherens tomografi (OKT) (Carl Zeiss Meditec, Stratus OCT, Model 3000) ile vitreomakuler ara yüzey değerlendirildi ve santral makuler kalınlık (SMK) (merkezi 3 mm'lik alan) ölçüldü ve kaydedildi.

Çalışmamızda retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) grubunda enjeksiyon sonrası daha birinci haftada istatistiksel anlamlı görme artışı elde edildi. Maksimum görme artışı 1.ayda elde edilirken, 3. ve 6. aylarda ortalama görme keskinliği azalma eğiliminde olmakla birlikte başlangıca göre hala anlamlı olarak daha yüksekti. Dokuzuncu ayda ise görme başlangıç seviyesine dönmüştü. Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) grubunda ise görme ancak 1. ayda anlamlılığa yakın düzeyde ($p=0.06$) artış gösterdi, takiben 3. ayda azalma eğilimine girdi ve 6. ayda başlangıç seviyesine geri döndü. Santral makula kalınlığındaki değişime baktığımızda ise, RVDT hastalarına görmedeki artışa paralel bir SMK incelmeleri izlendi. SRVT grubunda ise daha 1. haftada anlamlı bir SMK incelmeleri ($p=0.01$) görülürken, görmedeki artışın ise daha geç olarak 1. ayda gerçekleştiği tespit edildi.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları intravitreal deksametazon implant tedavisinin retinal ven oklüzyonuna bağlı makula ödeminde

anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağladığını göstermektedir. Maksimum etki enjeksiyondan sonra 1 ile 3 aylık dönemde ortaya çıkmakta, takiben etki azalmaktadır. Retinal ven dal tıkanıklığı olan hastalara göre, SRVT olgularında olumlu etki daha sınırlı olmakta ve daha kısa süre devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: retina ven tıkanıklığı, deksametazon implant

SUMMARY

In this study, we evaluated the effects and the complications of the intravitreal implementation of the one dose dexamethasone implant on the macular edema due to the retinal vein occlusion (RVO).

A total of 53 eyes of the 53 patients who had cystoid macular edema due to the retinal vein occlusion, got hospitalized between February 2013 and April 2014 and treated with 0.7 mg of dexamethasone were retrospectively evaluated upon their patient records.

Best visual acuity with Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) scale and intraocular pressure of the patients were thoroughly evaluated; vitreomacular intermediate surface was evaluated with time-domain optic coherence tomography (OCT) and central macular thickness (3 mm of central area) was measured and recorded before and 1 week, 1 month, 3 month after injection and then once every 3 month until macular edema relapses.

In our study, statistically significant improvement on visual acuity was achieved in branch retinal vein occlusion (BRVO) group even 1 week after injection. Maximal improvement of visual acuity was achieved in first month; then average visual acuity has been still significantly higher than basal values although there was a tendency towards decreasing. However, visual acuity had returned to the initial values at ninth month. In central retinal vein occlusion (CRVO) group, visual acuity was barely increased significantly ($p=0.06$) at first month; then entered into a tendency towards decreasing and returned to the basal values at sixth month. When the difference between central macular thickness was evaluated, there were a SMT thinning parallel with increasing of visual acuity in BRVO patients. However, there was a significant ($p=0.01$) central retinal thickness (CRT) thinning even in the first week and it was found that increase in the visual acuity occurred later as first month.

In conclusion, results of our study indicates that intravitreal dexamethasone implant treatment provides anatomical and functional improvements in macular edema due to retinal vein occlusion. Maximal impact occurs in the period of 1-3 month after injection and subsequently diminishes. Compared with the patients who had retinal vein branch occlusion, impact is smaller and maintained shorter in CRVO cases.

Keywords: retinal vein occlusion, dexamethasone implant

GİRİŞ

Retina ven tıkanıklıkları (RVT), tüm retina damar hastalıkları içinde diabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (1). Ciddi görme kayıplarına neden olabilen (2, 3) bu hastalığın prognozu, retina damarlarındaki tıkanıklığın lokalizasyonu ve dolaşımı bozulmuş bölgenin büyüklüğünden etkilenmektedir.

Bir meta-analizin sonucuna göre, tüm dünyada 16,4 milyon insanda RVT olduğu hesaplanmıştır (4). Bu çalışmada santral retinal ven tıkanıklığının (SRVT) 2,5 milyon, retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) 13,9 milyon insanda olduğu belirtilmiş ve RVDT'nin 4,6 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bütün popülasyon çalışmalarında RVDT'ye, SRVT'den daha sık rastlandığı gösterilmiştir. Bir çalışmada RVT'nin tek taraflı körlük nedenleri arasında 5. sırada yer aldığı gösterilmiştir (5). SRVT'de standart prevalans ‰0,26 ile ‰9,32 arasında dağılım göstermektedir (4, 6, 7). RVDT'de standart prevalans ‰ 0,04 ile 1,59 arasında değişmektedir (4, 6, 7).

Tüm RVT'lerin insidansı 4 ile 5 senelik insidanslar ‰0,2 ile ‰0,8 arasında değişmektedir (5). Bir çalışmada 10 senelik insidans 1,6'dır (8). Aynı çalışmada SRVT'nin 10 yıllık insidansı 0,4; RVDT'nin 10 yıllık insidansı 1,2 olarak saptanmıştır (8).

Bir halk sağlığı sorunu oluşturan RVT'de tedavi seçenekleri ve algoritmaları merkezden merkeze değişim göstermekle birlikte halen yeni ilaç arayışları devam etmektedir. Bu çalışmada, uygulamaya en son giren oftalmolojik ilaçlardan olan deksametazon implantın, RVT nedeniyle maküler ödem gelişmiş hastalardaki etkisi araştırılmıştır.

1. Anatomi ve Histoloji

Retina, nöronal, glial ve damarsal yapılardan oluşan, gözün arka 2/3'ünün içini kaplayan, histolojik olarak çok katlı bir dokudur. İçte duyuşal

(nörosensoryal) retina ve dışta retina pigment epiteli (RPE) olmak üzere iki ana bölümden oluşan, optik sinirden ora serrataya kadar uzanarak vitreus boşluğunu arkadan çevreleyen transparan bir yapıdır. 10 tabakalı bir yapısı olan retinanın katları içeriden dışarıya doğru şöyledir:

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

Retina topografik olarak üç bölümde incelenebilir:

- 1- Temporal damar arkının içi, arka kutup veya makula olarak adlandırılır ve dıştan içe perifovea, parafovea, fovea ve foveolayı barındırır.
- 2-Arka kutuptan ekvatora kadar olan bölümün adı midperiferdir.
- 3- Ekvator ile ora serrata arası ekstrem-periferdir.

Retina periferde gidildikçe, özellikle ora serratada 100 mikrona kadar incelik, arka kutup kenarında kalınlığı 230 mikrondur, ancak foveada yeniden incelik. Merkezi 400 mikronluk alanda retina kapillerleri bulunmaz (9, 10).

Makula, retinanın ortasında, temporal arklar arasında kalan, koyu renkli görünen, yaklaşık 5,5 mm çapındaki dairesel alandır. Diğer kısımlardaki retinadan farklı olarak daha fazla sayıda kon reseptör hücreler, ksantofil, lutein ve zeoksantin içerir (11, 12). Bu pigmentler filtre gibi davranıp görünebilir kısa dalga boyundaki ışığı absorbe ederek kromatik aberasyonu azaltır, aynı zamanda antioksidan etkisi ile de ultraviyole hasarına karşı koruyucu olur (11)

Makulanın merkezindeki 1,5 mm'lik çukurluğa fovea denir. Bu çukurluğun sebebi iç nükleer tabakada ikinci ve üçüncü nöronların dışa itilmesi ve foveada iç pleksiform, gangliyon hücre ve sinir lifi tabakasının

olmamasıdır. Santral 0.57 mm'lik alan sadece kon hücrelerinden oluşmaktadır (13, 14). Fovea, retinada kon hücrelerinin en fazla bulunduğu yerdir; sayıları milimetrekareye 199,000 ile 300,000 arasında değişmektedir (14, 15). Foveadan uzaklaştıkça tüm yönlerde bu sayı azalır.

Foveanın içinde 0,4-0,5 mm çapında damar içermeyen foveal avasküler zon vardır (16). Bu sayede ışık doğrudan fotoreseptörlere ulaşmış olur. Foveanın merkezindeki 0,35 mm'lik alana foveola denir.

2. Retinanın Dolaşımı

Retina uveal ve retinal olmak üzere iki damar sistemi tarafından beslenir. Uveal vasküler sistem iris, silyer cisim ve koroid tarafından oluşturulur. Optik diskte bu iki sistem birbiriyle anastomoz yapar. Normal insanlarda buradaki venöz anastomozların hemodinamik açıdan önemi pek yoktur, fakat santral retinal ven tıkanıklığı hastalarında bu bağlantılar önem kazanır ve genişlemiş optosilyer venleri oluşturup retinal venöz drenajın önemli bir kısmını sağlamış olurlar(17). Fotoreseptörler de dahil olmak üzere retinanın dış katları koroidden (posterior silyer arterlerden) beslenir, iç katları ise retinal sistemden (santral retinal arterden) beslenir. Her iki sistemin arterleri de oftalmik arterden kaynaklanır. Oftalmik arter %98 oranında internal karotis arterden, %2 oranında orta meningeal arterden çıkar (18). Oftalmik arterin tüm çapı yaklaşık 300 µ'dur (19). Santral retinal arterin lümeninin çapı yaklaşık 170 µ'dur (20). Santral retinal venin lümeninin çapı yaklaşık 200 µ'dur (21). Oftalmik arterden santral retinal arter ve posterior silyer arterler oluşur. Vücudun diğer kısımlarında olduğu gibi gözde de arterler ve venler birbirine yakın seyreder, aynı ya da benzer isimlerle adlandırılır; yani santral retinal arter ve santral retinal ven, optik sinirin içinde birlikte yol alır ve dallanmaları benzerdir. Optik sinir içinde santral retinal arter, santral retinal venin nazalinde yer almıştır.

3. RVT sınıflaması

Retina ven tıkanıkları üç gruba ayrılmıştır: retina ven dal tıkanıklığı (RVDT), santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) ve hemisantral retina ven tıkanıklığı (HSRVT). Üçünün de etkilediği retina alanları, patogenezi ve etyolojileri farklılık göstermektedir.

RVDT major temporal dallardan birinde, retinanın bir kadranının drenajını bozacak kadar ya da makuler dallardan birinde makulanın bir bölgesinin drenajını bozacak kadar farklılık gösteren bir tıkanıklık çeşididir. SRVT ise santral retinal vende oluşan bir tıkanıklıktır ve dört kadranın da drenajı bozulmuştur (22). Santral retinal vendeki tıkanıklık lamina kribrosada ya da daha arkada olabilmektedir (23, 24). Oklüzyon yerinin lamina kribrosaya yakın olduğu durumlarda, uzak olduğu durumlara göre daha ağır bir tablonun ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (24). Optik sinir başında şişliğin bulunmadığı SRVT olgularında tıkanıklığın lamina kribrosa seviyesinde, bulunduğu olgularda ise tıkanıklığın daha arkada olduğu ortaya atılmıştır (25). Üçüncü grup olan HSRVT'de, venin insanlar arasında gösterdiği çok sayıda malformasyon nedeni ile retinanın ya alt yarısındaki ya da üst yarısındaki dolaşım bozulmuştur (26). Normal popülasyondaki insanların gözlerinin %20'sinde üst ve alt gövde lamina kribrosanın arkasında birleşir (27). Bu gövdelerden biri tıkanırsa HSRVT oluşur (26, 27, 28). HSRVT'nin, SRVT'nin mi yoksa RVDT'nin mi varyasyonu olduğuna dair kesin bir fikir birliği yoktur (29). Bununla birlikte genel yaklaşım ve yayınların çoğundaki tutum (ör, SCORE çalışması) bu grubun RVDT olarak sınıflandırılmasından yanadır (30).

4. Patogenez

Aslında trombozis fizyolojik bir süreç olan hemostazın patolojik karşılığıdır. O yüzden retinal ven tıkanıklığının patogenezini iyi anlamak için hemostaz mekanizmalarını da iyi bilmek gerekmektedir.

Hemostaz, sağlam damarlar içinde kanı pıhtısız, sıvı durumda koruyan, damar zararı oluştuğunda ise zarar bölgesinde hızla hemostatik tıkaç oluşumunu sağlayan, bir dizi iyi programlanmış işlemi içermektedir. Hemostazın patolojik karşılığı "tromboz" dur; bu, zarar görmemiş damarlarda pıhtı oluşması (trombus) veya oldukça hafif bir zararın ardından damarların trombotik tıkanması olarak düşünülebilir.

Hem hemostaz hem de tromboz genel olarak üç elemana bağlıdır: damar duvarı, trombositler ve pıhtılaşma sistemi (31).

Bütün trombüslerin oluşması için bir anatomik ve iki fizyolojik ge barındıran Virchow triadının gerçekleşmesi gerekir (31):

1. Damar duvarında anormallik, endotel hasarı
2. Kan viskozitesi ve pıhtılaşmasındaki anormallik
3. Kan akımındaki anormallik

Virchow triadının ikinci komponenti olan pıhtılaşma eğiliminin artması, paradoksal olarak en az etkili faktördür, en etkili damar duvarındaki bozukluklardır (32).

Nedeni her ne olursa olsun, endotelin kaybı subendotelial kollajenin (ve diğer trombosit uyarıcıların) açığa çıkmasına, trombositlerin yapışmasına, doku faktörü serbestleşmesine yol açar. Fonksiyonu bozulan endotel daha fazla miktarlarda prokoagülan faktörler (rneğin trombositlere bağlanmak için adezyon molekülleri, doku faktörü, PAI, vb) ve daha az miktarlarda antikoagülan maddeler (rneğin trombomodülin, PGI₂, t-PA) serbestleştirebilir (31).

RVT etyolojisini açıklamak için genelde arter ve venin ortak kılıfı içinde, retinal venin arterdeki arteriosklerotik hipertrofiye bağlı olarak baskı altında kalmasından bahsedilir (33). Retinal vendeki bu kompresyona bağlı olarak Bernouilli prensibinden dolayı kan akım hızı artar, endotel üzerindeki stress artar, kan akımında türbülans oluşur, endotel hasar görür ve sekonder trombozis ortaya çıkar (34, 35, 36). Diabetik hastalardaki hiperglisemi de kan akımını artırarak ve hiperkoagülabilitate yaratarak aynı senaryoyu hazırlayabilir (37). RVDT'de muhtemelen de SRVT'de; damarın esnekliğini azaltıp metabolik değişikliklere karşı oluşan otoresglasyonu

bozan, damar duvarındaki sklerozis ve bazal membran kalınlaşması, yaşlanma, hipertansiyon ve diabet nedenli olabilir (37). RVDT olan hastalarda aortik esnekliğin bozulduğunun bulunması RVDT'nin arteryel duvar değişikliği ile ilişkisini desteklemiştir (38).

Metabolik bozukluklar arasında ven duvarına zarar verdiği en açık şekilde gösterilmiş olanı homosistein yolağının bozukluklarıdır. Hiperhomosisteineminin endotel hücrelerinde oksidatif stresi, endotel hücre büyümesine aracılık eden genlerin ekspresyonunu, inflamasyonu artırdığı düşünülmektedir. Tüm bu etkiler vazokonstriksiyon, vasküler intimal kalınlaşma, medial hiperplazi ve arteryel lümenin daralmasına neden olur (39).

RVDT için insanlar üzerinde patolojik incelemeler pek yoktur; ancak hayvan deneylerinde patolojik incelemeler yapılabilmektedir (40). İnsanda patolojik incelemeler kronik RVDT'li gözlerde yapılabilmektedir. Buna rağmen RVDT'nin patoanatomisinde ve patogenezinde arteriyovenöz çaprazlanma bölgelerindeki basının etkisi evrensel olarak kabul görmektedir. SRVT'nin patoanatomisi ve patogenezi için böyle kesin bir kanaat yoktur; çünkü damardaki tıkanıklık klinik olarak gözlemlenmemektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda yeni gelişmiş SRVT için yapılmış tek tük patolojik inceleme yapılmış. Bunlarda da RVDT'de olduğu gibi arteriyovenöz kılıf içinde vene olan basının etkisi gösterilmiştir; yani aynı senaryo SRVT için de düşünülmektedir (23). SRVT'li 29 gözde yapılan patolojik bir çalışmada vakaların çoğunda trombusun lamina kribrosa seviyesinde veya arkasında olduğu, az bir kısmında ise önünde olduğu gösterilmiş (23, 41). Non-iskemik SRVT'lerde oklüzyonun lamina kribrosanın daha arkasında olduğu ileri sürülmektedir (42). Lamina kribrosanın arkasındaki oklüzyonlarda, oklüzyon laminadan ne kadar uzak olursa kolleterallerin kanı drene etme olasılığı o kadar artar, bu durumda iskemik formdan uzaklaşmış olunur (43). Non-iskemik formdan iskemik forma dönüşme fenomeninin trombozisin posterioradan anteriora doğru progresyon göstermesiyle alakalı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (44, 45). Ne yazık ki bunu çürütecek histopatolojik incelemeler olmadığı gibi destekleyecek incelemeler de mevcut değil (46).

Aslında patoanatomik olarak SRVT ve HSRVT benzerdir ve RVDT'den ayrılırlar (47, 48, 49). Buna rağmen çalışmaların büyük kısmında HSRVT'nin RVDT ile aynı grupta değerlendirilmiştir (30).

Retina Ven Tıkanıklığının Sistemik ve Oküler Birliktelikleri

Sistemik ve göz ile ilgili nedenler olmak üzere iki başlık altında incelenebilecek çeşitli nedenler vardır (50, 51):

I-Sistemik nedenler:

- Hipertansiyon,
- Diabetes mellitus,
- Hiperlipidemi,
- Kardiyovasküler hastalıklar,
- Hematolojik nedenler,
- Koagülasyon bozuklukları
- Hiperhomosisteinemi
- Oral kontraseptif kullanımı,
- Hamilelik,
- İnflamatuvar nedenler.

II- Göz ile ilgili nedenler:

- Primer açık açılı glokom
- Hipermetropi,
- Kısa aksiyal uzunluk,
- Travma,
- Optik disk lezyonları.

7. Retina Ven Tıkanıklığında Makuler ödem

Makuler ödem artmış sıvı yüzünden makulanın şişmesi olarak tarif edilir (52, 53). Optik koherans tomografi (OKT) sayesinde yüksek bir sensitivite ile veya daha belirgin olursa oftalmoskopi ile tespit edilebilir (54).

OKT'de tespit edilebilen makuler ödemler oftalmoskopik bakıda farkedilmeyebilir, özellikle de 300 µ'dan daha ince makuler ödemler (54, 55). Ödem, floresein anjiografide (FA) geç sızıntı şeklinde görülebilir.

İki çeşit makuler ödem vardır: vazojenik makuler ödem ve sitotoksik makuler ödem (56, 57). Vazojenik makuler ödemde doku nekrotik değildir ama endotelial permeabilite arttığı için ekstrasellüler alana sıvı çıkışı olur. Sitotoksik makuler ödemde önce intrasellüler ödem ile birlikte doku nekrozu oluşur, arkasından hücre membranları haraplandıkça genişlemiş ve hipertonic olan ekstrasellüler alana sıvı çıkışı olur. Sitotoksik veya iskemik makuler ödem kendiliğinden kaybolabilir (54). Bu alanlar makuler kapiller non-perfüzyon alanları olarak kalır. Düzensiz foveal avasküler zon makuler iskemi ile yüksek kolerasyon gösterir (54).

7.1 Retinal Ven Dal Tıkanıklığında Makuler Ödem

RVDT gerçekleştiğinde intraoküler VEGF, interlökin 6, çözünebilir VEGF reseptör 2 (sVEGFR-2) ve çözünebilir intersellüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1) seviyeleri makuler ödemin ciddiyeti ile korele bir şekilde artar (58-61). Makuler ödemi olan RVDT'lerde serum VEGF seviyeleri anlamlı derece yüksektir (58). Makula ödemi olan RVDT'lerde vitreus VEGF seviyeleri iskeminin derecesine göre 1,000 pg/ml'den 15,6 pg/ml'ye kadar değişmektedir (58). VEGF, VEGFR-2'yi aktive eder, bu da sıkı bağlantılardaki okludinin ekspresyonunu azaltır, böylece kan-retina bariyeri bozulmuş olur (58, 62)

Bütün makuler ödemli RVDT'lerde medyatör molekül VEGF olmayabilir; çünkü bevacizumab ve ranibizumab gibi VEGF antikorlarıyla her vakada ödem gerilememekte (63, 64). Bu RVDT'ye makuler ödemde başka yollar olduğunu düşündürmektedir (58). Adaylar arasında ICAM-1 ve VEGFR-2 vardır (58).

Bir popülasyon çalışması olan Beaver Dam Eye Study çalışmasında foveayı içeren makula ödemi bulunma prevalansı %9,7 olarak bulunmuştur (6). Kliniklerden gelen vaka serilerinde ise makula ödemi

bulunma yüzdesi daha fazladır; çünkü görme keskinliğindeki (GK) düşüş hastanın doktora başvurmasını sağlamış olur. Büyük RVDT vaka serilerinde MÖ gelişme sıklığı %60 civarındadır, bunların da üçte ikisinde kronik tutulum gelişir (65-67). Makuler RVDT'de makula ödemi vakaların %84'ünde saptanmıştır (68). RVDT'de makuler ödem %30-40 oranında kendiliğinden iyileşir (28, 69). İskemik olmayan makuler ödemlerde kendiliğinden spontan rezolüsyon oranı yaklaşık %30'dur (70). İskemik tipte ise oran yaklaşık %100'dür (54).

Vitreusun durumu da RVDT'lerde makula ödemi sıklığını etkilemektedir (71). 53 hastalık bir RVDT serisinde 25 hastada total PVD saptandı, 28'inde saptanmadı (71). Makula ödemi gelişme sıklığı PVD saptanmayanlarda %59, saptananlarda %20'dir ($p<0,01$) (71).

Literatürün makuler ödemli RVDT'de GK sonuçlarına bakıldığında biraz da olsa tutarsızlıklar olduğu görülür (53, 79, 80). Yine de çoğunda makuler iskemi durumunda görme prognozunun iskemi olmayan duruma göre daha kötü olduğu bildirilir (65, 82).

Son zamanlara kadar RVDT ile alakalı makuler ödem için etkisi kanıtlanmış iki tedavi uygulanmaktaydı. Argon lazer fotokoagülasyon hastalığın doğal seyrinden daha iyi GK sonuçları sağlamaktadır (82). Tekrar eden ranibizumab enjeksiyonları grid lazerden daha iyi sonuçlar vermektedir (64).

7.2 Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Makuler Ödem

Bir popülasyon çalışması olan Beaver Dam Eye Study çalışmasında 15 yıllık takipte 18 tane SRVT vakası saptanmış, bunların 7'sinde (%39) makuler ödem tespit edilmiştir (6). Klinik tabanlı çalışmalarda makuler ödem görülme sıklığı çok daha fazladır. Bir seride 136 hastadan %96'sında saptanmış (83). Makuler ödem iskemik SRVT'de de, non-iskemik SRVT'de de sıktır (83).

Non-iskemik SRVT'de vitreusun durumu makuler iskemi gelişimini etkiler. Posterior vitreus dekolmanı olması makuler ödeme karşı

koruyucudur. Total posterior vitreus dekolmanı olan (n=44) ve olmayan (n=40) non-iskemik SRVT serisinde makuler ödem gelişme oranları sırasıyla %18 ve %63 olarak bulunmuştur ($p<0,01$) (83). İskemik SRVT'de ise böyle bir korelasyon yoktur, total posterior vitreus dekolmanı olsa dahi makuler ödem gelişmektedir (83).

SRVT ile ilişkili makuler ödem tedavi edilmediğinde büyük oranda kalıcı olur (78). Central Vein Occlusion Study çalışmasında 12 ay tedavi edilmeden takip edilen SRVT ilişkili makuler ödemli hastaların hiçbirinde spontan gerileme olmamıştır (84). Bir meta-analizde makuler ödemde spontan gerileme oranı %30 olarak bildirilmiştir (78).

Makuler ödem spontan gerilese bile, bu çok uzun sürebilmektedir. Bir çalışmada tedavi edilmemiş iskemik SRVT ile ilişkili makuler ödemin spontan rezolüsyon süresi 29 ay, tedavi edilmemiş non-iskemik SRVT ile ilişkili makuler ödemin spontan rezolüsyon süresi 23 ay olarak verilmiştir (42).

Genel olarak makuler ödem sonuç GK için olumsuz bir prognostik faktördür. Makuler ödemin spontan rezolüsyonu non-iskemik formda GK artışına katkıda bulunurken iskemik formda GK artışı ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (42).

8. Tedavi:

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

Son iki yıla kadar RVT'ye bağlı makuler ödemin tedavisinde kortikosteroidlerin ve anti-VEGF ilaçların intravitreal enjeksiyonu ve grid lazer fotokoagülasyon kullanılmaktaydı. Grid lazer fotokoagülasyonun etkisinin sınırlı kalması, mevcut intravitreal steroidlerin (triamsinolon, deksametazon) katarakt ve göz içi basıncı artışına yol açması, anti-

VEGF'lerin çok sık uygulanmak zorunda kalınması ve buna bağlı artan maliyetler yeni ilaç arayışlarına yol açmıştır. Biyoerozyona uğrayarak yavaş salınan 0,7 mg deksametazon olan Ozurdex (Allergan, Inc., Irvine, CA), Haziran 2009'da American Food and Drug Administration (FDA), Mayıs 2010'da European Medicines Agency (EMA)'dan onay alarak SRVT ve RVDT'ye bağlı makuler ödem tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. RVT'ye bağlı gelişen MÖ tedavisinde onay alan ilk uzun salınımlı ilaçtır (85).

Bu çalışmada yeni bir tedavi yöntemi olan deksametazon implantın intavitreal olarak tek doz uygulanmasının RVT'ye bağlı olan makula ödemi üzerine etkisi ve komplikasyonları irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina polikliniğine başvuran ve retina ven tıkanıklığına bağlı kistoid makula ödemi (KMÖ) saptanan ve bu nedenle Şubat 2013 ile Nisan 2014 tarihleri arasında intravitreal olarak 0,7 mg deksametazon implante edilmiş 53 hastanın 53 gözüne ait dosyalar geriye dönük olarak incelendi. Bu çalışma, 2014 tarih ve 2014-16/33 no'lu karar ile Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından uygun görülmüş ve tüm çalışma boyunca Helsinki Deklerasyonu Bildirgesi'ne sadık kalınmıştır.

Başlıca dışlama kriterleri; glokom varlığı, vitrektomi öyküsü, korneal opasite olması, makuler ödeme neden olabilecek başka hastalıkların eşlik etmesi (diabetik retinopati, inflamatuvar göz hastalığı), epiretinal membran varlığı, görmeyi olumsuz etkileyebilecek başka hastalıklar varlığı ve daha önceden retinal ven oklüzyonu için lazer fotokoagülasyon dışında herhangi bir tedavi yapılmış olması olarak belirlendi. Bütün hastalara enjeksiyondan önce floresein fundus anjiyografi çekildi ve retinal ven oklüzyonu varlığı ve tipi teyit edildi. Ayrıca fundus floresein anjiyografide belirgin makuler non-perfüzyonu olan ve 10 disk çapından fazla retinal iskemi alanı olan hastalar iskemik RVT olarak değerlendirildi ve çalışmaya dahil edilmedi.

Enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyondan sonra 1 hafta, 1. ay, 3. ay ve daha sonra her 3 ayda bir makula ödemi nüksedene kadar hastaların Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile en iyi görme keskinlikleri ve göz içi basınçları (GİB) ölçüldü, ön ve arka segment muayeneleri eksiksiz olarak yapıldı, time-domain optik koherens tomografi (OKT) (Carl Zeiss Meditec, Stratus OCT, Model 3000) ile vitreomakuler ara yüzey değerlendirildi ve santral makuler kalınlık (merkezi 3 mm'lik alan) ölçüldü ve kaydedildi. Bütün enjeksiyonlar ameliyathane ortamında steril şartlar altında yapıldı. Tüm hastalarda enjeksiyondan önce tropikamid %1, fenilefrin %2,5 ve siklopentolat %1 ile dilatasyon sağlandı. Proparakain HCl

%0.5 ile topikal anestezi sağlandıktan sonra %5 povidon iyodür oküler yüzeye uygulandı, %10 povidon iyodür ile cerrahi alan temizliği yapıldı ve steril drape örtüldü. Kapak ekartörü yerleştirildikten sonra %0.5 proparakain HCl ve sonrasında tekrar %5 povidon iyodür oküler yüzeye uygulandıktan sonra gözün üst temporal kadranından limbusun yaklaşık 3,5 mm gerisinden 0,7 mg deksametazon implant sklera içinde tünel oluşturularak kendi 22 gauge aplikatörü ile intravitreal olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra pamuk çubuk ile enjeksiyon yerine masaj yapıldı ve vitreus gelip gelmediği kontrol edildi, son olarak göz antibiyotikli pomad ile kapatıldı. Enjeksiyon sırasında, enjeksiyon sonrasında ve takip süresince gelişen komplikasyonlar kaydedildi. Görme keskinliğinde 1 sıra veya daha fazla düşüş veya SMK'da takip süresinde ölçülen en düşük değerden 150 µm veya daha fazla artış makula ödemi rekürrensi olarak değerlendirildi. Bu durumdaki hastalara tekrar aynı veya farklı bir ilaçla tedavi önerildi. Tekrar tedaviyi kabul eden hastalar bu çalışmanın takibinden çıkartıldı, enjeksiyonu kabul etmeyen hastalar ise izlenmeye devam edildi.

Hemisantral retinal ven tıkanıklığı olan 1 olgu GENEVA çalışmasına uygun olarak retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) grubuna dahil edildi (86).

İstatistiki analizden önce GK değerleri ondalık birimden logMAR birimine çevrildi. İstatiksel analizde Wilcoxon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 24'ü (%45) kadın, 29'u (%55) erkek idi. Ortalama yaş $60,8 \pm 9,4$ idi. Sağ göz tutulumu 24 olguda (%45), sol göz tutulumu 29 olguda (% 55) tutulumu mevcuttu. SRVT hastalarının 8'i (%62) erkek, 5'i (%38) kadın; RVDT hastalarının 21'i (%53) erkek, 19'u (%47) kadındı.

Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) 40 (%75) olguda, santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) 13 (%25) olguda söz konusu idi. RVDT olan 12 (%30) göze daha önce grid lazer fotokoagülasyon uygulanmıştı. Hiçbir SRVT olgusuna tedaviden önce lazer fotokoagülasyon uygulanmadı.

Hastalığın başlangıcı ile enjeksiyona kadar geçen medyan süre SRVT olgularında 28 (1-77) hafta, RVDT olgularında 30 (2-108) haftaydı. Hastalığın tedaviden önceki süresi ile enjeksiyonlardan önceki ve sonraki GK ve SMK değerleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

Tüm hastaların enjeksiyondan önceki ortalama logMAR cinsinden GK değeri $0,89 \pm 0,44$; ortalama SMK değeri 528 ± 183 μm ; semptomların başlaması ile enjeksiyona kadar geçen ortalama süre $37,5 \pm 31,3$ hafta olarak hesaplandı. İzlem süresi 1 ay ile 9 ay arasında değişmekteydi (ortalama 5,8 ay). Tablo 1'de hastaların özellikleri iki grup halinde karşılaştırmalı olarak verilmektedir.

Tablo-1: Hastaların demografik özellikleri ve enjeksiyondan önceki hastalık süresi, başlangıç görme ve santral maküler kalınlık değerleri.

	SRVT	RVDT
Hasta sayısı (%)	22 (35)	40 (65)
Cinsiyet (erkek/kadın)	8/5	21/19
Ortalama yaş±SS	62,6±11,2	60,1±8,8
Ortalama logMAR GK±SS	1,09±0,3	0,83±0,4
Ortalama SMK±SS	692±173 µm	474±154 µm
Enjeksiyona kadar olan medyan süre (hafta)	28 (1-77)	30 (2-108)
Enjeksiyona kadar olan ortalama süre (SS) (hafta)	36,4±29,1	37±32,3

SS=standart sapma,

LogMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution

Görme keskinliği

SRVT olan gözlerde (n=13) başlangıç ortalama GK 1,09±0,34 logMAR düzeyindeyken, enjeksiyon sonrası 1. hafta 0,83±0,53 logMAR (p=0,29); 1. ayda 0,78±0,5 logMAR (p=0,06); 3. ayda 0,88±0,48 logMAR (p=0,36); 6. ayda 1,0±0,51 logMAR (p=0,59) olarak ölçüldü (Tablo 2).

RVDT olan gözlerde (n=40) başlangıç ortalama GK 0,83±0,46 logMAR düzeyindeyken, enjeksiyon sonrası 1. hafta 0,56±0,36 logMAR (p<0,001); 1. ayda 0,42±0,32 logMAR (p<0,001); 3. ayda 0,49±0,37 logMAR (p<0,001); 6. ayda 0,59±0,3 logMAR (p<0,001); 9. ayda 0,87±0,52 logMAR (p=1) olarak ölçüldü.

Santral makula kalınlığı

SRVT olan gözlerde (n=13) başlangıç SMK 692±173µ düzeyindeyken deksametazon implantla tedaviden bir hafta sonra medyan SMK 402±118µ seviyesine inerek anlamlı bir iyileşme gösterdi (p=0,01); 1. ayda 288±92µ (p=0,01); 3. ayda 431±177µ (p=0,08); 6. ayda 541±211µ (p=0,63) olarak ölçüldü.

RVDT olan gözlerde (n=40) başlangıç SMK 474±154µ düzeyindeyken deksametazon implantla tedaviden bir hafta sonra medyan SMK 311±79µ seviyesine inerek anlamlı bir iyileşme gösterdi (p<0,001); 1. ayda 274±94µ (p<0,001); 3. ayda 313±137µ (p<0,001); 6. ayda 396±160µ (p=0,01); 9. ayda 395±98µ (p<0,18) olarak ölçüldü.

Göz İçi Basıncı

Tüm gözlerde (n=53) başlangıç GİB 13,4±3,08 mmHg, 1. Haftada 13,0±5,35 (p=0,909); 1.ayda 14,02±3,47 (p=0,142); 3. Ayda 14,58±3,04 (p=0,246); 6. Ayda 14,5±4,5 (p=0,325) mmHg olarak ölçüldü. Hiçbir control noktasında başlangıç değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmadı.

Tablo-2: Her iki gruba ait enjeksiyon öncesi ve sonrası görme keskinliği ve santral makuler kalınlık değerleri.

SRVT n=13			RVDT n=40		
		p değeri			p değeri
Başlangıç GK n=13	1,09±0,34		Başlangıç GK n=40	0,83±0,46	
1. hafta GK n=13	0,83±0,53	p=0,29	1. hafta GK n=40	0,56±0,36	p<0,001
1. ay GK n=13	0,78±0,5	p=0,06	1. ay GK n=40	0,42±0,32	p<0,001
3. ay GK n=12	0,88±0,48	p=0,36	3. ay GK n=40	0,49±0,37	p<0,001
6. ay GK n=7	1,0±0,51	p=0,59	6. ay GK n=33	0,59±0,3	p<0,001
			9. ay GK n=8	0,87±0,52	p=1
Başlangıç SMK n=13	692±173		Başlangıç SMK n=40	474±154	
1. hafta SMK n=13	402±118	p=0,01	1. hafta SMK n=40	311±79	p<0,001
1. ay SMK n=13	288±92	p=0,01	1. ay SMK n=40	274±94	p<0,001
3. ay SMK n=12	431±177	p=0,08	3. ay SMK n=40	313±137	p<0,001
6. ay SMK n=7	541±211	p=0,63	6. ay SMK n=33	396±160	p=0,01
			9. ay SMK n=8	395±98	p=0,26

SRVT: santral retinal ven tıkanıklığı

RVDT: retina ven dal tıkanıklığı

GK: görme keskinliği

SMK: santral makula kalınlığı

En sık kaydedilen intraoperatif komplikasyon olan subkonjonktival hemoraji olguların 22'sinde (%41) kaydedildi. Diğer bir intraoperatif komplikasyon olan vitreus inkarserasyonu olguların 13'ünde (%25) kaydedildi. Postoperatif takipte 15 gözde (%28) başlangıç değere göre 5 mmHg ve üzerinde, 7 gözde (%13) ise 10 mmHg ve üzerinde GİB artışı tespit edildi. Bunların 9 tanesinde (%17) GİB 22 mmHg ve üzerinde ölçüldü ve bu hastalara ikili topikal antiglokomatöz (%2 dorzolamid, %0,5 timolol maleat) tedavi ile GİB kontrolü sağlandı. Filtran glokom cerrahiye ihtiyaç duyan hasta olmadı. İzlem süresince cerrahi müdahale gerektirecek katarakt progresyonu gözlenmedi.

Hiçbir hastada endoftalmi, travmatik lens hasarı, vitreus hemorajisi veya retina dekolmanı gibi cerrahi müdahale gerektirecek komplikasyona rastlanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

RVT'nin en sık karşılaşılan komplikasyonu kistoid makula ödemi (KMÖ). Tedavisi zor olan bu durum ciddi morbiditeye ve yüksek tedavi maliyetine neden olmaktadır. SRVT ve RVDT ile ilişkili MÖ tedavisinde tarihi olarak sırasıyla lazer fotokoagülasyon (30), intravitreal triamsinolon asetat (30, 87), intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ajanı olan ranibizumab (64, 88) uygulanmıştır.

Lazer fotokoagülasyon, ven dal tıkanıklığında makula ödemi azaltmak ve iskeminin yol açtığı neovaskülarizasyonu önlemek amacıyla yapılmaktadır. Lazer fotokoagülasyon sonrası koroidden retinaya artan oksijen akımı retinal arteriollerinde vazokonstriksiyona neden olup ve buna bağlı azalmış hidrostatik basınç sonucunda sızıntının azaldığı ve vitreus VEGF seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (89,90). Yine 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 (91). Perfüze makula ödeminde lazer tedavisi az oranda görmeyi düzeltmektedir. Tedavi öncesi görmesi düşük olan olgularda iyi sonuçlar alınamamaktadır (80,82). Tekrar eden ranibizumab enjeksiyonları grid lazerden daha iyi sonuçlar vermektedir (65).

İntavitreal steroid ve anti-VEGF tedavileri ile makula ödemi tedavisinde anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağlanabilmişse de uygulama sıklığı veya komplikasyonlar yeni seçeneklerin gündeme gelmesine yol açmıştır. Bu olumsuzlukları taşımayan bir tedavi seçeneği olma iddiasında bir deksametazon implant olan Ozurdex, yavaş salınım ile uzun etki süresi ve triamsinolona göre daha düşük GİB artış ve katarakt oranları vadetmektedir.

RVT hastalarında intravitreal deksametazon implant tedavisi ile ilgili ilk çok merkezli ve prospektif çalışma olan GENEVA grup çalışmasında, RVDT hastalarında (n=1265) her iki deksametazon implant dozunda (0.35 ve 0.7 mg) da 15 harf ve üzeri görme artışı görülen hasta oranı yalancı enjeksiyon grubuna (n=426) göre 30 ile 90. günler arasında çok daha yüksek bulunmuştur (p<0.001). Deksametazon grubunda maksimum etki 60. günde görülmüştür. İzlem süresi olan 6 ay boyunca, 15 harf ve üzeri görme artışı görülen hastaların kümülatif oranı 0.7 mg deksametazon grubunda %41, 0.35 mg grubunda %40, yalancı enjeksiyon grubunda ise %23 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, altıncı ayın sonunda 15 harf ve üzeri görme artışı oranı 0.7 mg grubunda %22, yalancı enjeksiyon grubunda ise %18 olarak gerçekleşmiştir (p>0.05). Bu sonuçlar, deksametazon implantın maksimum görme üzerine etkisine 60. günde ulaştığı, takiben etkide azalma olduğu ve 180. günde de etkisinin yalancı enjeksiyonda pek farklı olmadığını göstermektedir. Benzer bir etki seyri santral makula kalınlığında da görülmüştür. Alt tanı grupları ayrı ayrı incelendiğinde ise, RVDT olgularına başlangıca göre ortalama 10 harflik bir artış olduğu ve bu artışın 180. güne kadar korunduğu, SRVT grubunda ise ilk 2 ayda görülen 6-8 harflik artışın 180. günde başlangıç seviyesine geri döndüğü görülmüştür. Bu farklılığı hastalıkların kendi seyri ile açıklamak mümkündür: GENEVA çalışmasında yalancı enjeksiyon yapılan grubun 180 günlük seyrine bakıldığında, RVDT hastalarında başlangıç değerlere göre 1 sıra ve üzeri görme artışı gözlenirken, SRVT hastalarında ise tedrici görme azalması dikkat çekmiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda RVDT grubunda enjeksiyon sonrası daha birinci haftada istatistiksel anlamlı görme artışı elde edildi. Maksimum ortalama görme değerine 1.ayda ulaşılırken, 3. ve 6. aylarda ortalama görme keskinliği azalma eğiliminde olmakla birlikte başlangıca göre hala anlamlı olarak daha yüksekti. Dokuzuncu ayda ise görme başlangıç seviyesine dönmüştü. SRVT grubunda ise görme ancak 1. ayda anlamlılığa yakın düzeyde (p=0.06) artış gösterdi, takiben 3. ayda azalma eğilimine girdi ve 6. ayda başlangıç seviyesine geri döndü. Santral makula kalınlığındaki değişime baktığımızda ise, RVDT hastalarına

görmedeki artışa paralel bir SMK incelmesi izlendi. SRVT grubunda ise daha 1. haftada anlamlı bir SMK incelmesi ($p=0.01$) görülürken, görmedeki artışın ise daha geç olarak 1. ayda gerçekleştiği tespit edildi. Bu bulgu, SRVT grubunda fonksiyonel iyileşmenin daha geç olduğunu göstermektedir. Takip süresi boyunca kümülatif olarak RVDT grubunda 18 olguda (%45), SRVT grubunda ise 7 olguda (%54) 3 sıra ve üzeri görme artışı saptandı. Benzer şekilde, SOLO çalışmasında da SRVT grubunda daha fazla hastada sıra olarak görmede artış saptanmıştır (92). Yazarlar bu sonucun, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, SRVT grubunda başlangıç parametrelerin daha kötü olması ile ilişkili olabileceğini iddia etmişlerdir. Tedaviye cevaptaki farklılığın RVDT ve SRVT hastalarındaki etkilenen alanın büyüklüğüne ve dolayısıyla salgılanan VEGF miktarı ile ilgili olabileceği iddia edilmiştir (92).

GENEVA ve SOLO çalışmalarında deksametazon implant enjeksiyonu sonrasında maksimum etkisinin 2. ayda ortaya çıktığını ve bundan sonra etkisinin yavaş yavaş azalarak yaklaşık 6 ay devam ettiği gösterilmiştir (87, 92). Diğer bazı vaka serilerinde ise maksimum etkinin 1. ayda ortaya çıktığı iddia edilmiştir (93-95). Bizim çalışmamızda olgular enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve daha sonra da 3 ay aralıklarla takip edilmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarından 1. ve 2. ay etki karşılaştırması yapmak mümkün değildir. Örneğin RVDT grubunda, 1.haftada, 1.ayda, 3.ayda ve 6. ayda sırasıyla 8, 16, 13 ve 6 olguda 3 sıra ve üzeri görme artışı tespit edildi. En iyi ortalama anatomik ve fonksiyonel sonuçların 1. ayda elde edilmesi ve bu değerlerin çok az bir kayıpla 3. ayda da korunması, maksimum etkinin 2. ayda ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, deksametazon implantın etkisinin 6 ay sürdüğünü iddia etmek güçtür. Çalışmamızda RVDT grubunda ortalama görme değerleri 6. ayda da başlangıca göre anlamlı olarak iyi kalmaya devam ederken, SMK 3. ayda bile $300\mu\text{m}$ 'nin üzerine saptandı ve tedricen arttı. SRVT grubunda ise hem anatomik, hem de fonksiyonel değerler 3. ayda belirgin olarak kötüleşmeye başladı. SRVT grubunda 1.haftada, 1.ayda, 3.ayda ve 6. ayda sırasıyla 5, 4, 3 ve 0 olguda 3 sıra ve üzeri

görme artışı tespit edildi. GENEVA çalışmasında da SRVT grubunda tekrar tedavi ihtiyacı RVDT grubuna göre daha erken ortaya çıkmıştır (86). Bütün bu bulgular, RVDT olgularında 3.aydan itibaren fonksiyonel ve anatomik kötüleşme beklenebileceği, SRVT olgularında ise erken tekrar tedavi açısından daha yakından takip edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

RVT'ye bağlı KMÖ tedavisinde başka ilaçların etkilerini gösteren bir dizi çalışma vardır: SCORE çalışma grubu triamsinolon asetonidin MÖ tedavisindeki etkilerini gösteren ilk randomize ve çok merkezli çalışmadır. Bu çalışmada iskemik olmayan SRVT hastaları 1 mg TA ile tedavi edilen, 4 mg TA ile tedavi edilen ve tedavisiz izlenenler olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Birinci yılın sonunda her iki TA grubunda 3 sıra veya daha fazla artış oranı sadece izlenen gruba göre 5 kat daha fazlaydı ($p<0,0001$). Aynı çalışmada intravitreal TA ve makuler grid lazer yapılan RVDT hasta grupları arasında 1 yıl sonra fark bulunamamıştır (30).

İlk olarak 1994 yılında proliferatif diyabetik retinopatili insan gözlerinde aköz ve vitreus VEGF seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (96). VEGF kan- retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliği arttırarak retina ödemine, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyon oluşumuna yol açmaktadır (97, 98). Bu bilgilere dayanarak VEGF inhibisyonu yapan ilaçlar RVT tedavisinde kullanılmaktadır. CRUISE ve BRAVO çalışmalarında her ay 0,5 mg ranibizumab yapılan hastaların ve yalancı enjeksiyon yapılmış hastaların 6 ay sonunda GK ve SMK'ları karşılaştırıldığında, ranibizumab yapılan grupta kontrol grubuna göre çok daha iyi fonksiyonel ve anatomik sonuçlar elde edilmiştir (64, 88). CRUISE çalışmasında 6. ayda, 0,5 mg ranibizumab yapılan gözlerde ortalama 14.9 harflik iyileşme sağlanırken, yalancı enjeksiyon yapılan gözlerde bu artış 0.8 harf seviyesinde kalmıştır (88). Bundan sonraki 6 ay boyunca gerektiğinde tekrar enjeksiyonlar yapılarak hastalar 12. ayın sonunda değerlendirildiğinde bu artışların korunduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında intravitreal enjeksiyonların RVT tedavisinde daha önceleri uygulanan cerrahi tedavilere göre daha üstün

olduğu görülmektedir (99). Bununla birlikte, uzun dönem sonuçlar hala beklenmektedir. Ayrıca yukarda bahsedilen çalışmalarda enjeksiyon ncesi M süresi 3 aydan daha kısa olan hastaları bulunma oranının birbirinden farklı olması (SCORE RVDT alışmasında >%50; BRAVO alışmasında %51,5-53,8; CRUISE alışmasında %51,5-61,5; GENEVA çalışmasında %15,3-18,1) bu çalışmaların birebir kıyaslanmasını zorlaştırmaktadır. Bunun nedeni kısa süreli M olan hastalarda spontan iyileşmenin olabilmesidir. Deksametazon implant ile ranibizumabın etkisini eşit şartlarda kıyaslayan ve hlihazırda devam eden alışmalar (Allergan tarafından yapılan COMO alışması ve Novartis tarafından yapılan COMRADE alışması halen sürmektedir) bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır.

Intravitreal enjeksiyon sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar mekanik etkiye veya ilaca bağlı olabilir. Mekanik komplikasyonlar enjeksiyon iğnesinin yaptığı konjonktival kanama, vitreus inkarserasyonu, lens hasar, vitreus hemorajisi veya retina dekolmanı olabilir. Bugüne kadar intravitreal enjeksiyon olarak uygulanan steroid veya anti-VEGF ilaçlar 27-30 gauge kalınlığında iğne ile yapılmışlardır. Deksametazon implant ise 22 gauge kalınlığındadır. Bu nedenle dünyada ilk uygulamalarda mekanik komplikasyon beklentisi fazla olmuştur. Serimizde en sık gördüğümüz intraoperatif komplikasyon bütün olgularda kendiliğinden sekelsiz iyileşen konjonktival hemorajidir. İkinci sıklıktaki intraoperatif komplikasyon ise, enjeksiyon tekniğinin öğrenilmesi ile sıklığı azalan enjeksiyon yerine vitreus inkarserasyonudur. Enjeksiyondan hemen sonra giriş yerine bastırılan steril pamuk çubuğun ucunda saydam bir sümüksü uzama ile kendini belli eden bu durum, enjeksiyon yerine yapılan masaj ile engellenebilmekte ve herhangi bir olumsuz etkisi olmamaktadır.

Intravitreal steroidlerin en önemli ilaca bağlı komplikasyonları göz içi basıncı artışı ve katarakt gelişimidir. GENEVA çalışmasında (86) saptanan katarakt ve göz içi basıncı artışı ve sıklığı Standard Care Versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) alışmasında belirtilen oranlardan daha azdır (20). SCORE çalışmasında ilk 4 mg'lık triamsinolon

enjeksiyonu sonrası birinci yılda katarakt ameliyatı olmak zorunda kalan SRVT hastalarının oranı %5,3; RVDT hastalarının oranı ise %3,6 olarak bulunmuştur. GENEVA çalışmasında ise retinal ven tıkanıklığı (RVT) nedeni ile iki kez DEX 0,7 mg enjekte edilmiş hastaların on ikinci ay sonunda sadece %1,3 oranında katarakt cerrahisi gerekli olmuştur. On ikinci ayda saptanan katarakt ilerlemesi iki kez enjeksiyon yapılanlarda bir kez yapılanlara göre daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeni iki implantın kümülatif etkisi veya ilk implantın katarakt oluşturma etkisinin yavaş olması da olabilir (96). Çalışmamızda cerrahi müdahale gerektirecek katarakt progresyonu görülmemiştir. Bunun nedeni sadece tek deksametazon implant enjeksiyon uygulanmış olması ve/veya izlem süresinin kısalığı olabilir.

SCORE çalışmasında on ikinci ay vizitinde 4 mg triamsinolon enjeksiyonu yapılan gözlerin %8,9'unda göz içi basıncı başlangıç değerden 10 mmHg veya daha fazla yüksek iken %3,5'unda 35 mmHg'nin üzerinde bulunmuştur. GENEVA çalışmasında ise iki kez DEX 0,7 mg enjekte edilmiş hastaların tümünde bu oran sadece %0,9 olarak bulunmuştur, 35 mmHG'nin üstünde göz içi basıncına ise rastlanmamıştır (30, 86). GENEVA çalışmasında izlem boyunca 10 mmHg ve üzeri GİB artışı görülen hasta oranı birinci ve ikinci enjeksiyonlarda sonra sırasıyla %12.6 ve 15.4 olarak saptanırken (86), bu oran SCORE çalışmasında birinci 4 mg triamsinolon enjeksiyonundan sonra %32 olarak bildirilmiştir (30). Çalışmamızda 7 gözde (%13) (4 gözde 1.ayda, 3 gözde 3.ayda) takip süresince GİB 10 mmHg ve üzerinde artış gösterdi. Ortalama GİB değişimlerine bakıldığında, başlangıca göre enjeksiyon sonrası 1. ve 3. aylarda diğer kontrol noktalarında göre daha yüksek değerler ölçülmüş olmakla birlikte, hiçbir kontrol noktasında istatistiksel anlamlı artış saptanmadı. GENEVA ve SOLO çalışmalarında maksimum GİB artışlarının 2. ayda olduğu bildirilmiştir (86, 92). Çalışmamızda olgular 2. ayda görülmediği için, bazı olgulardaki muhtemel GİB artışları tespit edilememiş olabilir.

Çalışmamız retrospektif olduğundan, ayrıntılı bir takip ve sorgulama ile ortaya çıkartılabilecek ve literatürde bildirilen korneal epitel defekti, implantın ön kamaraya migrasyonu (afak veya psödofak hastalarda), konjonktivit, görmede azalma, vitreusta floater, kuru göz, vitreus dekolmanı veya opasitesi, retinal anevrizma, yabancı cisim hissi, keratit, ön kamarada enflamasyon ve ptozis gibi diğer daha az rastlanan oküler komplikasyonlar değerlendirilmemiştir. GENEVA çalışmasında kontrol grubu ile benzer non-oküler sistemik komplikasyonlar bildirilirken (86), güvenilirlikten çok etkinliğe odaklanan bir çalışma olan SOLO çalışmasında ise hiçbir major oküler ve sistemik komplikasyona (tromboembolik olaylar, sistemik hipertansiyon, myokard enfarktüsü) rastlanmadığı bildirilmiştir (92). Çalışmamızda hiçbir olguda sistemik komplikasyon kaydedilmemiştir.

Çalışmamızın temel zayıf noktaları olgu sayısının azlığı, retrospektif oluşu ve tekrar eden enjeksiyonların etkilerini barındırmamasıdır. Ayrıca hastaların her ay gibi düzenli kontroller yerine kliniğimizin uygulaması olan 1., 3. ve 6. aylarda kontrol muayenelerinin yapılmış olması tedavinin seyrini ve komplikasyonların zamanında yakalanması açısından yetersizliğe neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları intravitreal deksametazon implant tedavisinin retinal ven oklüzyonuna bağlı makula ödeminde anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağladığını göstermektedir. Maksimum etki enjeksiyondan sonra 1 ile 3 aylık dönemde ortaya çıkmakta, takiben etki azalmaktadır. Bu nedenle 3.ay kontrolünden sonra hastaların MÖ rekürrensi ve tekrar tedavi açısından daha sık takip edilmesi uygun olabilir. Retinal ven dal tıkanıklığı olan hastalara göre, SRVT olgularında olumlu etki daha sınırlı olmakta ve daha kısa sürmektedir. Enjeksiyon sonrası dönemde en sık karşılaşılan ciddi komplikasyon sınırlı ve topikal anti-glokomatöz tedaviye iyi cevap veren GİB artışıdır. Göz içi basınç artışlarını zamanda tespit edebilmek için ilk 3 boyunca hastanın her ay muayene edilmesi daha uygun bir yaklaşım olarak gözükmektedir. Enjeksiyon sonrası ilk 6 aylık dönemde aşikar katarakt progresyonu izlenmemektedir. RVT olgularında

intravitreal deksametazon implant tedavisinin güncel tedaviler arasındaki yerini, avantaj ve dezavantajlarını belirlemek için daha uzun dönem takipli ve geniş serilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Hansen LL. Central Retinal Vein Occlusion (section 21.2). Retinal Vascular Disease. Joussen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ (eds). Germany: Springer; 2007; 443-66
2. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica* 1988;197(2):69-74.
3. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(1):182-191.
4. Rogers S, McIntosh RL, Journ BGD, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY, International Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117:313–9.
5. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1243–7.
6. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98: 133–43.
7. Liu W, Xu L. Vein occlusions in Chinese subjects. *Ophthalmology*. 2007;114:1795–6.
8. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Tenyear incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:726–32.
9. Yanoff M, Duker Js. *Ophthalmolgy*. Mosby International Ltd. London 1999; 17.1-8
10. Ovalı T. Retina Dekolmanı. Nobel Kitabevi, Ankara 2001; 5-10
11. Rapp LM, Maple SS, Choi JH. Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1200.
12. Park SS, Sigelman J, Gragoudas ES. The anatomy and cell biology of the retina. In Tasman W, Jaeger EA, editors: *Duane's foundations of clinical ophthalmology*, vol 1, Philadelphia, 1994, Lippincott.
13. Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları No:10 Tıbbi Retina. İstanbul 2009. s 1-6
14. Ahnelt PK. The photoreceptor mosaic. *Eye* 1998;12:531.
15. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE. Human photoreceptor topography, *J Comp Neurol* 1990;292:497.

16. Yamada E. Some structural features of the fovea centralis in the human retina. *Arch Ophthalmol* 1969;82:151.
17. Hayreh SS. Occlusion of the central retinal vessels. *Br J Ophthalmol*. 1965;49:626–45.
18. Singh S, Dass R. The central artery of the retina I. Origin and course. *Br J Ophthalmol*. 1960;44:193–212.
19. Williamson TH, Lowe GD, Baxter GM. Influence of age, systemic blood pressure, smoking, and blood viscosity on orbital blood velocities. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:17–22.
20. Dorner GT, Polska E, Garhofer G, et al. Calculation of the diameter of the central retinal artery from noninvasive measurements in humans. *Curr Eye Res*. 2002;25:341–5.
21. Sigelman J, Ozanics V. Retina. In: Duane TD, Jaeger EA, editors. *Biomedical foundations of ophthalmology*. Philadelphia: Harper & Row Publishers; 1983;chap. 19
22. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Survey of Ophthalmology* 2011;56:281–299
23. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, et al. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:371—422
24. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2005; 24(4):493—519
25. Beaumont P, Kang HK. Clinical characteristics of retinal venous occlusions occurring at different sites. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(5):572—80
26. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion: pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(9):1600—9
27. Chopdar A. Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(1):85—7
28. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994; 117(4):429—41
29. Sanborn GE, Magargal LE. Characteristics of the hemispheric retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1984; 91(12):1616—26

30. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(9):1115—28
31. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Temel Patoloji.* 7. Edisyon İstanbul:Nobel Kitabevi; 2003. 79-102
32. Vine AK, Samama MM. The role of abnormalities in the anticoagulant and fibrinolytic systems in retinal vascular occlusions. *Surv Ophthalmol.* 1993;37: 283–92.
33. Rabinowicz IM, Litman S, Michaelson IC. Branch venous thrombosis a pathological report. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1969;88:191–210.
34. Kumar B, Yu DY, Morgan WH, et al. The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1998;105:424–7.
35. Christoffersen NLB, Larson M. Pathophysiology and hemodynamics of BRVO. *Ophthalmology.* 1999;106:2054–62.
36. Bowers D, Finkelstein D, Wolff S, Green W. Branch retinal vein occlusion: a clinicopathologic case report. *Retina.* 1987;7:252–9.
37. Stewart RMK, Clearkin LG. Insulin resistance and autoregulatory dysfunction in glaucoma and retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:394–6.
38. Kaderli AA, Kaderli B, Gullulu S, Avci R. Impaired aortic stiffness and pulse wave velocity in patients with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:369–74.
39. Gopinath B, Wang JJ, Flood VM, et al. The associations between blood levels of homocysteine, folate, vitamin B12, and retinal vascular caliber. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:902–9.
40. Hockley DJ, Tripathi RC, Ashton N. Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. III. Histopathological and electron microscopical studies. *Br J Ophthalmol.* 1979;63:393–411.
41. Hayreh SS. Radial optic neurotomy for nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:1572–3.

42. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118:119–33.
43. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*. 1994;42:109–32.
44. Hayreh SS, van Heuyen WAJ, Hayreh MS. Experimental retinal vascular occlusion I. Pathogenesis of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:311–23.
45. Minturn J, Brown GC. Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology*. 1986;93:1158–62.
46. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:858–63
47. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:61–77.
48. Incorvaia C, Parmeggiani F, Costagliola C, et al. The heterozygous 20210 G/A genotype prevalence in patients affected by central and branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:251–6.
49. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:180–96.
50. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch and central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1989;21:153-157.
51. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors of branch retinal vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993;116:286.
52. Bellhorn RW. Analysis of animal models of macular edema. *Surv Ophthalmol*. 1984;28:520–4.
53. Finkelstein D. Ischemic macular edema recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1427–34.
54. Browning DJ, McOwen MD, Bowen Jr RM, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111:712–5.

55. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema; contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:330–5.
56. Browning DJ, Rotberg MH. The relationship of diabetic retinopathy and glaucoma. In: Browning DJ, editor. *Diabetic retinopathy: evidence based management.* New York: Springer; 2010. p. 141–202.
57. Phillips BE, Antonetti DA. Blood-retinal barrier, retinal vascular leakage and macular edema. In: Jousseaume A, editor. *Retinal vascular disease.* Berlin: Springer; 2007. p. 139–53.
58. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:669–77.
59. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:256–61.
60. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, Hirayama T, Tamura H, Yamashita H, Minamoto A, Mishima HK. Aqueous humor levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eye.* 2008;22:42–8.
61. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, Mishima HK. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:309–15.
62. Spoerri PE, Afzal A, Calzi SL, Shaw LC, Cai J, Pan H, Boulton M, Grant MB. Effects of VEGFR-1, VEGFR-2, and IGF-1R hammerhead ribozymes on glucose-mediated tight junction expression in cultured human retinal endothelial cells. *Mol Vis.* 2006;12: 32–42.
63. Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248:155–9.
64. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG, BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion. Six month

- primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1102–12.
65. Greer DV, Constable IJ, Cooper RL. Macular oedema and retinal branch vein occlusion. *Aust J Ophthalmol*. 1980;8:207–9.
 66. Gutman FA, Zegarra H. The natural course of temporal retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1974;78:178–92.
 67. Hayreh SS. So-called “central retinal vein occlusion” II: venous stasis retinopathy. *Ophthalmologica*. 1976; 172:14–37.
 68. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, Annesley WH. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology*. 1980;87:91–7.
 69. Erdol H, Akyol N. Arterial crimping in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Acta Ophthalmol*. 2000;78:456–9.
 70. Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:162–7.
 71. Avunduk AM, Cetinkaya K, Kapicioglu Z, Kaya C. The effect of posterior vitreous detachment on the prognosis of branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:441–2.
 72. Bhagat N, von Hagen S, Zarbin MA. Perimetric sensitivity and retinal thickness in eyes with macular edema resulting from branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:428–9.
 73. Imasawa M, Iijima H, Morimoto T. Perimetric sensitivity and retinal thickness in eyes with macular edema resulting from branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:55–60.
 74. Ohashi H, Oh H, Nishiwaki H, Nonaka A, Takagi H. Delayed absorption of macular edema accompanying serous retinal detachment after grid laser treatment in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2004;111:2050–6.
 75. Suzuma K, Kita M, Yamana T, Ozaki S, Takagi H, Kiryu J, Ogura Y. Quantitative assessment of macular edema with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:409–16.
 76. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Bressler NM, Bressler S, Danis RP, Davis MD, Ferris FL, Huang SS, Kaiser PK, Kollman C, Sadda S, Scott IU, Qin H, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Study Group. Optical coherence tomography measurements and

analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115:1366–71.

77. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, Bressler NM, Danis RP, Kinyoun JL, Nguyen QD, Bhavsar AR, Gottlieb J, Pieramici DJ, Rauser ME, Apte RS, Lim JI, Miskala PH. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:525–36.
78. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117:1113–23.
79. Clemett R, Kohner EM, Hamilton AM. The visual prognosis in retinal branch vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1973;93:523–35.
80. Shilling JS, Jones CA. Retinal branch vein occlusion. A study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular edema. *Br J Ophthalmol*. 1984;68:196–8.
81. Chung EJ, Hong YT, Lee SC, Kwon OW, Koh HJ. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1241–7.
82. 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.
83. Hikichi T, Konno S, Trempe CL. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina*. 1995;15:29–33.
84. The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion, the central vein occlusion study group M report. *Ophthalmology*. 1995;102: 1425–33.
85. Bertelmann T, Kičová N, Messerschmidt- Roth A, Irle S. The vitreomacular interface in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2011;89:327–331.
86. Haller J, Bandello F, Belfort R Jr, et al, OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone

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

87. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101–14.
88. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al, CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124 –33.
89. Maár N, Luksch A, Graebe A, Ergun E, Wimpissinger B, Tittl M, et al. Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:987-991.
90. Lip PL, Belgore F, Blann AD, Hope-Ross MW, Gibson JM, Lip GY. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2115-2119.
91. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, Miyagi M, Youngman E, Mori K, 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.
92. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up – The SOLO study *Acta Ophthalmol*. 2013;91:340–347
93. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Triolo G, Cascavilla ML, Cavallero E, Del Turco C, Casalino G, Bandello F: Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. *Retina* 2014;34:330–341.
94. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, Lightman S, Lindfield D, Liolios V, Menezo V, Shao E, Taylor SR: Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1040–1044.
95. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, Barak A, Loewenstein A: Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye* 2013;27:65–71.

96. Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, 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.
97. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:2155-2162.
98. Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, Feder J, Dvorak HF. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res*. 1990;50:1774-1778.
99. Callizo J, Kroll P, Mennel S et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: long-term retinal perfusion outcome. *Ophthalmologica* 2009;223:313–319.

TEŞEKKÜR

BaŐta danışman hocam Sayın Prof. Dr. Berkant Kaderli olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Hikmet Özçetin, Prof. Dr. Öner GeliŐken, Prof. Dr. Ahmet T. Özmen, Prof. Dr. A. Ali Yücel, Prof. Dr. Remzi Avcı, Prof. Dr. Bülent Yazıcı, Prof. Dr. Mehmet Baykara, Doç.Dr. Özgür Yalçınbayır, Yard. Doç. Dr. Meral Yıldız, Uzm. Dr. Berna Akova Budak ve Uzm. Dr. Sertaç Argun Kıvanç'a saygı ve minnetlerimi sunarım. Beni her zaman destekleyen anne ve babama, Dr. Nihal Yılmaz'a, birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemŐire ve personeline teŐekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Mustafakemalpaşa'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi sırasıyla Mustafakemalpaşa Atatürk İlkokulu, Mustafakemalpaşa Sedat Karan Anadolu Lisesi ve Bursa Ali Osman Fen Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum ve 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde uzmanlık eğitimime başladım.