TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RETİNA VEN TIKANIKLIKLARINDA İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANTASYONUN UZUN DÖNEM SONUÇLARI

Dr. Serdar BİLİCİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Figen ŞERMET

ANKARA
2016

KABUL ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Serdar Bilici	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	: Göz Hastalıkları ABD	12 / 01 / 2016
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Figen Şermet	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Retina Ven Tıkanıklıklarında İntravitreal Deksametazon İmplantasyonunun Uzun Dönem Sonuçları			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Figen ŞERMET
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Emin ÖZMERT
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Sibel KADAYIFÇILAR
Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım, klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ayrıca tezimin hazırlanma aşamasında desteğini ve ilgisini her zaman hissettiğim saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Figen Şermet'e;

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım, klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Teksin Eryılmaz, Prof. Dr. Ayfer Kanpolat, Prof. Dr. Kudret Dürük, Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Huban Atilla, Prof. Dr. Kaan Gündüz, Prof. Dr. Oya Tekeli, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Banu Hoşal, Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ ve Yrd. Doç. Dr. Sibel Demirel'e;

Dört yıl boyunca, yaşadığım uyumlu ve sıcak çalışma ortamını sağlayan çok sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, sekreter ve personeline;

Beni her koşulda destekleyen ve sevgilerini hep hissettiğim değerli aileme;

İyi ve kötü günümde her şeyimi paylaştığım, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, her zaman yanımda olan ve daima da olacağını bildiğim hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Meliha Esra Bilici' ye;

Son olarak bakışıyla, gülüşüyle, sesiyle, kısacası varlığıyla yaşam enerjim olan biricik kızım Defne'me;

Teşekkürlerimi Sunarım…

Dr. Serdar BİLİCİ

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY		i
ÖNSÖZ		ii
İÇİNDEKİLER		iii
KISALTMALAR		v
ŞEKİLLER		vi
TABLOLAR		vii
GRAFİKLER		viii
1.	GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER	4
2.1.	Retina	4
2.1.1	Retina Anatomisi	4
2.1.2.	Makula Anatomisi	6
2.1.3.	Retina Pigment Epiteli	9
2.1.4.	Retinanın Vasküler Anatomisi ve Retinal Kan Akımı	9
2.2.	Vitreus Anatomisi	12
2.3.	Makula Ödemi	13
2.3.1.	Ekstrasellüler ödem	13
2.3.2.	İntrasellüler ödem	14
2.4.	Retina Ven Tıkanıklığı	15
2.4.1.	Retina Ven Tıkanıklığı Sınıflaması	15
2.4.2.	Retina Ven Tıkanıklığı Epidemiyolojisi	16
2.4.3.	Retina Ven Tıkanıklığı Etyolojisi	17
2.4.4.	Retina Ven Tıkanıklığı Risk Faktörleri	19
2.4.5.	Patofizyoloji	24
2.4.6.	Tıkanıklık Yeri	25
2.4.7.	Retina Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular ve Tanı	26
2.4.8.	Tedavi	32
2.4.9.	Prognoz	43
2.5.	İntravitreal Deksametazon İmplantın Önemli Komplikasyonları	45
2.5.1.	Travmatik Katarakt ve Katarakt Progresyonu	45

2.5.2. ArkaVitreus Dekolmanı ve Retina Dekolmanı 46
2.5.3. Vitreusta Uçuşan Cisimler ve Vitreus Hemorajisi 47
2.5.4. Endoftalmi 47
2.5.5. Göz İçi Basıncı Artışı ve Glokom 47
3. GEREÇ ve YÖNTEM 49
3.1. Enjeksiyon Tekniği 50
3.2. İstatistiksel Analiz 50
4. BULGULAR 52
5. TARTIŞMA 69
6. SONUÇLAR 80
7. ÖZET 81
8. SUMMARY 82
9. KAYNAKLAR 83

KISALTMALAR

BRAVO	Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety
CRUISE	Treatment of Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
FFA	Fundus floresein anjiografi
FAZ	Foveal avasküler zon
FDA	Food and Drug Administration
GENEVA	Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion with Macular Edema
GİB	Göz içi basıncı
HRVT	Hemisantral retinal ven tıkanıklığı
İVTA	İntravitreal triamsinolon asetonid
OKT	Optik koherens tomografi
RPE	Retina pigment epiteli
RVDT	Retina ven dal tıkanıklığı
RVT	Retina ven tıkanıklığı
SCORE	Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion
SMK	Santral makula kalınlığı
SRVT	Santral retinal ven tıkanıklığı
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Retinanın histolojik kesiti	5
Şekil 2.	Makula topografisi	6
Şekil 3.	Makulanın histolojik kesiti	8
Şekil 4.	Makula topografisinin histolojik izdüşümü	9
Şekil 5.	Optik sinir başı seviyesinden geçen kesitte retinal vasküler anatomi	10
Şekil 6.	İskemik tip SRVT' de uzun dönemde neovasküler komplikasyonların gelişimi	27
Şekil 7.	Bir SRVT olgusunda FFA görünümü	30
Şekil 8.	Bir RVDT olgusunda FFA görünümü	31
Şekil 9.	RVT' ye bağlı makula ödeminin OKT görüntüsü	32
Şekil 10.	RVT patofizyolojisi ve güncel tedavi seçenekleri	33

TABLOLAR

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri 52
Tablo 2. Olguların başlangıç klinik özellikleri 54
Tablo 3. Olguların ortalama takip süresi ve enjeksiyon sayıları 54
Tablo 4. Deksametazon implant sonrası gruplara göre görme keskinliği değişimleri 55
Tablo 5. Harf kazanımlarının gruplara göre dağılımı 58
Tablo 6. Deksametazon implant öncesinde tedavi almış olmanın harf kazanımlarına etkisi 59
Tablo 7. Deksametazon implant öncesi ve sonrası gruplardaki en yüksek ve en düşük SMK değerleri 60
Tablo 8. Deksametazon implant sonrası maksimum etkinlik ve nüks için geçen sürelerin gruplara göre dağılımı 64
Tablo 9. Tüm grupta deksametazon implant sonrası GİB değişiklikleri 66

GRAFİKLER

Grafik 1.	Tüm grupta deksametazon implant ile elde edilen maksimum harf kazanımları dağılımı	56
Grafik 2.	RVDT ve SRVT gruplarında deksametazon implant ile elde edilen maksimum harf kazanımları dağılımı	57
Grafik 3.	EİDGK' de 10 ve 15 harf üzeri kazanma oranları	58
Grafik 4.	Deksametazon implant öncesi tedavi alan ve almayanlarda 10 ve 15 üzeri harf kazanım oranları	59
Grafik 5.	Tüm grupta deksametazon implant ile elde edilen SMK değişikliklerinin dağılımı	61
Grafik 6.	RVDT ve SRVT gruplarında deksametazon implant sonrası SMK değişikliklerinin dağılımı	62
Grafik 7.	İntravitreal deksametazon implantı öncesi tedavi almış olmanın SMK değişiklikleri üzerine etkisi	63
Grafik 8.	İlk ve son vizit ortalama GİB değerleri	65
Grafik 9.	Tüm grupta deksametazon implant öncesi ve sonrası en yüksek GİB değerleri	66
Grafik 10.	Tüm grupta deksametazon implant ile GİB 21 mmHg üzerine çıkan olgu yüzdesi	67
Grafik 11.	Tüm grupta deksametazon impant sonrası katarakt cerrahisi olan olgu yüzdesi	68

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) retinanın diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen vasküler hastalığı olup ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir (1,2). İlk defa 1854 yılında Leibreich tarafından tanımlanmış ve "retinal apopleksi" olarak adlandırılmıştır. 1877'de ise Leber RVT' yi "hemorajik retinit" olarak adlandırmıştır (3). Yapılan çeşitli çalışmalarda RVT kümülatif insidansı %1,6 ile %2,3 arasında, prevelansı ise yaklaşık %0,52 olarak bildirilmiştir (4-6). RVT daha çok 60-70 yaşlar arasında görülürken sıklığı kadınlar ve erkeklerde eşittir. Tıkanıklığın anatomik lokaizasyonuna göre RVT ikiye ayrılır: retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT). Retinal venin ana dallarından yalnız birinin tıkanıklığı olan RVDT, retinal venin lamina kribrosa seviyesinde tıkanıklığı ile oluşan SRVT'ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür (4-6).

İskemik olmayan RVT hastalarında görme kaybının en sık nedeni makula ödemidir (7-10). Ayrıca makuler kapillerlerde perfüzyon kaybı, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ve neovasküler glokom da RVT' ye bağlı diğer görme kaybı nedenleridir (7-11).

Tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte RVT' ye bağlı makula ödeminin etyolojisinde venöz basınç artışına bağlı hidrostatik etkiler, salınan proinflamatuar sitokinler, kan-retina bariyerinin disfonksiyonu, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi vasküler permeabiliteyi arttırıcı faktörler suçlanmıştır (12-14). Makula ödemi retinal hipoksi ile, foveadaki hipoksi ise görme keskinliğinde azalma ile ilişkilidir. Eğer foveadaki hipoksi uzun süre devam ederse makulada geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler oluşmakta ve görmekaybı hemen her zaman kalıcı hale gelmektedir. Bu yüzden RVT' ye bağlı makula ödeminde tedavisinde temel amaç; spontan regresyonun olmadığı durumlarda makula ödemi süresini azaltarak fotoreseptör hasarınınen azaindirilmesidir (15,16).

RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde laser fotokoagulasyon, intravitreal VEGF antagonistleri (anti-VEGF) ve kortikosteroidler ile bazı cerrahi yöntemlerin etkinliği ve güvenilirliliği araştırılmaktadır(17-29).

İntravitreal uygulanan ajanlar bu konuda birinci basamak tedavi haline gelmiş olmalarına rağmen ideal tedavi arayışı devam etmektedir (30).

Kortikosteroidlerin; fibrin depolanmasını ve lökosit akımını engelleme, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenleme, inflamatuar hücre göçünü baskılama, proinflamatuar sitokin ve VEGF salınımı inhibe etme, damar geçirgenliğini azaltma gibi potent anti-inflamatuar özellikleri sayesinde RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkin rol alabileceği gösterilmiştir (31-34). İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) uygulamasının RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiş, ancak başta göz içi basıncı (GİB) yükselmesi olmak üzere çeşitli yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlı olmuştur (18, 23, 35-44).

Vitreus içinde hızlı bir şekilde yüksek etkinliğe ulaşan deksametazonun ise vitreus içindeki yarı ömrü yaklaşık 5,5 saat olup, bu süre makula ödemi tedavisi için yeterli bir etkinlik süresi değildir (45). Deksametazonun bu kısa etki süresini uzatabilmek için intravitreal yavaş salınım platformları ve polimer ilaç depoları geliştirilmiştir (26). RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal 0,7 mg deksametazon implantı (Ozurdex®; Allergan Inc. Irvine, CA) kullanımı 2009 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır.

Literatürde randomize, çift kör, çok merkezli çalışmalarda RVDT ve SRVT' ye bağlı makula ödemi olan hastalarda deksametazon implant uygulamasının oldukça etkin olduğu, ayrıca diğer kortikosteroidlere göre daha güvenilir yan etki profiline sahip olduğu bildirilmiştir (26, 27). Deksametazonun, triamsinolon asetonid ve fluosinolon asetonide göre trabeküler ağa daha az afinite göstermesi nedeniyle göz içi basıncı (GİB) artışında daha sınırlı bir etkiye sahip olduğu birçok çalışmada ortaya konulmuştur (26, 27, 45, 46). Ayrıca farklı çalışmalarda RVT' de, deksametazon implantın özellikle erken dönem makula ödemi hastalarında uzun vadede görme kaybını azaltabileceği ve deksametazon implanta bağlı görme artışının tedavisiz kalmış hastalara oranla daha iyi düzeyde olduğu bildirilmiştir (46, 47).

Bu bilgiler çerçevesinde çalışmamızda, RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon implantı (İVDİ) uygulamasının etkinliği ve güvenilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla İVDİ uygulanan hastaların kontrol vizitlerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), santral makula kalınlığı (SMK) gibi etkinlik parametreleri ile deksametazon implanta bağlı gelişen GİB artışı ve katarakt gelişimi gibi güvenilirlik parametrelerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina

2.1.1 Retina Anatomisi

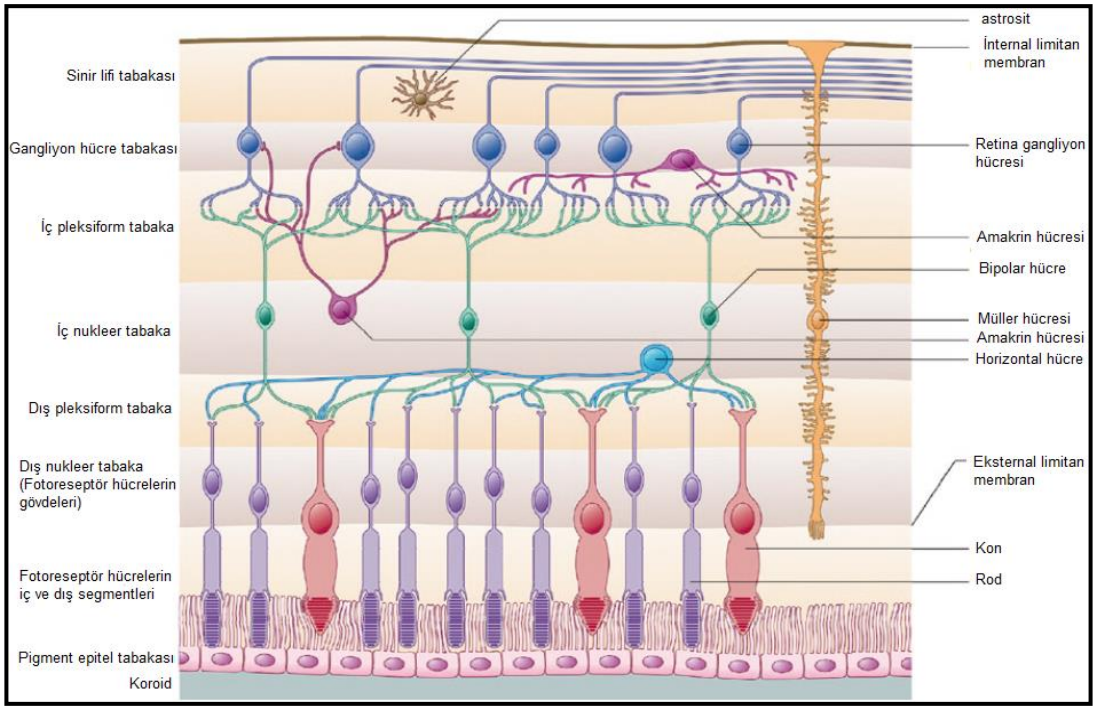
Gözün en iç tabakası olan retina, embriyolojik olarak optik çukurun iç ve dış tabakalarının nöroektodermden farklılaşması ile oluşmaktadır (48). İçte nörosensöriyal retina, dışta retina pigment epiteli (RPE) olmak üzere olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Bu iki tabaka arasında "subretinal alan" olarak adlandırılan fizyolojik bir potansiyel boşluk bulunmaktadır. Nörosensöriyal retina ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda iki tabaka birbirinden ayrılıp, retina dekolmanına yol açabilir.

Retina, vorteks venlerinin skleraya girdigi yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferik (anterior) retina olmak üzere iki kısıma ayrılabilir. Anatomik ekvator ise 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 kutuba doğru kalınlaşır. Retina kalınlığı periferde yaklaşık 0,1 mm, midperiferde 0,14 mm ve makulanın periferinde 0,23 mm’ dir. Foveanın merkezi ise ince olup yaklaşık 0,1 mm' dir. Retinanın optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgesini oluşturur (49, 50).

Retina histolojik olarak 10 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 1). Bu tabakalar kesitsel olarak dıştan içe doğru şu şekilde sıralanır:

1. Retina pigment epiteli ve bazal laminası
2. Rod ve konların iç ve dış segmentleri
3. Eksternal limitan membran
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka

6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Gangliyon hücre tabakası
9. Sinir lifi tabakası
10. İnternal limitan membran



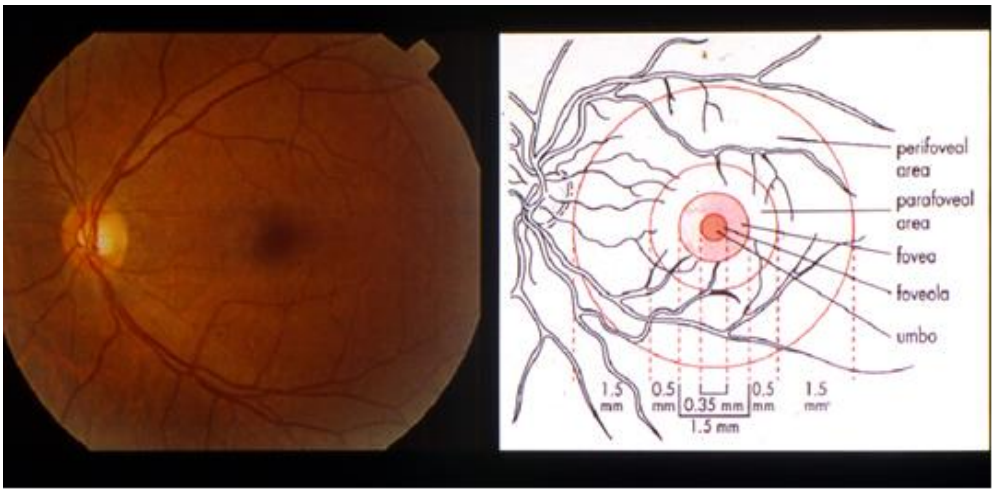
Şekil 1. Retinanın histolojik kesiti

Nörosensöriyal retina 3 adet nükleer ve 3 adet fibriler tabakadan oluşmaktadır. Ganglion hücrelerine ek olarak başlıca iki nükleer tabaka daha vardır ve bunlar görsel yolun dış-ilk, orta-ikinci ve iç-üçüncü nöronlarını oluştururlar. Dış nükleer tabaka fotoreseptörlerin nükleuslarından oluşmakta, iç nükleer tabaka bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nükleuslarını içermektedir. Fibriler tabakalar; kon ve rodların, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı dış pleksiform tabaka, bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı iç pleksiform tabaka ile ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu sinir lifleri tabakasıdır. İç limitan membran (İLM), müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarınca oluşturulan, müller hücresi bazal membranıdır. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter.

Kalınlığı değişken olup optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Bu noktalarda vitreye bakan yüzü düz, sinir liflerine bakan yüzü ise pürüzlüdür. Bu sınır noktalarında kalınlaşma yerleri GUNN noktaları olarak görülebilir. Bu noktalarda vitreye olan adezyon sıkıdır (50).

2.1.2. Makula Anatomisi

Retina arka kutubunda yer alan, üst ve alt temporal damar arkadları ile sınırlanan 5,5-6 mm çapında, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yer alan merkezi retina alanı makula olarak tanımlanmıştır (51). Henle lif tabakasında yer alan ksantofil pigmentinin oluşturduğu daha sarı görünüm nedeniyle makula lutea (sarı nokta) olarak da isimlendirilir. Makuladaki bu pigmentasyon fundus floresein anjiografideki (FFA) hipofloresansa katkıda bulunur. Santral görmeden sorumlu olan makula, histolojik açıdan periferik retinadan farklı olarak birden fazla gangliyon hücre tabakasına sahiptir (50, 51). Topografik olarak makula; umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifoveadan oluşur (52) (Şekil-2).



Şekil 2. Makula topografisi

a. Umbo

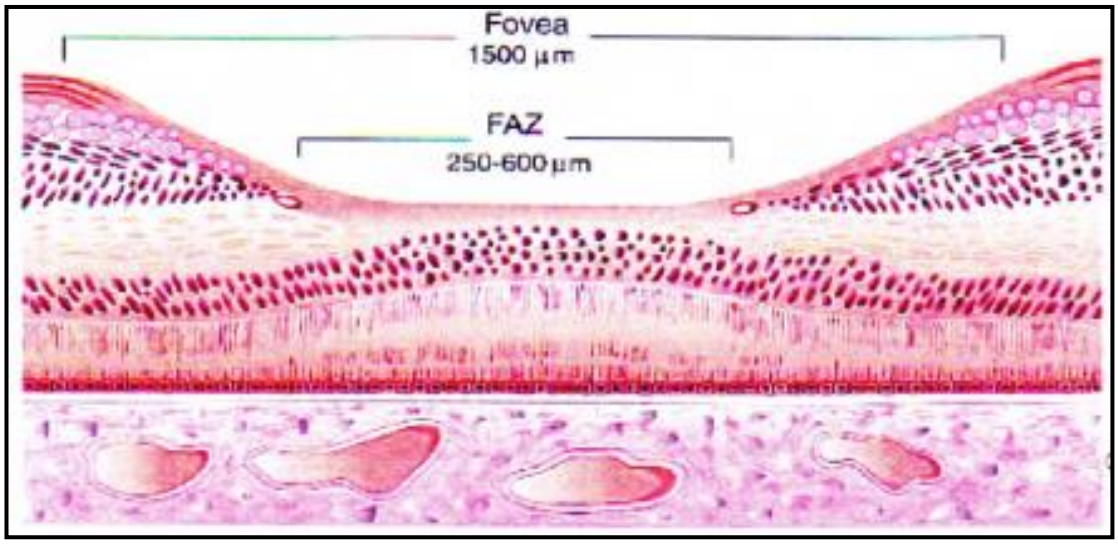
Foveolanın merkezinde 150-200 µm çapında görme keskinliğinin en yüksek olduğu retina bölgesidir. Umbo aynı zamanda oftalmoskopik olarak görülen foveolar ışık reflesinin de sebebidir. Histolojik olarak ince bir bazal lamina, müller hücreleri ve konları içerir (52). Kon dansitesi 385 000 kon/µm kadar yüksek olabilir (53).

b. Foveola

Foveanın tabanında bulunan 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında yalnızca konların yer aldığı fovea çukurluğudur. Gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabaka içermez, bu nedenle retinanın en ince olduğu yerdir (0,1 mm). Foveola kapiller yapı içermez ve koryokapillaristen difüzyon ile beslenir. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. İç nükleer tabaka düzeyindeki bu damarlar 200-600 µm genişliğindeki foveolar avasküler zonu (FAZ) oluştururlar. FAZ foveanın merkezi olarak bilinir, bu nokta FFA' da işaret noktası olarak önemlidir (52) (Şekil-3).

c. Fovea

Fovea; retinanın merkezinde, iç retinal yüzeydeki çökmenin oluşturduğu, konlardan zengin 1,5 mm^2' lik (yaklaşık 1 disk veya 5˚ çapında) alandır. Retinanın santral ekskavasyonudur. Fovea ince bir taban, 22°' lik bir eğim ve kalın bir kenardan oluşur. 22°' lik eğim, iç nükleer tabakada müller hücre nükleuslarının çoğunu içeren ikinci ve üçüncü nöronların laterale yer değiştirmeleri sonucudur (54). Foveada sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Santral 0,57 mm çaplı bölgesi sadece konlardan ibarettir. Ortalama retina kalınlığı 0,25 mm' dir. Fovea konkavitesinin kenarına doğru İLM kalınlığı artar ve bu bölgede maksimuma erişir. Böylece foveanın kenar kısımları (margo fovea) retinanın en kalın yerini oluşturur (0,55 mm) (Şekil-3).



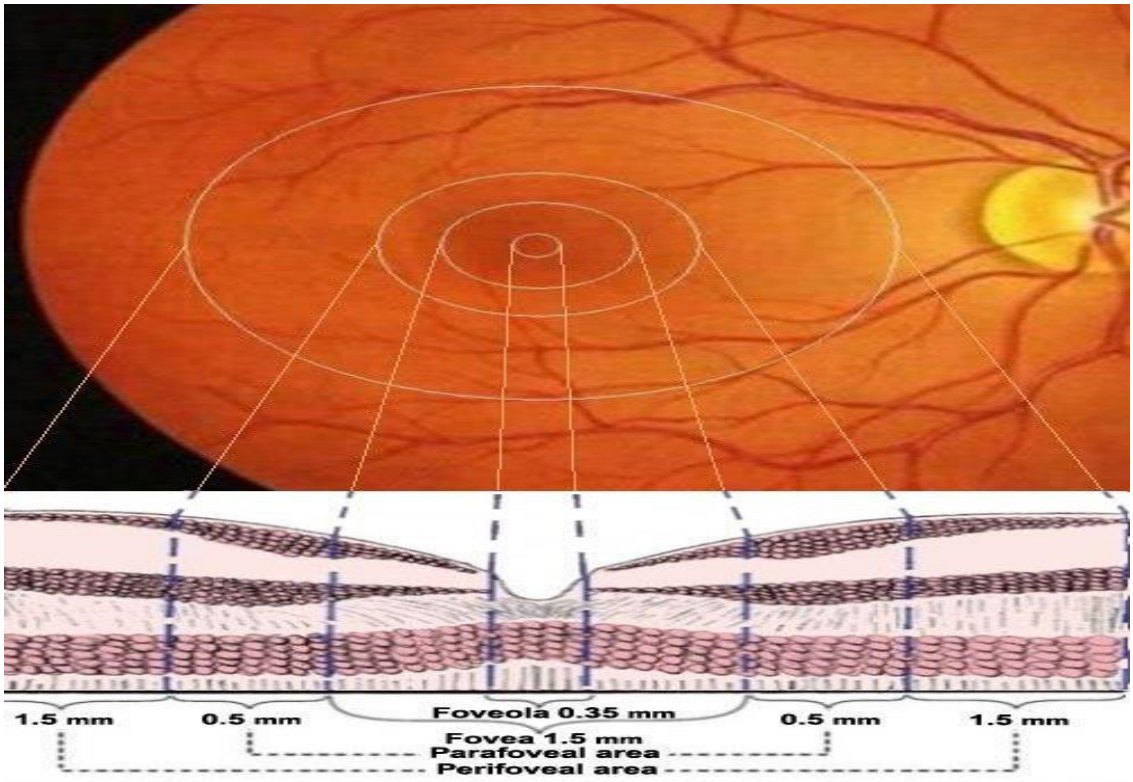
Şekil 3. Makulanın histolojik kesiti

d. Parafovea

Foveal marjini çevreleyen 0,5 mm çapında bir bölgedir. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücrerler ile retina düzenli mimari özelliğini kazanır. Tüm retinada nöronların en yoğun toplandığı yerdir. Kon-rod oranı 1:1' dir (52) (Şekil-4).

e. Perifovea

Merkezi retinanın en dış kısmıdır. Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 kat bipolar hücre içerir. Bu bölgede kon-rod oranı 1: 2'dir (52) (Şekil-4).



Şekil 4. Makula topografisinin histolojik izdüşümü

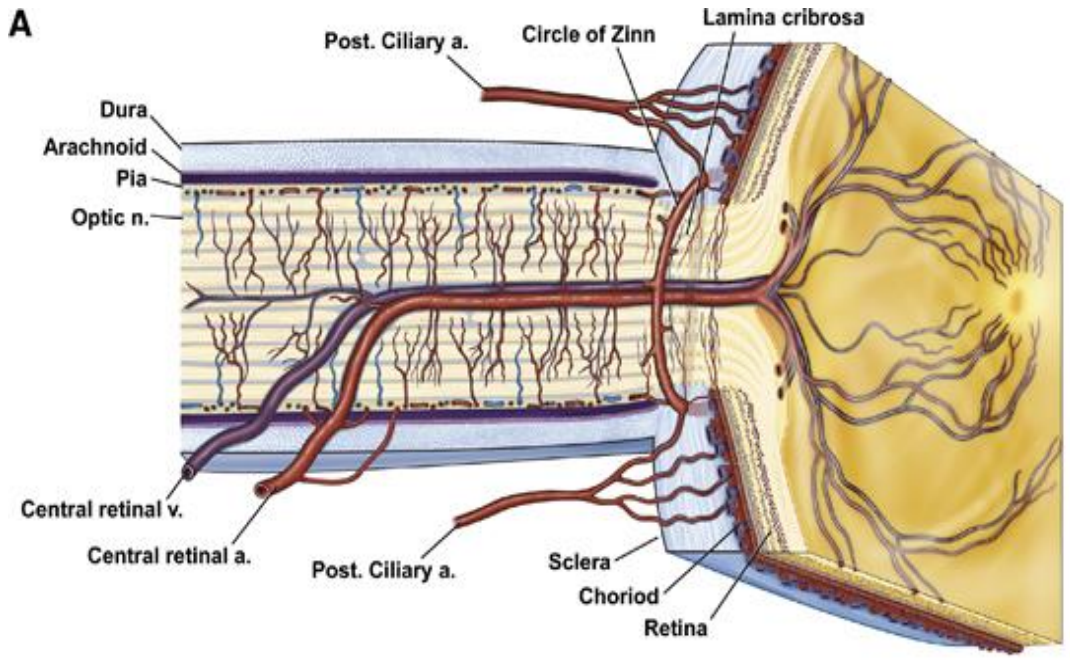
2.1.3. Retina Pigment Epiteli

RPE; nöral retina ve koroid arasında uzanan ve melanin içeren epitelyal tabakadır. Embriyolojik olarak nöral retinayı oluşturan nöroektodermden gelişmesine rağmen nöral retinayı metabolik olarak izole edip destekleyen tek tabakalı transport epiteline farklılaşırlar. Sensöriyel retinanın dış kısmına tek sıralı olarak yerleşmiş olan yaklaşık 1,2 milyon hücreden oluşur (55). Fotoreseptör tabakasının devamlılığını sağlayan RPE tabakası çeşitli retina ve koroid hastalıklarında etkilenmektedir (56-58).

2.1.4. Retinanın Vasküler Anatomisi ve Retinal Kan Akımı

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgesini koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, iç kısmını oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter (SRA) ve dalları besler. Oftalmik arter, optik

kanalda optik sinirin alt ve dış yanından geçerek optik siniri üstten çaprazlar, iç yana geçer ve dallanır. İlk ayrılan dal olan SRA göz küresinin 8-15 mm arkasından optik sinir içine girer ve optik sinirin ortasından geçerek glob içine doğru uzanır (59, 60) (Şekil-5).



Şekil 5. Optik sinir başı seviyesinden geçen kesitte retinal vasküler anatomi

Optik sinir içindeki santral retinal arterin iç çapı 200 µm, duvar kalınlığı 35 µm' dur. Diğer musküler arterlerde olduğu gibi aterom plakları ve dev hücreli arterit, arterin sinir içindeki bölümünde kısmi veya tam tıkanma meydana getirebilir. Ateroskleroz, arterin hem sinir içi, hem de göz içi bölümlerinde ortaya çıkabilirken, hyalinizasyon arterin göz içi bölümlerinde meydana gelir. İkinci darlık olan lamina kribroza bölgesi ise trombosit agregasyonu yönünden önemli bir bölgedir (59, 60).

SRA lamina kribrozadan geçip bulbusa girdikten sonra internal elastik lamina hızla kaybolur, müsküler tabaka incelip ortadan kalkar ve arteriol özelliği taşır şekilde üst ve alt dallara ayrılır. Böylece üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık arterioldür. Bu iki ana dal da nazal ve temporal dallara ayrılır. Nazal dallar doğrudan ora serrataya doğru yönlenirken, temporal

dallar fovea santralis etrafında ark oluşturduktan sonra ora serrataya yönelir (59, 60). Retina arteriollerinin süperior ve inferior dallara ayrılması genellikle retina boyunca devam eder. Normal retina damarları nadiren horizontal hattı geçer. Kollaterallerin orta hattı geçmesi venöz okluzif hastalığın bir bulgusudur. Major dal arterleri disk sınırını çaprazlarken yaklaşık 100 µm çapındadır.

Retinanın venülleri esas olarak arteriollerin dağılımını izlerler. Ekvatordan itibaren arteriollerle birlikte seyrederler ve az miktarda bağ dokusu ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Venüller lamina kribrozada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Santral retinal ven, arterin dışında seyrederek oftalmik venlere dökülür. Oftalmik venler de kavernöz sinüse dökülerek retinanın venöz kanını taşırlar (60, 61).

Arteriol çapının, venül çapına oranı 2/3' tür ve venüller ile arterioller sık sık çaprazlaşırlar. Temporalde damarsal yapı daha kıvrımlı seyrettiği için temporalde çaprazlaşmalar daha sıktır. Venüller, arteriolleri çaprazladığı bölgede aynı adventisyayı paylaşmaları nedeniyle arteriyel sistemi etkileyen patolojiler fiziksel olarak venöz sistemi de etkiler. RVDT olgularının %53-99' unda bu bölgelerde venüller yön değiştirerek arteriollerin altından geçerler ve bunun sonucunda venül lümeninde fokal daralma oluşur (62). Arteriovenöz çaprazlanma noktalarında genellikle arter veni önden çaprazlar. Çaprazlaşma bölgeleri en sık retina ven oklüzyon bölgeleri olduğu için önemlidir (64). Ayrıca venöz sistemde hidrostatik basıncın düşük olması nedeniyle venüller intraoküler, intraorbital, intrakraniyal basınç artışlarından da etkilenirler (65, 66). Retina arteriolleri ve venülleri arasında anastomoz bulunmaz. Endarter özelliği taşımaları nedeniyle retinal damar tıkanıklıkları ciddi seyreder (50, 63).

Retina arteriyolleri ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koryokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelenmeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşın, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina kapillerleri laminer ağ biçiminde düzenlenirler. Laminer ağ kalınlığı retina kalınlığı ile bağlantılı olarak arka kutupta 3 tabakadan periferde 1 tabakaya kadar değişir. Retina dolaşımında iki ayrı kapiller ağ mevcuttur.

Yüzeyel kapillerler sinir lifleri ve gangliyon hücre tabakaları arasında, derin kapillerler ise iç nükleer tabakada yer alırlar. Arteriyel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağı etkilerken, venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve terminal bağlarla birbirine bağlı olup kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu hücrelerden bazal membranları ile ayrılan ve perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır (66).

Kan-Retina Bariyeri

1. Dış Kan-Retina Bariyeri: RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (zonula occludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.
2. İç Kan-Retina Bariyeri: Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

Kan-retina bariyeri ekstraselüler boşluktaki içeriği düzenler. Retina kapiller endotel hasarı, retina epitel hücre hasarı ya da kan akımında otoregülasyon kaybı olduğunda kan-retina bariyerininde permeabilite artışı meydana gelir. Bunun sonucunda ise hücresel fonksiyon bozukluğu ve görme azlığı gelişir (67, 68).

2.2. Vitreus Anatomisi

Vitreus lens ile retina arasında uzanan, transparan, avasküler jel benzeri bir maddedir. Hacmi 4 mm^3 olup glob hacminin yaklaşık üçte ikisidir. %99' u sudan oluşurken vizkozitesi suyun 1,8-2 katıdır. Vitreusun özgül ağırlığı 1,0053-1,0089 arasında olup ağırlığı yaklaşık dört gramdır. Refraktif indeksi hümor aköze benzer şekilde 1,334' tür (50, 55).

Vitreusun temel bileşenleri kollajen ve hyalüronik asittir. Vitreusta tip-2 kollajen bulunmaktadır, ancak buradaki kollajen aminoasit diziliminden dolayı tip-2 kollajen içeren diğer dokulardan farklı özellik göstermektedir. Kollajen üretimi ağırlıklı olarak vitreustaki fibroblastlarca gerçekleştirilmektedir. Hyalüronik asit hem sıvı hem jel katmandaki temel glikozaminoglikan olup en

fazla kortikal vitreusta bulunur. Kollajen fibrillerini sararak vitreus çatısına destek olur, vitreusun saydamlığını sağlar ve viskoelastik yapısını güçlendirir (50, 55).

Vitreusun iki bölgede çok sıkı yapışıklığı mevcuttur. Önde siliyer cismin pigmentsiz epiteline sıkıca bağlanmıştır. Arkada optik disk çevresine yapışıktır. Bazı bireylerde makula çevresinde de sıkı bağlantılar bulunabilmektedir. Vitreus ve damarlar arasında da bir miktar bağlantı bulunabilir. Vitreus ile optik disk yüzeyi arasında ise bağlantı bulunmamaktadır (50, 55).

2.3. Makula Ödemi

Makulaya yerleşik olarak oluşan retina ödemine makula ödemi denir. Makula ödemini ortaya çıkış mekanizmasına göre ekstrasellüler ve intrasellüler olarak ikiye ayırabiliriz.

2.3.1.Ekstrasellüler ödem

Ekstrasellüler ödem genellikle, kan damarlarından doku içine artmış sıvı akışıyla ilişkilidir. Kan-retina bariyerinde bozulma olduğunda serum proteinleri retinal interstisyuma sızar ve osmotik güçle dolaşımdan dokuya sıvı akışı izlenir. İskemi veya inflamasyon gibi akut olaylar tarafından tetiklenen bu durum diyabet, hipertansiyon veya diğer vasküler bozukluklar; aktif üveit gibi kan-retina bariyerini bozan veya zayıflatan kronik durumlar tarafından agreve edilebilir. Tüm bu olgularda makula ödemi gelişme riski artmıştır (69, 70).

Retinal interstisyuma fazla sıvı girdiğinde bunun daha fazla yayılması, sıvı hareketine karşı dirençli olan iki bariyerce sınırlanır; bunlar iç pleksiform tabaka ve dış pleksiform tabakadır. Bu nedenle histolojik olarak makula ödemi üç farklı şekilde görülür:

a. Eğer serum sızıntısı iki iç pleksiform tabaka pleksusundan olursa, iç nükleer tabakaya sınırlanır ve bu tabakada esas olarak kistik ayrılmaya neden olur.

b. Eğer sızıntı RPE'den olursa serum dış retinadan girerek (dış pleksiform tabaka tarafından sınırlanır) Henle lifleri tabakasında kistik deformasyon ve/veya subretinal sıvı birikimi ile sonuçlanır.
c. Son olarak; eğer serum ganglion hücre tabakasından sızarsa kolayca vitreusa yayılabilir ve ganglion hücre tabakasında kistik ayrılmaya neden olur.

İki adet yüksek dirençli intraretinal difuzyon bariyerinin varlığı RPE hasarında Henle lifleri tabakasında kistlerle sonuçlanırken, bu durum retinal vasküler hastalıkların genellikle iç nükleer tabakada kistoid boşluklar oluşturmasını da açıklar (70).

2.3.2. İntrasellüler ödem

Ekstrasellüler sıvı birikimi, makula ödemi gelişiminin temel nedeni olarak kabul görse de tek olası mekanizması değildir. Şişmiş ve ölen müller hücrelerince oluşturulan kistlerle beraber, glial hücrelerde şişmenin makula ödemi gelişimine büyük oranda katkıda bulunduğu düşünülür ve bu durum klinik görünüm ile uyumludur. Artmış vasküler geçirgenlik her zaman retinal doku şişmesi ve fonksiyonel bozulmayla korele olmayabilir ve anjiografik vasküler sızıntı bulguları olmadan gelişmiş makula ödemi olguları vardır (70).

Henle tabakasının gevşek bağlanmış iç lifleri nedeniyle perifoveal kapillerlerden sızan sıvı ödemin genellikle makula bölgesinde oluşmasına yol açmaktadır. Merkezi bölgenin avasküler olması buradaki sıvının kapillerler tarafından geri emilimini güçleştirir. Toksik ve inflamatuar maddelerin aynı sebepten dolayı uzaklaştırılmaları zordur. Bu duruma katkıda bulunan bir diğer faktör ise foveal bölgede müller hücrelerinin olmayışıdır (70).

Makula ödemi birçok oküler ve sistemik hastalıkta son ortak yoldur, geniş bir hastalık spektrumunun retinada bıraktığı sekeldir (69). Metabolik, hipoksik, mekanik, hidrostatik, enflamatuar, herediter ve toksik faktörler kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açarak makula ödemi gelişmesinde rol oynamaktadır (50). RVT' ye bağlı makula ödemi etyolojisinde; venöz basınç artışına bağlı hidrostatik etkiler, salınan proinflamatuar sitokinler, endotelyal

sıkı bağlantıların disfonksiyonu, VEGF ve IL-6 gibi vasküler permeabiliteyi arttırıcı faktörler suçlanmıştır (12-14, 71).

Makula ödeminde iç nükleer ve dış pleksiform katlarda eozinofilik yapıda bir sıvının toplandığı ve bu sıvının, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek bir kist oluşturduğu gösterilmiştir (72). Retina katmanlarının hidrolik geçirgenliklerinin incelenmesi sonucu dış pleksiform ve iç pleksiform katmanların en yüksek dirence sahip olduğu bildirilmiştir (73). Bu özellik optik koherens tomografi (OKT) ve histolojik örneklerde görülen karakteristik kistoid makula ödemi görünümünü açıklamaktadır (73, 74).

2.4. Retina Ven Tıkanıklığı

Retina ven tıkanıklığı ilk defa 1854 yılında Leibreich tarafından tanımlanmış ve "retinal apopleksi" olarak adlandırılmıştır. 1877' de ise Leber RVT' yi "hemorajik retinit" olarak adlandırmıştır (3). RVT, retinanın diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen vasküler hastalığı olup ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir (1,2).

2.4.1. Retina Ven Tıkanıklığı Sınıflaması

RVT, tıkanıklığın yeri ve etkilenen bölgeye göre ikiye ayrılır: retinal venin lamina kribroza seviyesinde tıkanması ile oluşan SRVT ve retinal venin dallarından birinin tıkanması ile oluşan RVDT. Doğumsal olarak santral retinal venin birleşmeden optik disk içinde iki ayrı ven olarak seyrettiği bireylerde görülen, sadece bir retina hemisferinin etkilendiği hemisferik retina ven tıkanıklığı (HRVT) SRVT' nin alt türü olarak kabul edilmektedir (75). İntrauterin hayatın 3. ayında santral retinal ven iki dal olarak seyreder ve bu iki dal arasında birçok anastomoz bulunur. Doğumdan önce bu iki ana daldan birisi kaybolur. Popülasyonun %20.5' inde santral retinal ven iki dal olarak kalır (76).

RVT alt grupları retinal iskemi mevcudiyetine göre iskemik ve iskemik olmayan (non-iskemik) olarak iki gruba ayrılır. Bir RVT' nin iskemik ya da

non-iskemik olması görme seviyesi, rölatif afferent pupil defekti varlığı, FFA' da kapiller perfüzyon defektinin yaygınlığı, elektroretinografide (ERG) b dalgası amplitüd azlığı, azalmış b/a oranı, uzamış b dalgası ileti zamanı gibi bir takım klinik muayene ve laboratuvar testleri ile ortaya konulabilir (77, 78).

RVT sıklıkla ağrısız ani görme kaybı ile birlikte retinal vasküler tortusite, retinal hemorajiler, yumuşak eksudalar, optik disk ödemi, makula ödemi gibi fundus bulgularının varlığıyla tanınır. SRVT' de bu fundus bulguları dört kadranda mevcut iken, HRVT ya da RVDT' de etkilenen bölgeye lokalize değişiklikler meydana gelir. RVT' lerdeki görme azlığı genel olarak makula ödemi ya da iskemiye bağlıdır (7-10, 78).

2.4.2. Retina Ven Tıkanıklığı Epidemiyolojisi

RVT daha çok 60-70 yaşlar arasında görülürken sıklığı kadınlar ve erkeklerde eşittir. RVT' lerin önemli bir kısmının asemptomatik olarak geçirildiği ve bir kısmının da tesadüfen saptandığı düşünüldüğünde gerçek insidansı tespit etmek güç olmaktadır. *Blue Mountains Eye Çalışma Grubu'* nun raporuna göre RVT' nin 10 yıllık kümülatif insidansı %1,6' dır. Bu oran yaşla, özellikle de 70 yaşından sonra, daha da artmaktadır (4). RVT her ne kadar ileri yaş hastalığı olarak düşünülse de son yıllarda özellikle 50 yaşın altında idiopatik ve daha çok non-iskemik tipte seyreden bir hasta grubu da olduğu kabul görmüştür (77). Her ne kadar bu hastalık hispaniklerde ve asyalılarda beyaz ırka göre daha sık olarak görülse de aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması nedeniyle hastalığın cinsiyet ve ırk ayrımı göstermediği düşünülmektedir (79).

RVDT' ler SRVT' lere göre 3 kat daha sık görülür. *Beaver Dam Eye Çalışma Grubu*' nun raporuna göre SRVT' nin 15 yıllık kümülatif insidansı %0,6, RVDT' nin ise %1,8 olarak bulunmuştur (5). Roger ve ark.' nın popülasyonçalışma analizlerine göre tüm dünyada yaklaşık 16 milyon insanın en az bir gözünde RVT olduğu varsayılmaktadır (6).

Ven dal tıkanıklıklarının %98' i temporal kadranda, bunların %63' ü ise arteriyovenöz çaprazlaşmalarının sık görüldüğü üst temporal kadranda

oluşur. Diğer olgularda alt temporal ven dalları etkilenir. Bütün ven dal tıkanıklıklarının yaklaşık %17' si makulayı drene eden küçük damarların tıkanıklıkları ile oluşur (80). Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklıkların klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda (%1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. Olguların %5-10' unda diğer gözde ven dal tıkanıklığı gelişir (80, 81).

2.4.3. Retina Ven Tıkanıklığı Etyolojisi

RVT' nin etyolojisi genellikle tam olarak açıklanamasa da trombotik bir olayı takiben geliştiği düşünülmektedir. SRVT' de tıkanıklık lamina kribrozada ya da lamina kribroza gerisindeki optik disk içinde herhangi bir yerde olabilir (82). Santral retinal ven ne kadar posteriorda tıkanırsa, bu ana vene katılan diğer anterior dallardan gelişen kolleterallerin tıkanıklığı by-pass etmesi o kadar kolay olmaktadır (77).

Ven tıkanıklıkları hemen her zaman arter ve venin ortak bir adventisya kılıfını paylaştığı arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşur (83-85). RVT' lerde arteriyo-venöz çaprazlaşma yerlerindeki türbülan akımın eşlik eden sistemik predispozan hastalık ve vasküler endotelyal hasar varlığında trombüs oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (78). Tüm vasküler tıkanıklık durumları gibi RVT' ler de multifaktöryel orijinlidir. Klien ve ark. RVT oluşabilmesi için gerekli üç mekanizma ortaya koymuşlardır. Bunlardan birincisi, retinal venin, çevresini saran fibröz kılıf tarafından sıkıştırılması ve buna sekonder olarak gelişen endotelyal proliferasyon; ikincisi çoğunlukla dejeneratif ve inflamatuvar süreçlere bağlı olarak ven duvarının primer hasarı; üçüncüsü ise hemodinamik faktörlerdir (86). Tüm bunların sonucu olarak *Wirshow Triadı'na* göre kan akım hızı azlığı, endotelyal hasar ve kan viskozite artışı ile tromboza eğilim artmış olur.

1. Arteriovenöz kesişme noktasında venin basıya uğraması

İlk defa Koyanagi tarafından 1928' de tanımlanan arteriovenöz kesişme noktası ve RVDT ilişkisi günümüzde anatomik ve histolojik çalışmalarla pekiştirilmiştir (87). Venöz lümenin bu kesişme noktasındaki daralması RVDT

patogenezinde önemli bir faktördür. Bu kesişme noktasında retinal arter ve ven ortak bir adventisyal kılıfa sahiptirler. Anatomik olarak sert duvarlı arter ile çok sayıda hücre içeren nispeten sert retina arasında kaldığı durumda venin özellikle sklerotik arter tarafından basıya uğradığı bildirilmiştir (83-85).

SRVT için de benzer bir durum söz konusudur ve lamina kribrozanın hemen gerisinde ortak adventisyal kılıfa sahip santral retinal arter ile santral retinal venin bulunduğu ve bu noktada santral retinal vende tromboz geliştiği bilinmektedir (82, 88).

2. Damar duvarında dejeneratif değişikliklerin oluşması:

Basıya uğrayan venin endotel ve intima tabakasında histolojik olarak tanımlanmış değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişikliklerin temelde türbülan kan akımına bağlı olduğu düşünülmektedir (89). RVT' yle ilgili yapılan histolojik çalışmalarda, arterin basısına uğrayan venin endotel ve intima tabakasında gelişen değişikliklerin RVT patogenezini oluşturduğu, trombüs oluşumunun sekonder olarak geliştiği bildirilmiştir (90, 91). RVT bulunan olgularda sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz ve sigara kullanımı gibi damar duvarında dejenerasyona neden olan durumların normal popülasyondan daha fazla izlendiği de bildirilmiştir (92).

3. Anormal hematolojik faktörler:

Yapılan çalışmalarda, RVDT ile hematokrit yüksekliğine bağlı hiperviskozite durumunun ilişkili olduğu bildirilmiştir (93). Kan viskozitesi, düşük kan akımı ve eritrosit agregasyonu ile artmaktadır. Viskozite temelde hematokrite ve plazma fibrinojenine bağımlıdır. RVT ile ilişkilendirilen bir başka durum da tromboz-fibrinoliz dengesinin bozulmasıdır. Bu denge birçok faktöre bağlıdır. Yapılan çalışmalarda koagülasyon faktörleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir ve hala RVT ve koagülasyon faktörleri arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır (9). Literatür tarandığında bu faktörlerden sadece serum homosistein artışının RVT için bağımsız risk faktörü olarak belirlendiği izlenmektedir (94).

2.4.4. Retina Ven Tıkanıklığı Risk Faktörleri

2.4.4.1. Göz ile İlgili Risk Faktörleri

Glokom ve Oküler Hipertansiyon

RVT ve özellikle SRVT ile glokom arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (77, 95-99). Glokom olgularında SRVT gelişme riski 5 kat fazla bulunmuştur (95). Patofizyolojinin tam olarak açıklanamamasına rağmen lamina kribroza deformasyonunun santral retinal veni göz çıkışında distorsiyona uğrattığı düşünülmektedir. Aynı zamanda santral retinal ven kan akımı GiB ile ilişkilidir. GİB artışı optik disk seviyesinde ven kan akımını azaltarak ileri dönemde de kollapsa uğratarak tıkanıklığa neden olabilmektedir. Kollaps riski özellikle akut açı kapanması glokomu durumunda artar. Maymunlarda yapılan bir çalışmadaki deneysel glokom modelinde optik disk retrolaminer kesitlerde perivasküler kılıfın kalınlaştığı ve bu durumun santral retinal ven üzerinde basınç oluşturduğu görülmüştür (100). Yapılan çalışmalar glokom veya oküler hipertansiyonun SRVT' nin iskemik ya da non-iskemik olmasını ya da birbirine olan dönüşümünü etkilemediğini göstermiştir (99). Fokal flebit SRVT' de olduğu gibi RVDT etyolojisinde yer almasına rağmen, glokom ve oküler hipertansiyon SRVT' nin aksine RVDT etyolojisinde yer almamaktadır.

Optik Disk Lezyonları

Optik disk druseni ve ödemi lamina kribroza düzeyinde santral retinal vene bası yaparak SRVT' ye yol açabilmektedir. Optik disk melanositomasının santral retinal vene bası yaparak tıkanıklığa neden olduğu olgular bildirilmiştir (101,102).

Hipermetropi-Aksiyal Uzunluk

Hipermetropide gözün aksiyal uzunluğu normalden kısa olduğu için skleral kanal daha dardır. Brown ve ark. yaptıkları çalışmada SRVT olan gözlerde aksiyel uzunlukların kontrol grubuna göre daha kısa olduğunu saptamışlardır (103).

2.4.4.2.Sistemik Risk Faktörleri

Hipertansiyon ve Ateroskleroz

Sistemik hipertansiyon özellikle 50 yaş üstü hasta grubunda, tüm RVT tipleri için tek başına en güçlü risk faktörüdür (95-97, 104, 105). Yapılan bir çalışmada iskemik SRVT' de sistemik hipertansiyon (tahmini rölatif risk: 4,8), kardiyovasküler hastalık (tahmini rölatif risk: 2,1) ve diyabet (tahmini rölatif risk: 2,7); non-iskemik SRVT' de ise artmış fibrinojen düzeyi ve yine sistemik hipertansiyon (tahmini rölatif risk: 1,8) yüksek risk faktörleri olarak bulunmuştur (95). Kontrol altında olmayan ya da yeni tanı konmuş hipertansiyon varlığı bu yaş grubunda aynı gözde ya da diğer gözdeki RVT gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada sistemik hipertansiyon ve diyabet prevalansının iskemik SRVT' de non-iskemik SRVT' ye göre daha yüksek oranda olduğu bildirilmiş ancak yine aynı çalışmada hiçbir risk faktörünün non-iskemik bir tıkanıklığın iskemik tipe geçişinde etkili olmadığı gösterilmiştir (106). Yapılan başka bir çalışmada ise RVDT geçiren olguların %50' sinden fazlasında hipertansiyon saptanmıştır (96). O' Mahoney ve ark. meta analizlerinde sistemik hipertansiyon ile hem SRVT (tahmini rölatif risk: 3,8) hem de RVDT (tahmini rölatif risk: 3) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamışlardır (105). Ayrıca hiperlipidemi çalışmalarında hem SRVT hem de RVDT olgularında hiperlipidemi sıklığı kontrol grubuna oranla 2 kat fazla (tahmini rölatif risk: 2,5) bulunmuştur. Cheung ve ark. ise hem hipertansiyon hem de

hiperlipideminin RVT için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir (79).

Diyabet

Yüksek kan glukoz düzeylerinde eritrosit kümeleşmesi, trombosit yapışması ve kümeleşmesinde artış mevcuttur. Diyabette görülen bazal membran ve endotel hasarı da kan akımında değişikliklere yol açmaktadır (107). Diabetes mellitusta arterioskleroz ve fibröz kılıfta kalınlaşma ile birlikte hiperlipidemi, fibrinojen düzeyinin artışı, trombosit agregasyonunda artış, endotel fonksiyonunda bozulma sebebiyle venöz tıkanıklığa eğilim daha da artmaktadır (108). Güncel çalışmalarda RVT ile diyabet arasında anlamlı olmayan ama zayıf bir bağlantı saptanmıştır (105). RVT ve diyabet bağlantısı SRVT grubunda RVDT grubuna göre daha güçlü bulunmuştur (95, 97, 105).

Hematolojik Risk Faktörleri

Kan viskozitesini arttıran myeloproliferatif hastalıklar gibi durumların SRVT ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Benzer olarak özellikle genç yaş grubunda sistemik vaskülite neden olan Behçet Hastalığı ve poliarteritis nodoza gibi sistemik inflamatuvar hastalıkların ise RVDT ile ilişkili olduğu bulunmuştur (78). Yapılan bir çalışmada artmış α2 globulin miktarı da RVDT için risk faktörü olarak bulunmuştur (96).

Son yıllarda RVT etyolojisinde trombofilinin rolü gittikçe önem kazanmıştır. Trombofili, özellikle venlerde tromboza eğilim ile karakterize bir pıhtılaşma bozukluğudur. Bu durum faktör 5 Leiden mutasyonu, protein C-S ya da antitrombin eksikliği ve hiperhomosisteinemi gibi doğumsal olabileceği gibi, antifosfolipid sendromu gibi sonradan da gelişebilir. Retinal ven flebiti tromboza neden olan diğer bir faktördür ve flebite bağlı gelişen SRVT' ye papilloflebit adı verilmektedir (109). Bu bozukluklar yine genç yaş grubundaki RVT' lerde ön plana çıkmaktadır. Fegan ve ark. ise derlemelerinde, güncel

çalışmalarda SRVT ve trombofili arasında yeterince kuvvetli ve geçerli bir bağlantı saptanamadığını açıklamışlardır (110).

Antifosfolipid sendromu hem venöz hem de arteryel tromboza neden olan bir hastalıktır. Anti-kardiyolipin antikoru ya da lupus antikoagulan düzeyi ölçümleri bu hastalık araştırması için kullanılmaktadır. Fegan ve ark. antifosfolipid sendromu olan olguların %4' ünde oküler etkilenmenin mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Antifosfolipid sendromu ile SRVT arasında anlamlı ilişkinin saptandığı çeşitli çalışmalar mevcuttur (110).

Hiperhomosisteinemi durumu da hem venöz hem de arteryel tromboza neden olabilir. Yapılan çalışmalarda hiperhomosisteinemi ile SRVT arasında ilişki saptanmıştır ve vitamin B6, B12 ve folik asit takviyesi ile kontrol altına alınabilecek bu hastalığın, şüphelenilen SRVT olgularında araştırılması önerilmiştir (110-113).

Günümüzdeki genel kanı her RVT olgusuna trombofili araştırması yapmak değil, geçmişinde tromboembolik olay öyküsü bulunan 50 yaş üzeri hastalarda ve herhangi bir risk faktörü olmayan genç hastalarda bu araştırmayı yapmaktır (78). Herhangi bir ölçümde pıhtılaşma faktörlerinde bir anormallik saptandığında bu ölçümlerin mutlaka tekrarlanması gereklidir. Çünkü bu faktörlerin kan düzeyleri çok değişkendir ve yanlış pozitiflik oranı yüksektir.

Noktürnal Arteryel Hipotansiyon

Retinal kan akımı iyi bir perfüzyon basıncına bağlıdır. Noktürnal arteryel hipotansiyon aslında fizyolojik bir süreçtir (114). Ancak duyarlı kişilerde abartılı noktürnal arteryel hipotansiyon retinal perfüzyon basıncının düşmesine ve böylece yatkın olan kişilerde yeni bir SRVT gelişimine veya var olan non-iskemik RVT' nin iskemik tipe geçmesine neden olabilir.

SRVT' de görme kaybının ilk olarak sabah uyanıldığında fark edilmesinin nedeni de budur. Gece oluşan bu iskemi ile retinal kapilleropati gelişir ve kapiller damar duvarı zayıflar. Sabah arteryel basıncın tekrar yükselmesi ve artan intraluminal basınç, bu zayıflamış kapillerlerin rüptürü ile

sonuçlanır ve yaygın retinal kanamalar meydana gelir. Bu mekanizmanın aynı zamanda non-iskemik RVT' nin iskemik tipe geçmesinden de sorumlu olduğu düşünülmektedir (114, 115).

İnflamatuar Nedenler

Green ve ark. tarafından yapılan histopatolojik çalışmada ve SRVT olan 28 olgunun %48' inde pıhtı bölgesinde inflamatuar hücre infiltrasyonu gösterilmiş ve artmış inflamatuar aktivitenin etyolojide rolü olduğu çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür (82, 116-127).

Kalıtsal Retinal Ven Tıkanıklığı

Ailesel RVT (özellikle SRVT) birkaç yayında gösterilmiş olup bu olguların özelliği daha genç yaşta olmaları, bilateral etkilenim olması ve herhangi bir risk faktörünün bulunmamasıdır (128, 129).

Diğer Risk Faktörleri ve Nadir Birliktelikler

Yapılan bazı çalışmalarda yüksek vücut kitle indeksinin ve sigara içiminin RVT oluşumunda etkili olabildiği öne sürülmüştür (130-132). Yapılan bir çalışmada kilolu bireylerde oldukça önem arz eden bir hastalık olan uyku apnesi de RVT için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (133).

Özellikle genç RVT hastalarında hormonal düzeyin bu hastalıkta bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Genç popülasyonda sıklıkla kullanılan oral kontraseptif ajanlar tromboemboli açısından yüksek riskli ilaçlar olsa da yapılan çalışmalarda RVT ile kontraseptif ajan kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (134,135).

Ayrıca sarkoidoz, toksoplazma, tüberküloz, Behçet Hastalığı, poliarteritis nodosa, Wegener granülomatozu, Goodpasture Hastalığı gibi

retinal vaskülite neden olabilecek inflamatuvar hastalıkların da RVT ile birlikteliği gösterilmiştir (1).

2.4.5. Patofizyoloji

Bir retinal ven herhangi bir nedenle tıkandığında Starling Kuralı' na göre artan intraluminal basınç nedeniyle damar dışından dokulara transüda niteliğinde kan ürünlerinin sızıntısı olur. Bu durum retinal interstisyel mesafede sıvı ve protein artışına neden olur. Protein birikimi interstisyel onkotik basıncın artışına neden olarak, bu da doku ödemi ve ardından ilerleyen aşamalarda kapiller dolaşımı bozarak iskemiye neden olur. Campochiaro ve ark.' na göre RVT iskemik ve non-iskemik olarak iki alt grupta incelenmesine rağmen bu iki alt grup arasında kesin bir ayrım yoktur. Non-iskemik bir RVT de yukarıdaki mekanizmaya göre değişen derecelerde iskemik komponent içerebilir(14).

İnflamasyon her vitreoretinal hastalıkta olduğu gibi RVT' nin seyri ve görme prognozu üzerinde etkilidir. Yoshimura ve ark. RVT' de (özellikle SRVT' de) IL-6, IL-8, monosit kemoatraktan protein-1 ve VEGF düzeylerinin vitreusta artmış olduğunu göstermişlerdir (136). Funk ve ark. ise SRVT' de bu proteinlerin sadece vitreusta değil ön kamara sıvısında da artmış olduğunu göstermiştir (137). Noma ve ark. hem SRVT hem de RVDT olgularında IL-6 ve VEGF seviyelerinin aköz sıvısında ve vitreusta artmış olduğunu bildirmişlerdir (12, 138-141). IL-6 ve VEGF düzeyleri makula ödemi ve iskeminin yaygınlığı ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

Eğer SRVT gelişen gözde siliyoretinal arter varsa, santral retinal vendeki ani basınç artışı siliyoretinal dolaşımda hemodinamik bloğa neden olur (142). Santral retinal vendeki perfüzyon basıncı koroidal dolaşım ve siliyoretinal artere göre daha yüksektir (143, 144). Ani gelişen bir SRVT' de venin gerisindeki kapiller basınç da santral retinal vendeki basınca eşit olur. Bu durumda santral retinal vendeki basınçtan daha az basıncı olan siliyoretinal arterden kapiller sisteme kan pompalanamaz ve hemodinamik bir blok gelişmiş olur. Günler içinde kollateral venlerden drenaj başladığında

kapiller basınç tekrar düşer ve siliyoretinal arterden akım tekrar başlar. Ancak bu arterin beslediği santral retina bölgesindeki iskemi nedeniyle ve bu iskeminin süresiyle de bağlantılı olarak değişen derecelerde görme kaybı devam eder.

2.4.6. Tıkanıklık Yeri

2.4.6.1. SRVT' de Tıkanıklık Yeri

Bir RVT olgusunda tıkanıklığın yeri ancak dekompresyon cerrahisi yapılacaksa önem arz etmektedir. Eldeki tüm anatomik, deneysel ve klinik çalışmaların sonucunda iskemik SRVT' de tıkanıklığının yeri çoğunlukla tam olarak lamina kribroza seviyesi değil, lamina kribrozanın hemen arkası olarak bulunmuştur (82). Bunu destekleyen önemli bir gösterge de neredeyse tüm SRVT olgularında FFA' da yavaş da olsa bir akım geçişinin olmasıdır. Tıkanıklığın tam lamina kribroza seviyesinde olması akımın hiçbir şekilde geçememesini gerektirmektedir. İskemik olmayan SRVT' de tıkanıklığın yerinin iskemik tipe göre çoğunlukla daha posteriorda olduğu düşünülmektedir. Çünkü var olan kollateral damarlar iskemiyi engellemektedirler.

2.4.6.2. RVDT'de Tıkanıklık Yeri

Yapılan birçok çalışmaya göre RDVT' nin %93-100' ü arter ven çaprazlaşma yerinde olmaktadır ve burada arter venin önünde seyretmektedir (83-85). RVDT nazale göre temporal kadranda ve inferiora göre superior dalda daha sıktır. Aynı zamanda arteriyo-venöz çaprazlaşmalar üst kadranda alta göre sayı olarak daha fazla ve optik diske daha yakın konumda bulunmuştur (83, 85). FFA bulguları aynı SRVT' de olduğu gibi RVDT' de de tıkanıklığın parsiyel olduğunu düşündürmektedir.

2.4.7. Retina Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular ve Tanı

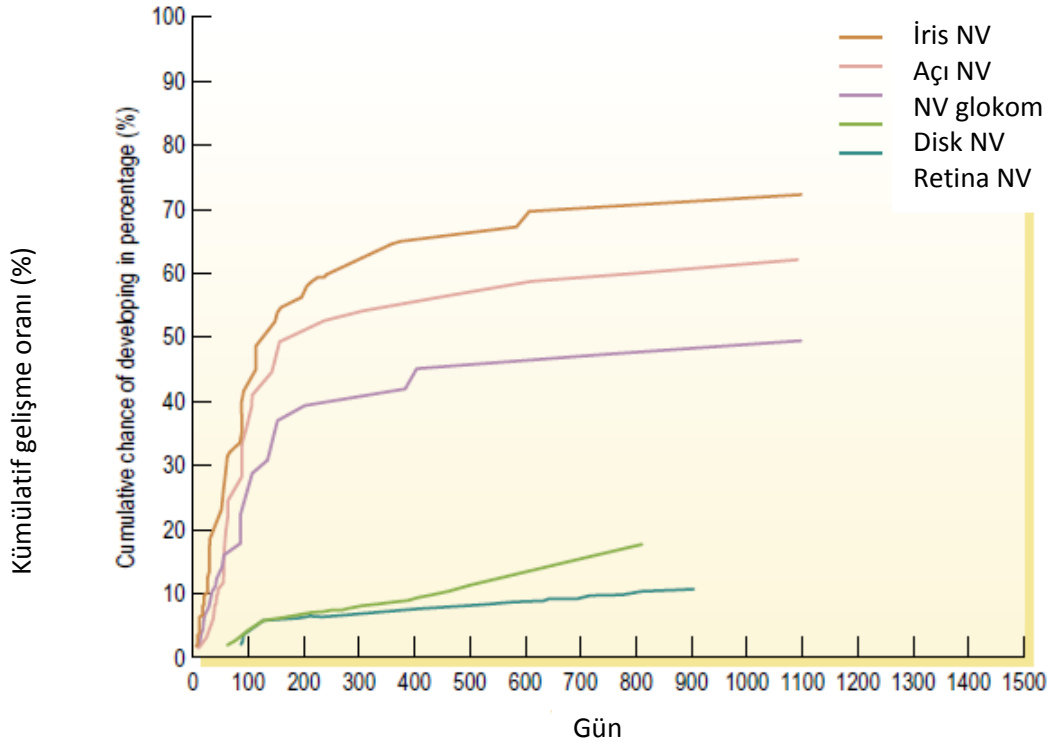
2.4.7.1. Klinik Muayene Bulguları

SRVT' de Muayene Bulguları

Non-iskemik SRVT diğer bir adıyla venöz staz retinopatisi tüm SRVT' lerin %75-80' ini oluşturur (145). Görme keskinliği her ne kadar tam görmeden el hareketine kadar geniş bir yelpazede değişse de genel olarak iskemik gruba göre daha iyidir. RAPD görülmesi non-iskemik tipte çok nadirdir. Oftalmoskopide dört kadranda nokta ve alev hemorajiler, optik disk ödemi, vasküler tortusite artışı mevcuttur. Yumuşak eksudalar nadir olmakla birlikte bazen tek tük görülebilir. Non-iskemik SRVT' de görme keskinliği düşük bulunduysa yüksek ihtimalle eşlik eden diffüz ya da kistoid makula ödeminin ortaya konması çok önemlidir. Gerçek bir non-iskemik SRVT' de muayene esnasında neovaskularizasyon bulunma ihtimali %2' den azdır. Ancak yapılan bir çalışmada non-iskemik SRVT' den iskemik tipe geçiş 18 aylık takipte %12,6 oranında bildirilmiştir (146). SRVT Çalışma Grubu' na göre hastaların %15' inin 4 ay içinde ve %34' ünün 1 yıl içinde iskemik tipe döndüğü düşünüldüğünde herhangi bir muayene esnasında neovaskularizasyon açısından yine de dikkatli olmak gerekmektedir (147). Tanı anından itibaren 6-12 ay içerisinde genel olarak fundus bulgularının tümü geriler. Ancak optosiliyer şantların gelişimi sıktır. Makula ödemi tamamen gerileyebilir ya da persistan olgularda pigmenter değişiklikler, epiretinal membran veya subretinal fibrozis gelişimi olabilir.

İskemik SRVT ise daha ciddi bir hemorajik retinopati tablosu olup tüm SRVT' lerin %20-25' ini oluşturur (145). Çok daha yaygın retinal hemorajiler nedeniyle sağlam retina alanı görmek dahi zor olabilir. Kanamalar bazen iç limitan membranı aşarak vitreus hemorajisine neden olabilir. Optik disk genellikle ödemli ve vasküler tortusite çok yaygındır. Yumuşak eksudalar çok sayıda görülür. Makula ödemi çok yaygındır ancak bazen hemoraji nedeniyle maskelenebilir. Özellikle trigliserid düzeyi yüksek kişilerde makulada lipid

birikimleri olabilir. Bu akut dönemde eksudatif retina dekolmanı ve neovasküler olmayan açı kapanması da görülebilir. Ön segment neovaskularizasyonu başlangıçtan 9 hafta içinde olguların %60' ında gelişir (82, 148). Üç ay içinde neovasküler glokom gelişimi olabilir ve bu durum "90 gün glokomu" olarak da isimlendirilmektedir. Optik disk ve retinal neovaskularizasyon gelişimi ön segmente göre daha nadirdir (Şekil-6). Fundus bulguları 6-12 ay içinde geriler ancak optosiliyer şant gelişimi non-iskemik tipe göre daha sıktır. Optik atrofi ve makuler iskemi non- iskemik SRVT' de nadir olan ancak iskemik SRVT' de sıkça görülebilen komplikasyonlardandır.



Şekil 6. İskemik tip SRVT' de uzun dönemde neovasküler komplikasyonların gelişimi

RVDT'de Muayene Bulguları

SRVT' ye göre üç kat daha sıklıkta görülen RVDT' de ilk şikayet genelikle ani başlayan görme bulanıklığı ve etkilenen bölgeye uyan alanda görme alanı defektidir. Retinal hemorajiler daha çok alev şeklindedir. Olayın yaygınlığı ve şiddetine göre değişen derecelerde makula ödemi, iskemi, yumuşak eksuda eşlik edebilir. Eğer makula korunmuşsa RVDT asemptomatik olarak da seyredebilir. Retinal neovaskularizasyon olguların %20' sinde meydana gelir. Sıklıkla 6-12 ay içerisinde neovaskularizasyon gelişimi olur. Ön segment neovaskularizasyonu diyabet ya da üveit gibi eşlik eden başka bir hastalık yoksa oldukça nadirdir. Zaman içinde tıkalı ven sklerotik hale geçer, o bölgeyi besleyen arter de daralır ve çevresinde kılıflanma gelişebilir. Kronik dönemde epiretinal membran, mikroanevrizma gelişimi veya lipid eksudasyonu görülebilir (8).

2.4.7.2. Yardımcı Tanı Yöntemleri

Genellikle akut RVT teşhisi klinik muayenede oftalmoskopik olarak tıkanan bir retina ven bölgesinde retina hemorajilerinin ve/veya makula ödeminin görülmesi ile konulur. Fundus floresein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) anatomik ve iskemik değişikliklerin ve makula ödeminin daha iyi görüntülenmesini sağlayan yardımcı tanı yöntemleridir.

Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Floresans; belirli moleküllerin kısa dalga boyu ile uyarılmaları sonrası uzun dalga boyunda ışık enerjisi yayması (emisyon) özelliğidir. Floresein molekülünün maksimal uyarılma piki 490 nm, maksimal emisyon piki 530 nm'dir. Ön kol veninden floresein verilmesinden sonra floresein molekülleri %70-85 oranında serum proteinlerine bağlanır. Retina kamerasındaki mavi filtreden geçen beyaz ışık koroid ve retina dolaşımındaki floresein

moleküllerini uyarır. Gözü terk ederken ise sarı-yeşil filtre ile mavi ışık bloke edilirken sadece floreseinin emisyonu ile oluşan sarı-yeşil ışığın filme dönüşü sağlanır.

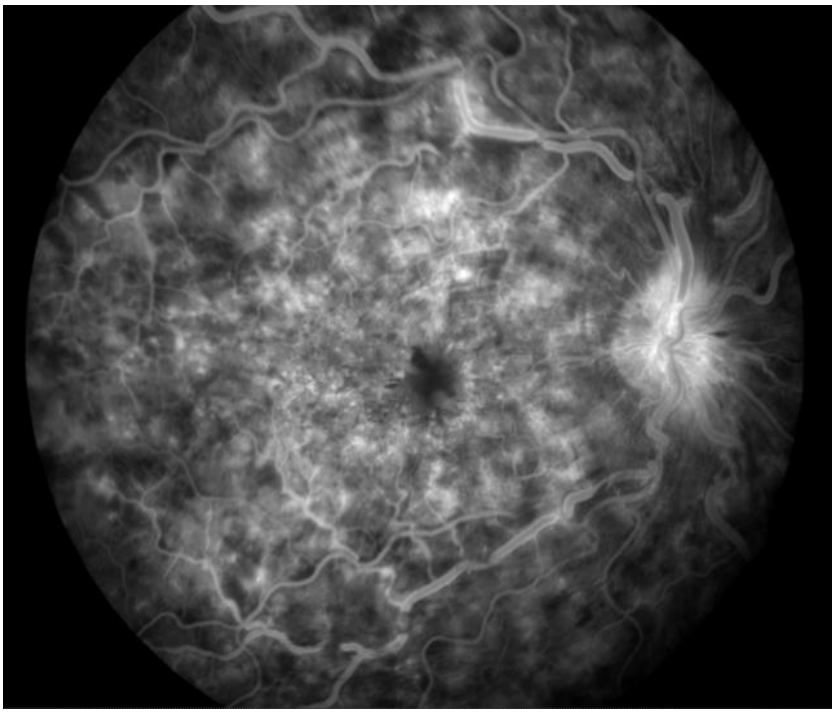
FFA' nın RVT' deki en önemli kullanım amacı iskemik ile non-iskemik RVT arasındaki ayrımı yapmaktır. Her ne kadar her olguda ve her dönemde kesin bir ayrım yapılamasa da bu konudaki en güvenilir test FFA' dır. Yapılan çalışmalarda FFA' da 10 disk alanı ve üzerinde perfüzyon defekti olan hastaların ön segment neovaskularizasyonu açısından yüksek riskli olduğu ve bu grubun iskemik grupta değerlendirilmesi önerilmiştir (149, 150). SRVT çalışma grubu FFA' da izlenen 30 disk çapı alandan daha az kapiller perfüzyon defekti olan ve bünyesinde ek olarak herhangi bir risk faktörü bulunmayan SRVT olgularını iris ve açı neovaskularizasyonu gelişimi açısından düşük riskli grup, 30 disk çapı ve yukarısında kapiller perfüzyon defekti olan ve 20/200 altında görme keskinliği olanları yüksek riskli grup olarak değerlendirmiştir (151).

SRVT'de FFA bulguları

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

Makula ödemi diffüz ya da kistoid formda görülebilir. İskemik tipte yoğun hemoraji nedeniyle makula ödeminin maskelenebildiğini unutmamak gerekir. Ön segment neovaskularizasyonu olan iskemik SRVT' de iris hiperfloresansı

görülebilir. RVT' nin ileri dönemlerinde şant gelişimi ile tıkalı ven alanından retina-koroidal venöz drenaj sağlanmaya çalışılır. Şant damarları FFA' da sızıntı göstermeyen venöz fazda yavaş dolum gösteren damarlardır. Birçoğu veno-venöz olan şantlar iskemik olanlarda arterio-venöz formda olabilir. FFA' nın en önemli faydalarından birisi de bu şant damarların neovasküler yapılardan ayrımıdır. Çünkü şant damarlarının yanlışlıkla neovaskularizasyon zannedilerek laser fotokoagulasyonu (LFK) önlenmiş olur. İskemik SRVT' deki birçok komplikasyondan sorumlu olan neovasküler damarlar iskemik alanların komşuluğundaki iyi perfüze olan bölgelerde yerleşir. Arteryel fazda erken dolan ve geç fazda sızıntı veren bu zayıf damarlar retina, optik disk ya da iris üzerinde de olabilirler.



Şekil 7. Bir SRVT olgusunda FFA görünümü

RVDT' de FFA bulguları

Etkilenen bölgede iç kan-retina bariyerinin hasarı sonucunda interstisyel alana floresein geçişi ve lezyonun proksimalinde erken hiperfloresans mevcuttur. Etkilenen alanın çevresinde sıklıkla retinal ödem olur. Bu ödem

makulaya uzanarak kistoid makula ödemine neden olabilir. Venöz fazdaki floresein geçişinde uzama iskemik tipte daha fazladır. İskemik tipteki RVDT' de kapiller floresans kaybı ön plandadır (Şekil-8).



Şekil 8. Bir RVDT olgusunda FFA görünümü

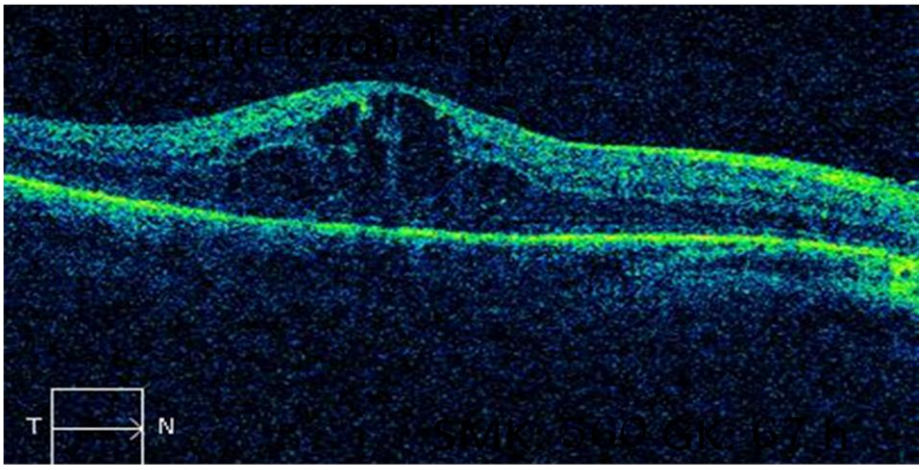
Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi (OKT) retinal kalınlık ve hacim miktarını kantitatif olarak değerlendirmeye yarayan invaziv olmayan bir testtir. OKT vitreoretinal ara yüzey ve retina katlarının kesitsel görüntülerini sağlaması nedeniyle birçok arka segment hastalıkları hakkında detaylı bilgiler verebilir (152). Spektral domain OKT (SD-OKT) daha yüksek çözünürlüklü görüntü sağlayan, daha az parazitin olduğu yeni nesil OKT teknolojisidir (153). Bu sayede retina katlarının in vivo histolojik kesite yakın netlikteki görüntüleri alınmış olur (154).

OKT'de kullanılan ışık "superluminesent diod laser" cihazından sağlanan yaklaşık 800 nm dalga boyundaki kızılötesi laser ışığıdır. Bu ışık kaynağından çıkan ışık demeti yarı saydam bir ayna tarafından ikiye ayrılır. Birinci ışın dokuya giderken, diğer ışın demeti referans aynaya doğru gider.

Dokudan yansıyan ışık dokuların özelliklerine bağlı olarak değişik şiddetlerde ve fazlarda dalgalara ayrılarak geri döner. Referans aynadan gelen ışık dalgası ile dokulardan yansıyan ışık dalgasının interferans yaparak oluşturdukları yeni dalga interferometri tarafından analiz edilerek, derinlik ve dokuların ışık reflektivitesine göre kesitsel görüntüler bilgisayar yardımıyla oluşturulur.

OKT, SMK değerlendirilmesinde hem kantitatif hem de kalitatif bir tanı aracıdır ve görme keskinliği ile yüksek oranda ilişkilidir. OKT, makula ödeminin belirlenmesi, tedavi gerekliliğinin tespiti ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesi için RVT' de kullanılmaktadır. Makula ödeminde düşük yansıtıcılığa sahip intraretinal sıvı, foveal bölgede kubbe şeklinde elevasyon yapan yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid boşluklar görülebilir (Şekil-9). Ayrıca iç ve dış fotoreseptör segmentleri arasındaki bileşke (IS/OS bandı) bütünlüğü yanı sıra seröz makula dekolmanı, epiretinal membran, makula deliği gibi ek patolojiler saptanabilir (16, 155,156).



Şekil 9. RVT' ye bağlı makula ödeminin OKT görüntüsü

2.4.8. Tedavi

Hastalığın tedavi yaklaşımı iki ana başlıkta değerlendirilir:

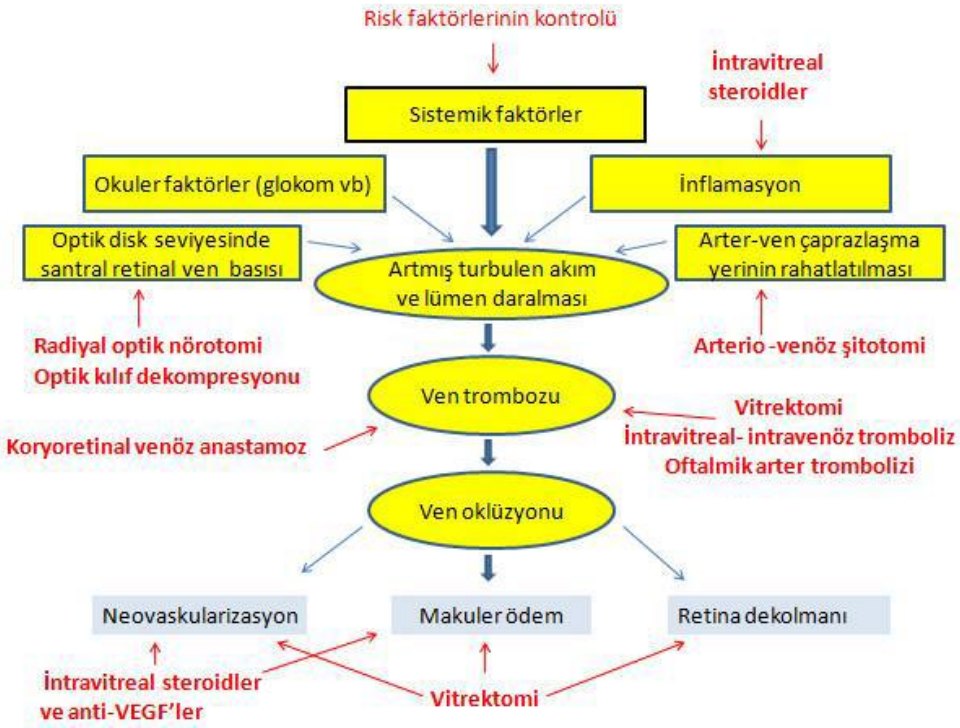
a. Retina ven tıkanıklığının tedavisi

a.1. Tıkanıklığın tedavisi

a.2. Komplikasyonların tedavisi: RVT' ye bağlı gelişen ve tedavi uygulanabilen komplikasyonlar; makula ödemi, epiretinal membran, neovaskülarizasyon, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokomdur.

b. Retina ven tıkanıklığına eşlik eden ve risk oluşturan sistemik hastalıkların tedavisi: Yapılan geniş prospektif çalışmalarda RVT geçiren olguların beyin veya kalp hastalıklarına bağlı ölüm risklerinin arttığı bildirilmiştir (157). Bu nedenle RVT olan tüm olgular sistemik risk faktörleri açısından değerlendirilip tedavi edilmelidir.

Genel olarak RVT tedavi prensipleri şekil-10' da özetlenmiştir (158). Burada sadece RVT sonucu gelişen makula ödeminin tedavisi anlatılacaktır.



Şekil 10. RVT patofizyolojisi ve güncel tedavi seçenekleri

2.4.8.1. Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödemi Tedavisi

Laser Fotokoagülasyon

Neovasküler komplikasyonların geliştiği durumlarda panretinal fotokoagülasyonun, makula ödemi için ise grid şeklinde fotokoagülasyonun etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (81, 151). Grid laser fotokoagülasyon; 0.1 sn süreyle, 50-100 µm çapında, hafif-orta derece nokta yanıklar oluşturan mavi-yeşil argon laserle, anjiografik sızıntı alanlarına ve FAZ dışına uygulanmaktadır (159).

Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu tarafından makula iskemisi olmayan, 3-6 ayda kendiliğinden iyileşmeyen ve görme keskinliği 20/40'ın altında olan gözlere grid laser fotokoagülasyon uygulanmış ve RVDT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir (81). Son yıllarda yapılan randomize, kontrollü bir çalışmayla grid laser fotokoagülasyonun etkinliği tekrar rapor edilmiştir (18).

Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Çalışma Grubu raporlarında non-iskemik SRVT' ye bağlı makula ödemi için grid laser fotokoagülasyonun ödemi azalttığı gösterilse de görme keskinliğine etkisi olmadığı için tedavide önerilmemiştir (160). İskemik SRVT' de ise ön veya arka segment neovaskülarizasyonu gelişene kadar panretinal laser fotokoagülasyonun ertelenmesi gerektiği ortaya konulmuştur (151). Neovaskülarizasyonu olan gözlerde ise panretinal laser fotokoagülasyon uygulandığında ön segment neovaskülarizasyonunun %90 gerilediği saptanmıştır (151).

Scatter laser fotokoagülasyon tedavisinin ise görme keskinliği ve makuler değişikliklere etkili olmadığı, periferik görme alanında daralmaya neden olduğu saptanmıştır (161).

Laser fotokoagülasyonun; laser skarlarının genişlemesi, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı defekti gibi komplikasyonları gelişebilmektedir (50).

İntravitreal İlaç Tedavisi

İntravitreal Kortikosteroidler

Kortikosteroidler fosfolipaz A2' yi inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu bloke ederler. Böylelikle hem prostaglandin hem de lökotrien üretimi inhibe olur. Lokal olarak vazokonstriktif etkileriyle intersellüler ödemi azaltırlar, makrofaj aktivitesini baskılarlar, lenfokin üretimini azaltırlar. RVT' ye bağlı makula ödeminde başlangıçta ortaya çıkan iskeminin başlattığı bir enflamasyonla zincirleme şekilde ilerleyen ve daha sonra kısır döngü haline gelen bir süreç vardır (71). Kortikosteroidlerin; damar geçirgenliğini azaltma, proinflamatuar sitokin ve VEGF salınımı inhibe etme, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenleme, fibrin depolanmasını ve lökosit akımını engelleme, enflamatuar hücre göçünü baskılama özelikleri ile makula ödemi sürecine olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir (31-34, 162-164).

Kortikosteroidler subtenon, peribulber, intravitreal enjeksiyon veya implant şeklinde uygulanabilir. Özdek ve ark. RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde subtenon triamsinolon asetoid uygulamasının grid laser fotokoagülasyon ve intravitreal triamsinolon asetonide (İVTA) göre daha az etkin olduğunu bildirmişlerdir (165).

Hayvan çalışmalarından kısa süre sonra kortikosteroidlerin insandaki intravitreal enjeksiyonlarının ilk raporları diyabetik makula ödemi tedavisinde 2001' de ve SRVT'ye bağlı makula ödemi için ise 2002' de yayınlanmıştır (166, 167). Günümüzde RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde kullanılan steroidler, İVTA ve "steroid ile kaplanmış intravitreal yavaş salınım platformları" (implant) olarak ayrımlanabilir (168).

İntravitreal Triamsinolon Asetonid

Ödem ve vasküler proliferasyon ile seyreden hastalıklarda önemli bir tedavi seçeneği olabileceğini öne süren birçok çalışmada İVTA kullanılmıştır

(12, 39, 167, 169-173). Yapılan çalışmalarda 1-25 mg arası değişen dozlarda İVTA' nın prezervan madde içermeyen preperatları tavşanlara uygulanmış ve belirgin bir toksisiteye rastlanmamıştır (174-177).

RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde İVTA kullanılan olgularda tedavi ile görme keskinliğinde artış ve OKT' de belirgin SMK azalması olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (167, 178). İVTA ile ilgili en kapsamlı prospektif, randomize çalışma olan SCORE çalışmasında 4 ayda bir tekrarlanan 1 mg ve 4 mg İVTA uygulanan gruplar ile gerektiğinde grid laser fotokoagülasyon yapılan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Fakat RVDT' ye bağlı makula ödemi 36 ay takip edilen olgularda görme keskinliği artışı en fazla grid laser fotokoagülasyon yapılan kontrol grubunda izlenmiştir (18). SRVT' ye bağlı makula ödemi 24 ay takip edilen olgularda ise görme keskinliği artışı en fazla 1 mg İVTA grubunda izlenmiştir (23).

İntravitreal kullanılan triamsinolon asetonidin etki süresinin kısa olması ve sonrasında makula ödeminin nüks etmesi nedeniyle etki sürelerinin daha uzun olduğu varsayılan intravitreal yavaş salınım platformları ve polimer ilaç depoları geliştirilmiştir (168).

İntravitreal Yavaş Salınım Platformlari

İntravitreal Flusinolon Asetonid İmplant (Retisert®)

Retisert® üzerinde 0,59 mg flusinolon asetonid konumlanmış, biyoyıkıma uğramayan polimer yapılı bir platformdur. İlk günlerden itibaren, günde 0,6 µg ilaç salınımı başlar ve ortalama olarak 1. ay sonunda bu doz 0,3-0,4 µg' a düşerek bir anlamda idame dozu olarak devam etmektedir. Yaklaşık olarak ilacın idame süresi 30 ay olarak saptanmıştır. Retisert® implant 2005 yılında enfeksiyöz olmayan üveitlerde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır ve bu hasta grubundagerek etkinlik ve gerekse güvenlilik olarak tolere edilebilir özellikler göstermiştir (179).

SRVT' ye bağlı kronik makula ödemi tedavisinde Retisert® uygulanan 14 hastanın 14 gözünün dahil edildiği bir çalışmada, çalışma sonrası 5

hastaya glokom cerrahisi ve tüm hastalara katarakt cerrahisi uygulandığı bildirilmiştir (180). Ayrıca diyabetik makula ödemi tedavisinde Retisert®' in kullanıldığı çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada çok yüksek sıklıkta görülen GİB artışı ve katarakt gelişimi gibi sorunlar nedeniyle bu uygulama diyabetik makula ödemi tedavisinde yaygınlaşmamıştır (181).

İntravitreal Triamsinolon Asetonid İmplant (Verisome®)

Verisome®, standart 30 G intravitreal enjeksiyon ile vitreus içine olağan bir intravitreal enjeksiyon uygulamasıdır. Bu uygulama ile vitreus içine biyoyıkıma uğrayabilen bir sfer konulmaktadır ve ilaç salınımı tamamlandığında platform da erimektedir. 25 µl' lik sferden 6,9 µg triamsinolon asetonid 6 aylık süre ile salınmaktadır. Yapılan faz-1 çalışmasında iyi tolere edildiği gösterilmiştir (182).

Verisome®, RVT' de görme keskinliği 20/40 ile 20/200 arasında olan ve SMK' sı 250 µm' nin üzerinde olan hastalarda kullanılmıştır (183). Etkinliği yeterli görülmekle birlikte henüz rutin kullanıma girmemiştir.

İntravitreal Deksametazon İmplant (Ozurdex®)

Deksametazon, oftalmolojide ilk kullanılan ve oküler toksisite açısında en güvenilir olan kortikosteroiddir (184). Ayrıca oküler toksoplazmozis ve endoftalmi tedavisinde intravitreal uygulandığı çalışmalar mevcuttur (185,186). Deksametazonun intravitreal olarak uygulanması ile, çok düşük bir dozla çok yüksek bir göz içi konsantrasyon elde edilmektedir.

Kortikosteroidlerin sitoplazmada bulunan steroid-reseptör kompleksinin nükleusa ulaşımı ve nükleus elemanlarına bağlanması ile gen dizilerinde farklı biyolojik yanıtlar yaratmaları söz konusu olmaktadır (187). Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından deksametazon, triamsinolon asetonide göre yaklaşık 5 kat daha güçlüdür (188).

Birçok steroid, karaciğer hücresi tarafından lipid ve suda çözünen metabolitlere değiştirilir ve sonuçta suda çözünmüş olarak idrardan atılırlar. Bu nedenle suda çözünürlük özelliği; emilim, dağılım ve atılım açısından bir steroidde bulunması gereken en önemli özelliklerden birisidir (26). Suda çözünmeyen maddeler için alkol ya da özel çözücüler kullanılmak zorunda kalınmaktadır ve bunların bir çoğuda oküler toksisite göstermektedir. Örneğin;triamsinolon asetonid kendisi toksik olmamasına karşın koruyucu olarak bulunan benzil alkol ve benzeri bazı katkı maddelerine bağlı retinal toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle deksametazonun suda eriyebilir olması önemli bir özelliğidir (184).

Deksametazonun, triamsinolon asetonid ve fluosinolon asetonide göre, trabeküler ağa daha az afinite göstermesi ve suda erime özelliği olması nedeniyle GİB artışında daha sınırlı etkisinin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (26, 45, 187).

Deksametazonun vitreus içindeki yarı ömrü yaklaşık 5,5 saat dolayındadır. Vitreus içinde hızla yüksek etkinlik düzeyine ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini kaybeden dekzametazon için etki süresini uzatacak yollar aranmıştır (25, 70, 184, 187-189). Bu amaçla üzerine ilaç konumlandırılan bazı salınım platformları geliştirilerek, yavaş salınım teknolojisi yardımıyla 6 aydan 3 yıla kadar göz içinde etkili düzeyde, sürekli ve güvenli dozda kalan bir ilaç etkisi elde etmek için çalışmalar yapılmıştır. Genel olarak, “biodegradable drug delivery technology” olarak tanımlanan teknolojik çalışmaların sonucu olarak ortaya çıkmış olan Novadur® platformu (0,5 mm × 6 mm boyutunda mikrorod) 1990’ lı yıllarda geliştirilmiştir.

Bu platform üzerinde konumlanmış uzun etkili deksametazon (Ozurdex®;Allergan Inc.Irvine, CA) intravitreal olarak, tek kullanımlık ve 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir. Toplam olarak 0,7 mg 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 çalışılır. Bu süre sonunda, deksametazon biter ve geriye kalan platform kendiliğinden biyoyıkıma uğrayarak su ve karbondiokside dönüşür.

Deksametazon implant, RVDT ve SRVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde, 2009 yılı Temmuz ayında FDA onayı almıştır.

Deksametazon implantın RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkili olduğu ilk kez, çok merkezli prospektif ve randomize bir çalışma olan GENEVA (Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion with Macular Edema) çalışmasında ortaya konulmuştur (26). Çalışmaya alınan 1267 hasta üç gruba ayrılarak, 0,7 mg ve 0,35 mg deksametazon implant uygulanan hastalar kontrol grubu hastalarla karşılaştırılmıştır. Deksametazon implantın özellikle ilk 3 ay içerisinde uygulanırsa RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde uzun vadede görme kaybını azaltabileceği belirtilmiştir (46). Ayrıca deksametazon implant uygulanan hastalarda görme artışının her zaman tedavisiz kalmış hastalara kıyasla daha iyi olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (26, 46, 47).

Deksametazon implant, 2010 yılının Eylül ayında nonenfeksiyöz üveit ve buna bağlı makula ödemi tedavisinde FDA onayı almıştır. Williams ve ark.[45] üveitlerde görülen makula ödemi ve katarakt cerrahisi sonrası gelişen makula ödemi (Irvine-Gass sendromu) tedavisinde deksametazon implant kullanımının oldukça etkili olduğunu kaydetmişlerdir (190).

Deksametazon implant kullanımının diyabetik makula ödemi üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere değişik faz-3 çalışmalar yapılmıştır. Bu konuda devam eden çalışmalar da mevcuttur (191, 192).

İntravitreal Anti-VEGF'ler

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) endotel hücrelerine spesifik, potent etkili, fizyolojik ve patolojik yeni kan damarları oluşumunda güçlü rol oynayan bir moleküldür (193, 194). VEGF' nin çeşitli alt grupları mevcuttur. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, plasental büyüme faktörü (PlGF) ve yılan zehiri VEGF' si (svVEGF, VEGF-F) adı verilen yedi üyeden oluşmaktadır (194). Anjiyogenez için en önemlisi VEGF-A' dır (195).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, iskemik göz hastalıklarında görülen neovaskülarizasyonlarda anjiyogenetik uyarımdan sorumlu olan temel moleküldür (196). İskemi sonucunda başta RPE, perisit ve müller hücrelerinden olmak üzere VEGF salınır. Salınan VEGF lökostazisi arttırarak, retina endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları bozarak kan-retina bariyerinin bozulmasına ve bunun sonucunda retinada eksudasyon ve ödem oluşmasına yol açmaktadır (197-199).

Oftalmolojide, özellikle vitreoretinal bozuklukların patogenezinde rol alan VEGF' nin etkilerini inhibe etmek amacıyla intravitreal enjeksiyon yoluyla tedavide kullanılan, monoklonal antikor özelliğinde olan anti-VEGF ilaçlar ranibizumab ve bevacizumabtır. Pegaptanib ise bir monoklonal antikor olmamasına rağmen aynı etkiyi göstermektedir.

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün anjiogenezdeki rolünün anlaşılması ve anti-VEGF ilaçların yaşa bağlı makula dejeneresansı tedavisinde kullanımının onaylanmasından sonra bu tedavi yaklaşımı RVT gibi VEGF' nin rol aldığı diğer oküler hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. RVT sonrası yüksek intravitreal VEGF düzeyleri birçok çalışmada gösterilmiştir (14, 200).

Pegaptanib Sodyum

Pegaptanib (Macugen®; OSI Eyetech, New Jersey, USA) polietilen glikol birimine kovalent bağlı, 28 bazlık bir RNA aptameridir. Pegaptanib, VEGF' nin 165 amino asitlik izoformuna ekstrasellüler olarak bağlanır ve VEGF' nin reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu sonucu gelişen koroidal neovaskülarizasyonun tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (201). Ayrıca RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkin ve güvenilir olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (202).

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) 48 kD büyüklüğünde, monoklonal fare antikorununinsanlaştırılmış Fab fragmanıdır. Monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuştur. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanamayacağı ve kompleman aracılıklı immun yanıtları oluşturamayacağı düşünülmektedir (203). VEGF-A' nın tüm izoformlarını nötralize eder.

RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkinliği birçok çalışmada ortaya konulmuştur (204,205). BRAVO ve CRUISE çalışmalarında RVDT ve SRVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde ranibizumab enjeksiyonlarıyla anlamlı harf kazanımlarının saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarda ranibizumabın, VEGF üretiminin yarattığı iskemik kaskadın tamamına etki ederek VEGF' nin yarattığı kısır döngüyü kırdığı belirtilmiştir (19, 20).

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®; Genentech Inc., South San Francisco, California, USA) 2004 yılında FDA tarafından metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde intravenöz uygulanması için onay verilmiş, insanlaştırılmış monoklonal VEGF antikorudur. Rosenfeld ve ark. tarafından yayınlanan makaleden sonra RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde dünya çapında endikasyon dışı ilaç olarak intravitreal kullanımına başlanmıştır (206-209).

Literatürde RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde 1-2.5 mg arasında değişen dozlarda bevacizumab kullanılmıştır. Her ne kadar intravitreal bevacizumab tedavisinin optimum dozu henüz belirlenmemiş olsa da, Wu ve ark. 1.25 mg ve 2.5 mg'lık bevacizumab dozları arasında enjeksiyon sayısı, anatomik ve fonksiyonel sonuçlar açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (209).

Aflibercept (VEGF Tuzağı / VEGF Trap)

VEGF Trap, VEGF reseptörü 1 ve 2' nin bağlanma domainleri ile IgG' nin Fc parçasının rekombinant füzyon proteinidir. VEGF ailesinin tüm üyelerini inhibe etmek için tasarlanmıştır. Tüm VEGF ailesi yanısıra, damar permeabilitesinde çok önemli rol oynayan plasental büyüme faktörünü (PIGF) de bağlamaktadır. VEGF-A' ya ranibizumabdan 140 kat daha fazla afinite ile bağlanır ve yarı ömrü daha uzundur. 6 ay boyunca aylık olarak 2 mg/0.05 ml enjeksiyon uygulanan daha sonrasında ise gerektiğinde enjeksiyon protokolü izlenerek yapılan çalışmada 1 yıl sonunda SRVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkin ve güvenilir olarak saptanmıştır (22).

Cerrahi Tedavi

Vitreomakuler Ayrıştırma ile Birlikte Vitrektomi

RVT' de makula ödemi görülme sıklığının arka vitreus dekolmanı gelişimi ile azaldığı gözlenmiştir (210, 211). Arka vitreus dekolmanının makula ödemini azaltmasında olası mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinleri azaltması ve retinanın aköz tarafından oksijenlenmesini arttırması olarak açıklanmıştır (212).

Arteriyovenöz Şitotomi ile Birlikte Vitrektomi

RVDT' nin arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşması sonucundan hareketle, bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun etkileri araştırılmıştır (212). Bu teknikte sırasıyla standart üç portlu pars plana vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde İLM soyulması sonrası adventisyal kılıfın diseksiyonu işlemi uygulanmaktadır. Bu teknik ile ilgili çalışmalarda görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, makula ödeminde azalma gibi sonuçlar bildirmiştir (213). Fakat elimizdeki

verilerin kısıtlı olması nedeniyle RVDT' de bu yöntemin etkinliğini belirlemek güçtür (214).

Radyal Optik Nörotomi

Pars plana vitrektomi sonrasında bıçağın ucu optik diskin nazal sınırına doğru yerleştirilerek, optik diskin dışından skleral bileşkeye doğru ilerletilmesi yöntemin temelini oluşturmaktadır. Radyal optik nörotominin seçilmiş olgularda tedavide etkin olabileceği gösterilmiştir.Santral retinal ven üzerindeki baskıyı ortadan kaldırarak ve venöz akımı arttırarak makula ödemini hızla azalttığı ve görmede iyileşme sağladığı düşünülmektedir (214).

Laserle Oluşturulan Koryoretinal Venöz Anastomoz

Argon veya Nd-YAG laser kullanılarak retinal damarın arka duvarının ve bitişiğindeki Bruch membranının delinmesiyle tıkalı santral retinal venin by-pass edilmesi temel prensiptir. Bazı çalışmalarda RVT' de iskemiye ilerlemeyi önlemek amacıyla koryoretinal anastomoz oluşturulması denenmiştir (215, 216). Son olarak 113 hastayla yapılan kontrollü bir çalışmada görme keskinliği ve makula ödemi ile ilgili olumlu sonuçlar elde edilmiştir (49).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda gerilemeyen vitreus hemorajisi, fibrovasküler proliferasyon, ön-arka segment neovaskülarizasyonu ve traksiyonel retina dekolmanı gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir (215).

2.4.9. Prognoz

Genel olarak RVT kendini sınırlayan bir hastalıktır. Retinopatinin düzelme süresi ve düzeyi kişiden kişiye farklılık gösterir. Genel olarak genç popülasyonda ve risk faktörü az olan bireylerde daha iyi bir fonksiyonel ve anatomik geri kazanım mevcuttur (217).

2.4.9.1. SRVT' de Görme Prognozu

Hayreh ve ark. non-iskemik SRVT geçiren, retinopatinin ve makula ödeminin takip süresinde tamamen iyileştiği 155 olguluk serilerinde olguların %65' inde 20/25 ve üzerinde, %77' sinde 20/40 ve üzerinde, %7' sinde 20/50–20/70 arasında, %9' unda 20/80–20/200 arasında ve %7' sinde ise 20/400 ile parmak sayma düzeyi arasında sonuç görme keskinliği bildirmiştir. Hastaların %30' unda santral skotom tespit edilmiştir (218).

SRVT Çalışma Grubu' nun verilerine göre SRVT' de sonuç görme keskinliği büyük ölçüde ilk andaki görme keskinliğine bağlıdır. Bu çalışmada ilk başvurudaki görme keskinliği 20/200' ün altında olan olguların %80' inde görme keskinliğinde artış görülmemiştir. Ancak 20/40 üzerinde görme keskinliği ile başvuran olguların %65' inde takiplerde bu seviye korunmuştur (147).

SRVT hastalarında nihai görme keskinliği üzerindeki en önemli faktörlerden biri de iskemi ve bunun düzeyidir. Yapılan bir çalışmada iskemik SRVT' li olguların %87' sinde sonuç görme keskinliği 20/400 ve daha altında, non-iskemik olguların %57' sinde ise 20/30 ve üzerinde bulunmuştur (148).

Makula ödemi ve neovaskularizasyon varlığı da görme prognozu üzerinde çok etkilidir. Her ne kadar panretinal LFK neovasküler komplikasyonlar açısından oldukça faydalı bulunmuş olsa da SRVT' deki dirençli makula ödemi için yapılan grid LFK' nın görme keskinliğini arttırıcı etkisi bulunmamıştır (147, 160).

Özellikle 50 yaşından önce görülen ve optik disk vasküliti olarak adlandırılan hafif form bir SRVT olarak kabul edilen papilloflebitte kendiliğinden düzelme sık olarak gözlense de prognoz her zaman çok da iyi olmayabilir. Yapılan bir çalışmada bu hastaların %30' unda iskemik tablo geliştiği, %40' ında sonuç görme keskinliğinin 20/200 ve altında olduğu gösterilmiştir (219).

SRVT' nin bir formu olarak kabul edilen HRVT' deki görme prognozunun araştırıldığı bir çalışmada 27 non-iskemik ve 14 iskemik tip HRVT geçiren 41 olgu incelenmiş, görme keskinliği seviyelerinin non-iskemik

grupta olguların %40' ında 20/25 ve üzerinde, %29' unda 20/30–20/80 arasında, %18,5' inde 20/100–20/200 arasında, %11' inde 20/400 ile parmak sayma arasında olduğu bulunmuştur. İskemik grupta ise bu oranlar sırasıyla %7, %14, %43 ve %36 olarak bulunmuştur (75).

2.4.9.2. RVDT' de Görme Prognozu

RVDT Çalışma Grubu makula iskemisi olmayan ve görme keskinliği 20/40 ve altında olan olguların üçte birinde 3 yıllık takipte görme düzeyinde anlamlı artış bildirmiştir. RVDT olan ve tedavisiz izlenen olguların üçte birinde sonuç görme keskinliği 20/40' ın üzerinde bulunmuştur (81). Yine aynı grubun çalışmasında 5 optik disk çapından daha fazla perfüzyon defekti olan hastalar neovaskularizasyon gelişimi açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmiş ve LFK uygulanmazsa görme prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir (161). Güncel uygulamada bu olgular 4 aylık aralıklarla izlenmekte ve neovaskularizasyon gelişimi olursa LFK uygulanmaktadır. RVDT olgularında neovaskularizasyon gelişimi ortalama %20 olarak bulunmuş ve bu olguların tedavisiz bırakıldığında %60' ının vitreus hemorajisi geliştirdikleri bildirilmiştir. Sektöryel panretinal LFK ile bu oran %30' lara düşmektedir (220).

2.5. İntravitreal Deksametazon İmplantın Önemli Komplikasyonları

Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar GİB artışı, katarakt progresyonu ve endoftalmidir.

2.5.1. Travmatik Katarakt ve Katarakt Progresyonu

Enjeksiyon yapan cerrahların doğru enjeksiyon teknikleri konusunda eğitilmesiyle, travmatik katarakt sıklığı çok düşük olmaktadır. Ancak hastanın başını aniden hareket ettirmesi veya iğne ucunun yanlışlıkla lense doğru

hareket ettirilmesi hiçbir zaman tam olarak engellenemez, hatta deksametazon implantın intralentiküler enjeksiyonlarıyla bile karşılaşılabilinir (221).

Uygulamaya bağlı gelişen bu travmatik kataraktın dışında; enjekte edilen deksametazona bağlı katarakt gelişimi ve mevcut kataraktın progresyonuna rastlanılmaktadır. GENEVA çalışmasında 0,7 mg deksametazon implant yapılan grupta 180 günlük takip sonunda hastaların %7,3' ünde katarakt gelişimi izlenmiştir (26). Bir başka randomize, kontrollü çalışmada katarakt sıklığı 0,7 mg grubunda %15, 0,35 mg grubunda %12 ve kontrol grubunda %7 olarak bildirilmiştir (222).

2.5.2. Arka Vitreus Dekolmanı ve Retina Dekolmanı

Arka segmente keskin uçlu bir aletle girmek retina hasarı riski taşır. Giriş noktasının fazla geride olması (>5mm), iğnenin yanlış tarafa yönlendirilmesi veya iğnenin giriş yolu üzerinde retina ya da koroid dekolmanının bulunması sonucu retina hasarı gelişebilir. Enjeksiyondan önce ve sonra periferik retinanın kontrolü rutin enjeksiyon protokolüne eklenmelidir (214).

İntravitreal enjeksiyon birçok olguda arka vitreus dekolmanını başlatır, bu durumun yırtıklı retina dekolmanı gelişiminden önce görülen ana olaylardan biri olduğu bilinmektedir. Arka vitreus dekolmanının başlangıcı tekrarlayan cerrahi girişimlerin neden olduğu hafif enflamasyon ile ilişkili olabilir. Ayrıca intravitreal enjeksiyonun vitreus reflüsüne sebep olması retina dekolmanı ya da dekolmana yatkınlık yaratan retina hasarları için bir risk faktörüdür (214).

İkinci bir deksametazon implant enjeksiyonuyla takip süresi 360 güne çıkarılan GENEVA grubunun çalışmasında, 1830 hastanın 4' ünde retina dekolmanı geliştiği bildirilmiştir (27).

2.5.3. Vitreusta Uçuşan Cisimler ve Vitreus Hemorajisi

İntravitreal enjeksiyonu takiben birçok hasta vitreusta yüzen maddeler fark ettiğini belirtmektedir. Vitreus hemorajisi ise iğnenin arka segmente ulaşmak için koroidi penetre etmesine bağlı olduğu kadar, enjeksiyon sonrası vitreusta traksiyon ve preretinal hemorojiye neden olan değişikliklere bağlı da gelişebilir. Çalışmalarda deksametazon implanta bağlı olarak vitreus hemorajisi %2-3 sıklığında rapor edilmiştir (26, 27, 222).

2.5.4. Endoftalmi

Enfeksiyöz endoftalmi intravitreal enjeksiyonların en korkulan komplikasyonudur ve intravitreal olarak kullanılan tüm ilaçların uygulanmalarını takiben bu durum ortaya çıkabilir. Endoftalmiyi önlemek için; ön segment ve adneksiyal yapıların akut ve kronik enfeksiyonları tedavi edilmeli, enjeksiyon esnasında oküler yüzeyin hazırlanmasında bakteri kontaminasyonunu en aza indirmek hedeflenmeli, hastalar endoftalminin olası belirti ve bulguları açısından bilgilendirilmelidir (214).

Deksametazon implant sonrası etkenin Alloiococcus otitidis olduğu akut endoftalmi olgusu ve bir de endoftalmi süphesi nedeniyle vitrektomi uygulanan olgu bildirilmiştir (223, 224). Çok merkezli randomize klinik çalışmalarda ise karşılaşılan bir endoftalmi olgusu bildirilmemiştir (26, 27, 222).

2.5.5. Göz İçi Basıncı Artışı ve Glokom

Enjekte edilen hacme bağlı olarak göz içi enjeksiyonlar GİB artışına neden olmaktadır. Hiç vitreus reflüsü olmaması durumunda 0.1 ml'lik bir enjeksiyon sonrası GİB'de ortalama 46 mmHg artış meydana gelir. GİB ilk 30 dakika içerisinde hızla normal değerlere döner. Enjeksiyondan 3-24 saat sonra ise GİB başlangıç değerlerine yakın bir seviyeye ulaşır (225).

Göz içi basıncındaki hacme bağlı artışların yanı sıra İVTA enjeksiyonu sonrası göreceli olarak erken ve klinik olarak anlamlı GİB artışları da bildirilmiştir (226). Bunun nedeni erken steroid etkisi olabileceği gibi trabeküler ağda akışın triamsinolon asetonid kristalleri tarafından engellenmesi de olabilir.

İntravitreal enjeksiyon sonrasında devam eden sürekli GİB yüksekliği enjekte edilen ajanın veya çözücünün farmakolojik etkisine, enjeksiyon sonrasında gözde meydana gelen yapısal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Elimizdeki veriler sadece ilaca bağlı etkilerin önemli bir rol oynadığını ve GİB' de kalıcı artışların neredeyse tamamen kortikosteroidlerin enjeksiyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

GENEVA çalışmasında hastaların %25' inde GİB artışı izlenmiş, hastalarda GİB'in 60. günde zirve yaptığı, 180. günden itibaren de tekrar ilk noktasına döndüğü bildirilmiştir (26). İki yıl takip süresi olan prospektif randomize bir çalışmada intravitreal Anti-VEGF tedavi uygulanan hasta grubunda, tedavi uygulanmayan kontrol grubuna kıyasla GİB artışı oranları arasında anlamlı farklılıklar izlenmemiştir (227).

Ayrıca implant kullanımı ile karşımıza çıkan yeni bir sorun olarak; afak ya da ön kamara lensi olan veya daha önce vitrektomi yapılan hastalarda deksametazon implantın ön kamaraya yer değiştirerek GİB artışı ile korneal dekompanzasyona yol açtığı olgular bildirilmiştir. İmplantın erken alınmadığı hastalarda ise kornea transplantasyonu ihtiyacı doğduğu belirtilmiştir (228, 229).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina ve Vitreus Kliniği'nde indirekt oftalmoskopi, optik kohorens tomografi ve floresein anjiografi ile retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tanısı alan, görme azalması makula ödemi kaynaklı olan ve tedavi olarak 0,7 mg intravitreal deksametazon implantı uygulanan ve en az 6 aylık takibi kliniğimizde yapılmış olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sürecinde tüm olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Standardize Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli değerlendirildi. Tüm hastaların GİB' leri aplanasyon tonometrisi ile ölçülüp ve santral kornea kalınlıklarına göre düzeltildi. Yarıklı lamba biyomikroskopi ile ön ve arka segment incelemesini içeren ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. OKT görüntüleri için, spektral-domain OKT olan Cirrius OCT (software version 5.4.6) kullanıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrası SMK değerleri takiplerde kaydedildi. Enjeksiyon öncesi ve takip sırasındaki FFA bulguları not edildi. OKT' de SMK' sı ≥250 µm olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Aktif ön veya arka segment neovaskülarizasyonu, koroid neovasküler membran, diyabetik retinopati saptanan, aktif göz içi enfeksiyon veya enflamasyon bulunan, arka segmenti değerlendirmeyi engelleyen ortam opasiteleri olan, OKT cihazı ile ölçüm alınamayan, afak veya ön kamara göz içi lensi olan, GİB kontrolü için birden fazla antiglokomatöz moleküle ihtiyaç duyulan glokomu ya da oküler hipertansiyonu bulunan, steroid ile indüklenen GİB artışı öyküsü olan, sistemik steroid veya antikoagülan kullanımı olan ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' ndan çalışma onayı alınmıştır. Olguların hepsine uygulama öncesinde deksametazon implant kullanımı konusunda bilgilendirme yapılmış, intravitreal enjeksiyonun uygulanma şekli, beklenen etkisi, olası komplikasyonları anlatılmış ve işlemin gerçekleştirilmesi için bütün katılımcılardan aydınlatılmış onam formları alınmıştır.

3.1. Enjeksiyon Tekniği

Tüm enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullarda yapıldı. Uygulanan standart teknikte %0,05 proparakain hidroklorid (Alcaine®, Alcon, USA) ile topikal anestezi sağlandıktan sonra göz kapakları ve çevresi %10' luk, göz yüzeyi ise %5' lik povidon-iyodin ile temizlenip steril örtü örtüldü. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyi dengeli tuz solüsyonu ile yıkandı. Alt temporal bölgede bir ölçek yardımıyla fakik gözlerde limbustan 3.50 mm, psödofakik gözlerde limbustan 3.00 mm uzaklıkta olacak şekilde konjonktiva işaretlendi. İşaretle belirlenen noktadan ve 22 G uçlu, tek kullanımlık, önceden yüklenmiş olarak bulunan enjektör sistemi ile intravitreal deksametazon vitreus kavitesi içine enjekte edildi. İğne geri çekildikten hemen sonra vitreus sızıntısını önlemek amacıyla pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesine kısa süreli masaj uygulandı. Enjeksiyondan hemen sonra santral retinal arter perfüzyonu kontrol edildi. Enjeksiyon sonrası hastalar klinikte bir saat takip edildi. Hastalara enjeksiyon sonrası bir hafta kullanmak üzere topikal antibiyotik tedavisi başlandı ve ertesi gün muayene edilmek üzere taburcu edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 15 (SPSS Inc., Chicago, IL) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler arası ilişkinin olup olmadığını belirlemek için "Ki-Kare Testi" yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerde bağımsız iki grubun bağımlı bir değişkene göre ortalamalarının karşılaştırılması için "Bağımsız Örneklem t Testi" kullanıldı. Sayısal değişkenlerde ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırması için "Bağımsız Örneklem Tek Yönlü Varyans Analizi" kullanıldı. Bir grubun bir değişkene ait iki farklı zamandaki ölçümlerine ilişkin

ortalamalarının karşılaştırılmasında “Eşleştirilmiş Örneklem t Testi” kullanıldı. Sonuçlar, $p<0.05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ortalama yaşı 61,69 ± 9,3 (33 - 80) olan toplam 71 hastanın 71 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların 33 (%46,5)' ü kadın, 38 (%53,5)' i erkekti. 35 (%50,7) hastanın sağ gözü, 36 (%49,3) hastanın sol gözü etkilenmişti. Hastaların 49 (%69,01)' unda hipertansiyon, 26 (%36,6)' sında diabetes mellitus, 6 (%8,4)' sında koroner arter hastalığı mevcuttu. Çalışmaya katılan hastaların 24 (%33,8)' ünde santral retinal ven tıkanıklığı, 47 (%66,2)' sinde ise retinal ven dal tıkanıklığı saptandı (Tablo-1).

Demografik özeliklerin RVT alt gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; yaş ortalaması RVDT grubunda 60,89 ± 9,5, SRVT grubunda 63,25 ± 8,8, cinsiyet dağılımı RVDT grubunda %51,1 kadın, %48,9 erkek, SRVT grubunda %37,5 kadın, %62,5 erkek olup, iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,317, p=0,278).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

Değişkenler	RVDT (n:47)	SRVT (n:24)	RVT (n:71)
Yaş (Ortalama±standart sapma)	60,89 ± 9,5	63,25 ± 8,8	61,69 ± 9,3
Cinsiyet			
Kadın	24 (%51,1)	9 (%37,5)	33 (%46,5)
Erkek	23 (48,9)	15 (%62,5)	38 (%53,5)
Taraf			
Sağ	28 (%59,6)	7 (%29,2)	35 (%49,3)
Sol	19 (%40,4)	17 (%70,8)	36 (%50,7)
Ek hastalık			
Hipertansiyon	33 (%70,2)	16 (%66,6)	49 (%69,01)
Diabetes mellitus	16 (%34)	10 (%41,6)	26 (%36,6)
Koroner arter hastalığı	5 (%10,6)	1 (%4,1)	6 (%8,4)

Deksametazon implant uygulaması öncesi FFA bulgularına göre olguların 17 (%23,9)' sinde iskemi saptanırken, iskemik olguların alt gruplara dağılımı 12 (%25,5) RVDT ve 5 (%20,8) SRVT şeklindeydi. İskemik olmayan 54 olgunun 1 (%1,8)' inde takip esnasında iskemi gelişti.

İlk tanı ile intravitreal deksametazon implantasyonu öncesi hastalığın ortalama süresi 11,48 (0 – 68) ay olup RVDT grubunda bu sürenin 10,72 (0 – 68) ay, SRVT grubunda ise 12,96 (0–50) ay olduğu izlendi. Bu süre içerisinde 25 (%53,2) RVDT olgusuna ortalama 6,16 (1–14) anti-VEGF, 0,52 (1-3) IVTA, 16 (%66,7) SRVT olgusuna ortalama 4,06 (1–13) anti-VEGF, 0,56 (1–7) IVTA olmak üzere toplamda 41 (%57,7) RVT olgusuna ortalama 5,34 (1-14) anti-VEGF, 0,53 (1-7) IVTA enjeksiyonu uygulanmıştı.

Başlangıç EİDGK ortalaması tüm grupta 47,87 ± 18,3 (2-77) harf, RVDT grubunda 53,1 ± 16,01 (10-77) harf, SRVT grubunda 37,63 ± 18,7 (2-75) harf düzeyindeydi. Başlangıç ortalama SMK tüm grupta 653,8 ± 167,5 (387-1170) µm, RVDT grubunda 600,49 ± 128,5 (227-910) µm, SRVT grubunda 758,21 ± 187,6 (490-1170) µm olarak saptandı.

Başlangıç GİB ortalaması tüm grupta 16,42 ± 3,3 mmHg, RVDT grubunda 16,34 ± 3,2, SRVT grubunda 16,58 ± 3,6 olarak ölçüldü. Hastaların 3' ü (%4,2) başvuru anında topikal antiglokomatöz ajan kullanmaktaydı. Hastaların 7 (%9,9)' si psödofakik, 64 (%90,1)' ü fakikti (Tablo-2).

Tablo 2. Olguların başlangıç klinik özellikleri

Değişkenler	RVDT (n: 47)	SRVT (n: 24)	RVT (n: 71)
FFA			
İskemik	12 (%25,5)	5 (%20,8)	17 (%23,9)
Non-iskemik	35 (%74,5)	19 (%79,2)	54 (%76,1)
Deksametazon implant öncesi süre (ay)	10,72 (0 – 68)	12,96 (0–50)	11,48 (0 – 68)
Deksametazon implant öncesi tedavi	n: 25 (%53,2)	n: 16 (%66,7)	n: 41 (%57,7)
Anti-VEGF	6,16 (1-14)	4,06 (1-13)	5,34 (1-14)
IVTA	0,52 (1-3)	0,56 (1-7)	0,53 (1-7)
EİDGK (Harf)	53,1± 16,01 (10-77)	37,63 ± 18,7 (2-75)	47,87 ± 18,3 (2-77)
SMK (µm)	600,49 ± 128,5 (227-910)	758,21 ± 187,6 (490-1170)	653,8 ± 167,5 (387-1170)
GİB	16,34 ± 3,2	16,58 ± 3,6	16,42 ± 3,3
Antiglokomatöz ajan kullanımı	1 (%2,1)	2 (%8,3)	3 (%4,2)
Lens durumu			
Fakik	42	22	64
Psödofakik	5	2	7

İntravitreal deksametazon implantasyonu sonrası ortalama takip süresi tüm grupta 12,44 ± 6,8 ay, RVDT grubunda 12,74 ± 7,1 ay, SRVT grubunda 11,83 ± 6,3 aydı. Bu süre içerisinde 71 olguya toplam 169 (ortalama 2,38 ± 1,03) intravitreal deksametazon implantasyonu uygulanırken, 59 olguya 2 ve üzeri, 27 olguya 3 ve üzeri, 7 olguya 4 ve üzeri, 5 olguya ise 5 kez deksametazon implantasyon uygulandı (Tablo-3).

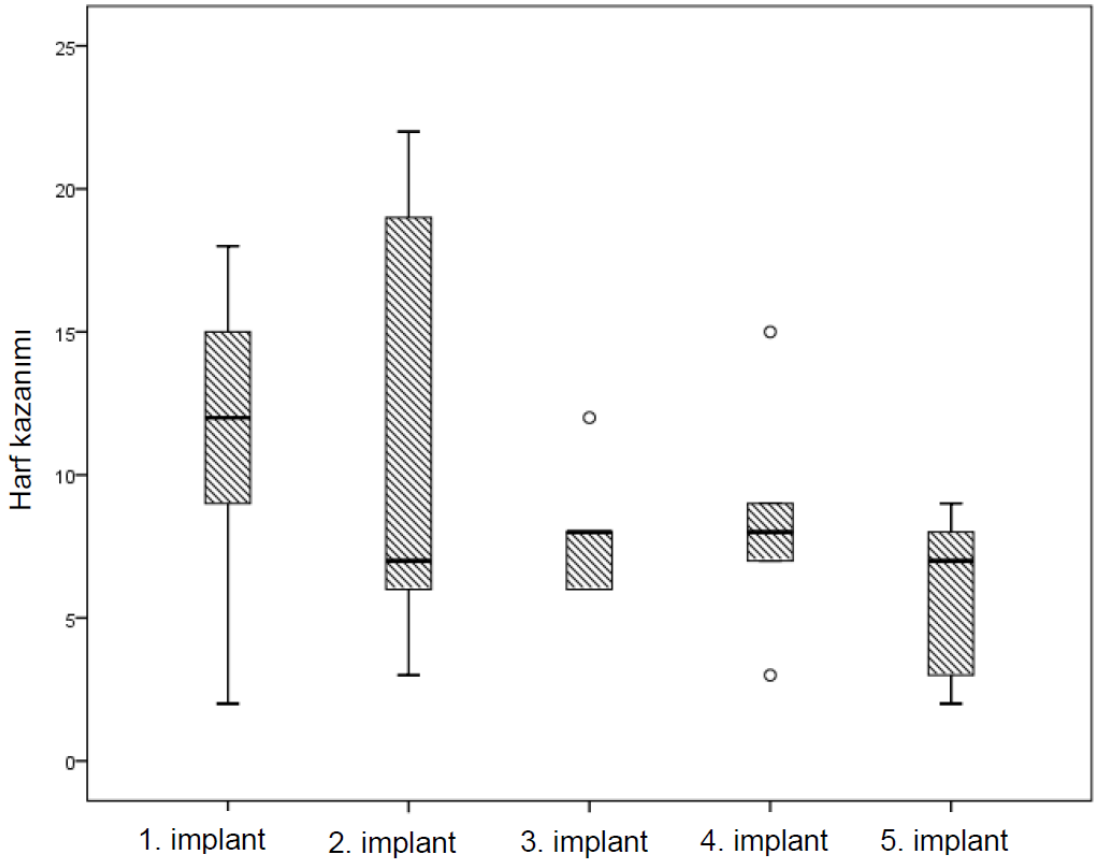
Tablo 3. Olguların ortalama takip süresi ve enjeksiyon sayıları

Değişken	RVDT	SRVT	RVT
Takip süresi (ay)	12,74 ± 7,1	11,83 ± 6,3	12,44 ± 6,8
Deksametazon implant sayısı			
≥2	44	15	59
≥3	20	7	27
≥4	5	2	7
=5	3	2	5

Tüm olguların deksametazon implant öncesi EİDGK ortalamaları sırasıyla 48,31 ± 17,6, 48,81 ±16,0, 40,65 ± 18,3, 44,71 ± 20,7 ve 33,8 ± 7,5 harf; deksametazon implant sonrası elde edilen maksimum EİDGK ortalamaları sırasıyla 59,69 ± 15,4, 59,98 ± 14,6, 51,87 ± 18,0, 52,86 ± 19,3 ve 39,6 ± 8,3 harf şeklindeydi (Tablo-4). Deksametazon implant öncesi ve sonrası elde edilen maksimum EİDGK değerleri arasındaki fark her uygulama için istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p<0,0001, p<0,0001, p<0,0001, p=0,018 ve p=0,043). Tedavi süresindeki görme keskinlikleri değişimleri incelendiğinde; deksametazon implant sonrası EİDGK' de elde edilen maksimum harf kazanım ortalamaları sırasıyla 11,38 ± 8,5, 11,17 ± 6,8, 11,22 ± 7,4, 8,14 ± 4,7 ve 5,8 ± 3,1 harf olarak bulundu. Deksametazon implant sonrası EİDGK' de elde edilen maksimum harf kazanım ortalaması 10,96 ± 7,6 harf şekindeydi (Grafik-1). İstatistiksel karşılaştırma için olgu sayısının yeterli olduğu ilk üç deksametazon implantı için uygulamalar arasında EİDGK' de elde edilen maksimum harf kazanım değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,600).

Tablo 4. Deksametazon implant sonrası gruplara göre görme keskinliği değişimleri

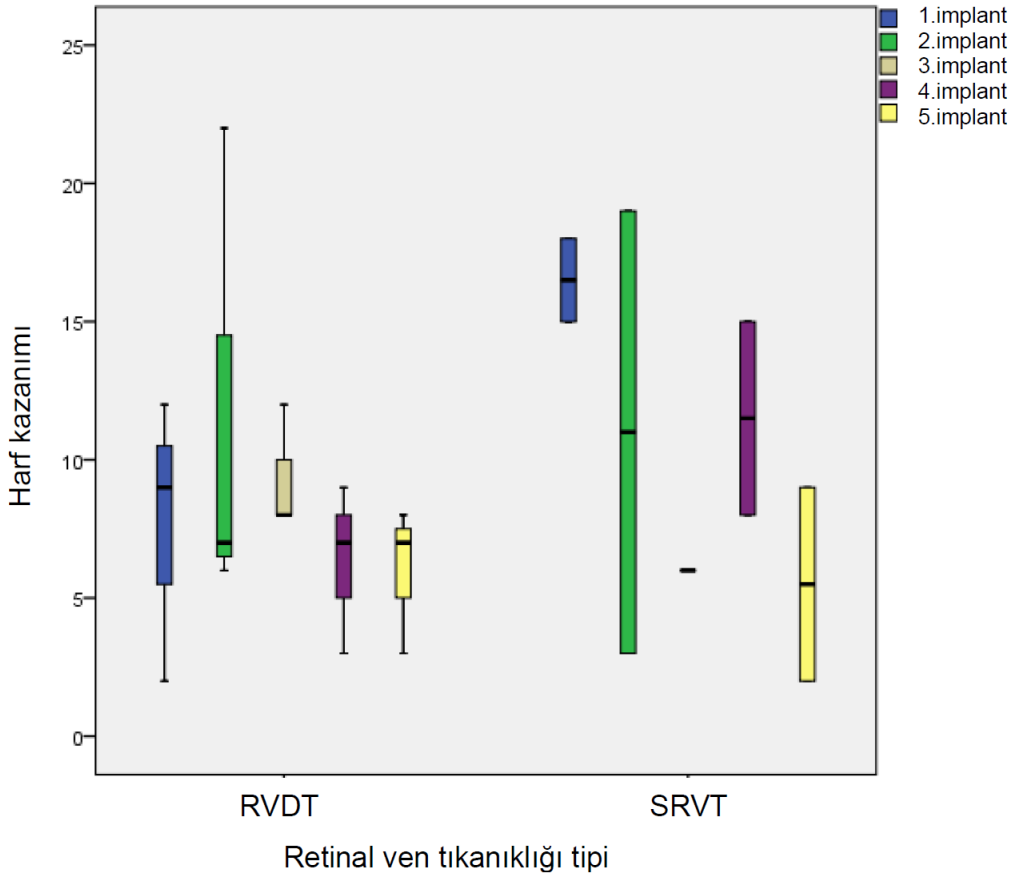
EİDGK	RVDT	SRVT	RVT
1. Deksametazon implant	n: 47 p<0,0001	n: 24 p<0,0001	n: 71 p<0,0001
öncesi	53,13 ± 16,0	38,88 ± 17,2	48,31 ± 17,6
sonrası	64,28 ± 13,2	50,71 ± 15,9	59,69 ± 15,4
2. Deksametazon implant	n: 44 p<0,0001	n: 15 p=0,001	n: 59 p<0,0001
öncesi	51,40 ± 15,2	40,85 ± 16,6	48,81 ±16,0
sonrası	62,68 ± 13,9	51,69 ± 13,9	59,98 ± 14,6
3. Deksametazon implant	n: 20 p<0,0001	n: 7 p=0,018	n: 27 p<0,0001
öncesi	44,06 ± 19,3	32,86 ± 14,1	40,65 ± 18,3
sonrası	55,94 ± 18,9	42,57 ± 12,3	51,87 ± 18,0
4. Deksametazon implant	n: 5 p=0,043	n: 2 p=0,18	n: 7 p=0,018
öncesi	52,60 ± 19,0	25,0 ± 7,0	44,71 ± 20,7
sonrası	59,40 ± 19,3	36,50 ± 2,1	52,86 ± 19,3
5. Deksametazon implant	n: 3 p=0,10	n: 2 p=0,18	n: 5 p=0,043
öncesi	38,0 ± 6,0	27,50 ± 4,9	33,8 ± 7,5
sonrası	44,0 ± 8,1	33,0 ± 0,0	39,6 ± 8,3



Grafik 1. Tüm grupta deksametazon implant ile elde edilen maksimum harf kazanımları dağılımı

RVDT grubunda deksametazon implant öncesi ve sonrası elde edilen maksimum EİDGK ortalamaları sırasıyla 53,13 ± 16,0 / 64,28 ± 13,2, 51,40 ± 15,2 / 62,68 ± 13,9, 44,06 ± 19,3 / 55,94 ± 18,9, 52,60 ± 19,0 / 59,40 ± 19,3 ve 38,0 ± 6,0 / 44,0 ± 8,1 harf şeklindeydi (Tablo-4). İstatistiksel değerlendirme için olgu sayısının yeterli olduğu tüm implantasyonlarda uygulama öncesi ve sonrası EİDGK değerleri arasında anlamlı fark saptandı (ilk üç implantasyon için $p<0,0001$, dördüncü implantasyon için $p=0,043$). Bu grupta EİDGK' de deksametazon implant sonrası elde edilen maksimum harf kazanım ortalamaları sırasıyla 11,15 ± 7,6, 11,27 ± 6,4, 11,88 ± 7,2, 6,80 ± 4,4 ve 6,0 ± 2,6 harf olarak bulundu (Grafik-2). İstatistiksel karşılaştırma için olgu sayısının yeterli olduğu ilk üç implantasyon için uygulamalar arasında EİDGK' de elde edilen maksimum harf kazanım değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,551$).

SRVT grubunda ise deksametazon implant öncesi ve sonrası elde edilen maksimum EİDGK ortalamaları sırasıyla 38,88 ± 17,2 / 50,71 ± 15,9, 40,85 ± 16,6 / 51,69 ± 13,9, 32,86 ± 14,1 / 42,57 ± 12,3, 25,0 ± 7,0 / 36,50 ± 2,1 ve 27,50 ± 4,9 / 33,0 ± 0,0 harf şeklindeydi (Tablo-4). İstatistiksel değerlendirme için olgu sayısının yeterli olduğu tüm implantasyonlarda uygulama öncesi ve sonrası EİDGK değerleri arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p<0,0001, p<0,001 ve p=0,018). Bu grupta deksametazon implant ile EİDGK' de elde edilen maksimum harf kazanım ortalamaları sırasıyla 11,83 ± 10,2, 10,85 ± 8,1, 9,71 ± 8,4, 11,50 ± 4,9 ve 5,50 ± 4,9 harf olarak bulundu (Grafik-2). İstatistiksel karşılaştırma için olgu sayısının yeterli olduğu ilk üç implantasyon için tedaviler arasında EİDGK' de elde edilen maksimum harf kazanım değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,421).

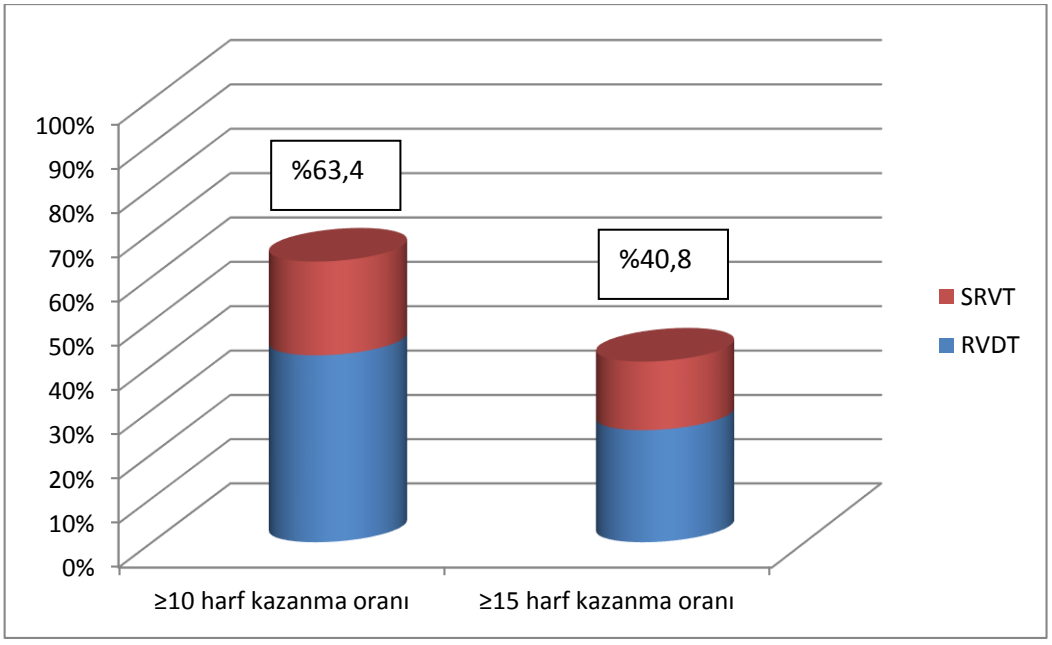


Grafik 2. RVDT ve SRVT gruplarında deksametazon implant ile elde edilen maksimum harf kazanımları dağılımı

Tedavi süresince EİDGK' de 10 harf ve üzeri kazanımı olan olguların sayısı tüm grupta 45 (%63,4), RVDT grubunda 30 (%63,8) ve SRVT grubunda 15 (%62,5) iken, 15 harf ve üzeri kazanımı olan olguların sayısı ise tüm grupta 29 (%40,8), RVDT grubunda 18 (%38,3) ve SRVT grubunda 11 (%45,8) olarak bulundu (Tablo-5). EİDGK' de 10 veya 15 harf kazanım oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,557, p=0,360).

Tablo 5. Harf kazanımlarının gruplara göre dağılımı

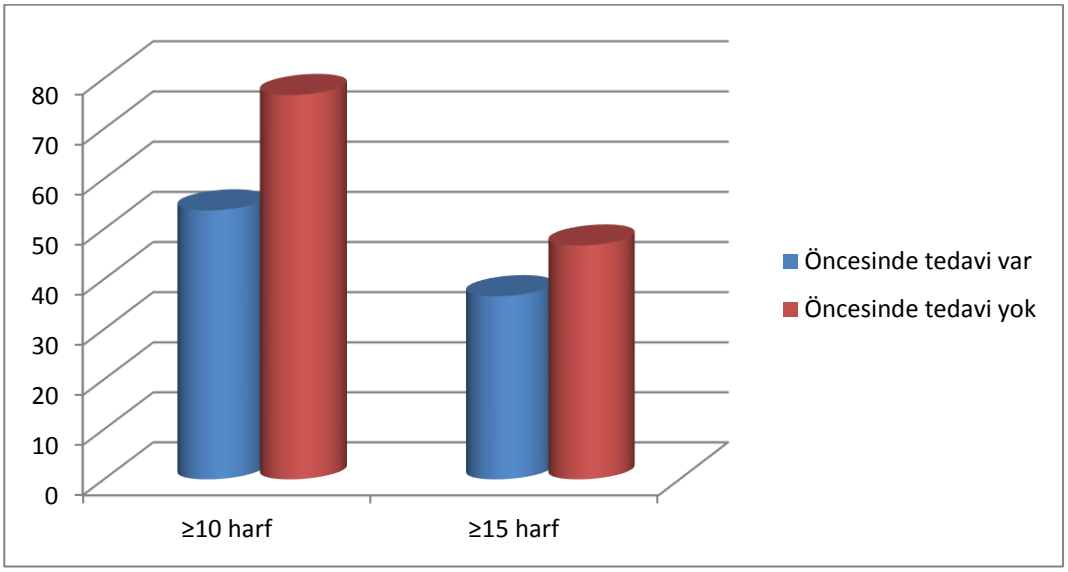
Harf kazanımı	RVDT (n:47)	SRVT (n:24)	RVT (n:71)	
≥10 harf	30 (%63,8)	15 (%62,5)	45 (%63,4)	p=0,557
≥15 harf	18 (%38,3)	11 (%45,8)	29 (%40,8)	p=0,360



Grafik 3. EİDGK' de 10 ve 15 harf üzeri kazanma oranları

Olguların RVT' ye bağlı makula ödemine yönelik daha önceden tedavi alıp almama durumlarının deksametazon implantı sonrası harf kazanımları üzerine etkisi incelendiğinde; daha önceden tedavi almış olanlar ile daha

önceden tedavi almamış olanlarda 10 harf ve üzeri harf kazananların kümülatif oranı sırasıyla %53,7 ile %76,7; 15 harf ve üzeri harf kazananların kümülatif oranı sırasıyla %36,6 ile %46,7 olarak bulunmuştur (Grafik-4). Daha önceden tedavi uygulanmış olması EİDGK' de 10 harf kazanım oranları açısından istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark oluştururken, bu fark 15 harf ve üzeri kazanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla p=0,047, p=0,393) (Tablo-6).



Grafik 4. Deksametazon implant öncesi tedavi alan ve almayanlarda 10 ve 15 üzeri harf kazanım oranları

Tablo 6. Deksametazon implant öncesinde tedavi almış olmanın harf kazanımlarına etkisi

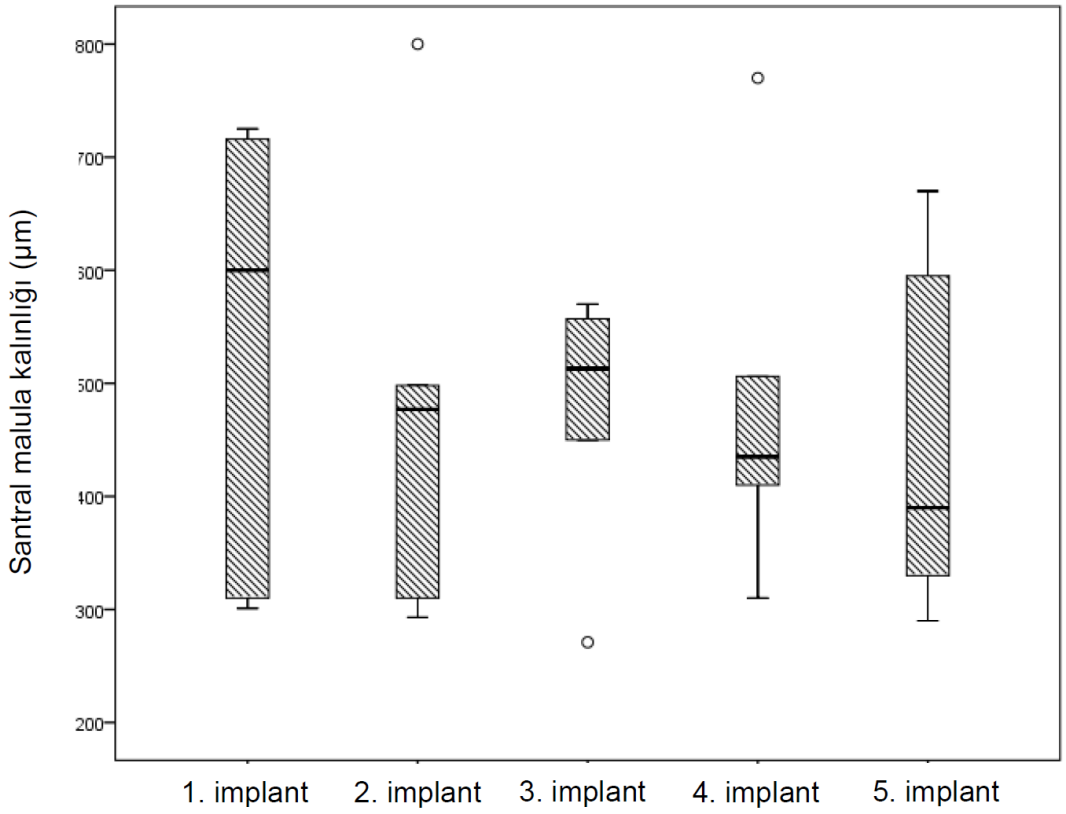
Harf kazanımı	Önceden tedavi var (n:41)	Önceden tedavi yok (n:30)	
≥10 harf	22 (%53,7)	23 (%76,7)	p=0,047
≥15 harf	15 (%36,6)	14 (%46,7)	p=0,393

Tüm olguların tedavi sürecindeki OKT ile elde edilen ortalama SMK değişimleri incelendiğinde; deksametazon implantasyonları öncesi ve sonrası

elde edilen en düşük SMK ortalamaları sırasıyla 657,7 ± 159,7 / 193,3 ± 50,6, 592,6 ± 157,3 / 194,1 ± 64,0, 608,04 ± 92,8 / 198,7 ± 82,2, 588,14 ± 156,5 / 156,4 ± 39,6 ve 598,0 ± 149,3 / 143,0 ± 40,8 µm olarak bulundu (Tablo-7). Deksametazon implant öncesi ve sonrası elde edilen en düşük SMK değerleri arasındaki fark her uygulama için istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p<0,0001, p<0,0001, p<0,0001, p=0,018 ve p=0,043). Deksametazon implantı ile elde edilen ortalama maksimum SMK değişiklikleri sırasıyla 464,41 ± 156,0, 398,47 ± 144,6, 409,35 ± 114,2, 431,71 ± 172,4 ve 455,0 ± 168,0 µm şeklindeydi. Tedavi sonrası elde edilen maksimum SMK değişiklikleri ortalaması 432,7 ± 149,2 µm olarak bulundu (Grafik-5). İstatistiksel karşılaştırma için olgu sayısının yeterli olduğu ilk üç implantasyon için uygulamalar arasında elde edilen maksimum SMK değişiklikleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,566).

Tablo 7. Deksametazon implant öncesi ve sonrası gruplardaki en yüksek ve en düşük SMK değerleri

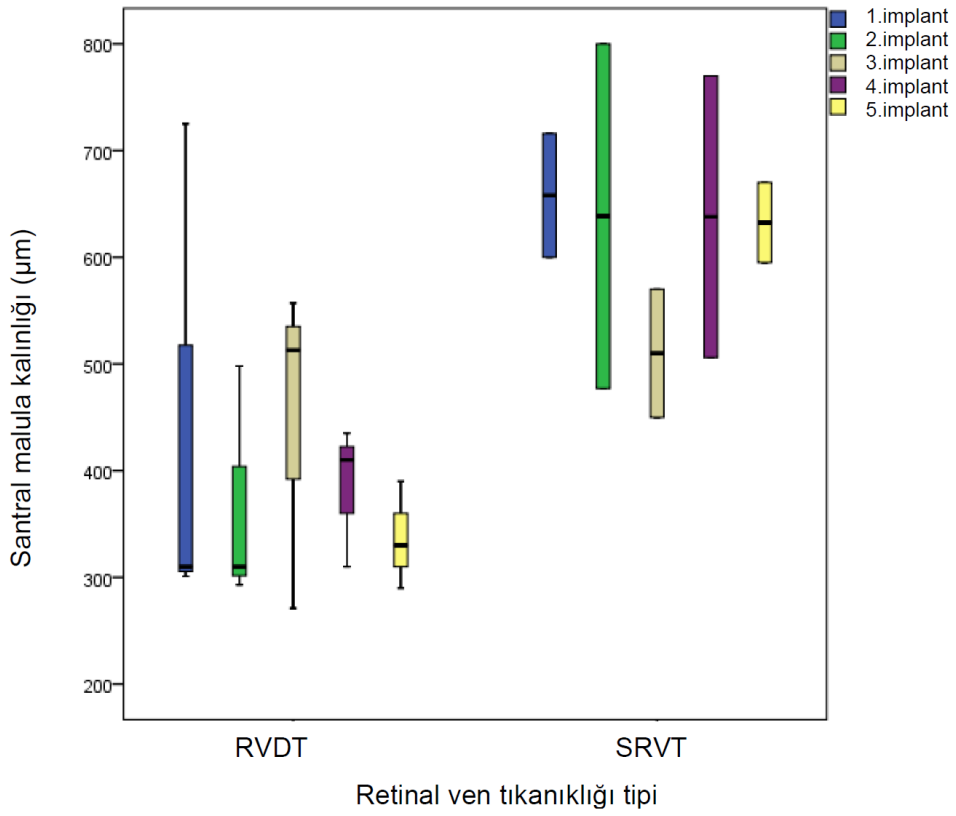
SMK (µm)	RVDT	SRVT	RVT
1. Deksametazon implant öncesi	n: 47 p<0,0001 608,3 ± 119,5	n: 24 p<0,0001 754,6 ± 185,0	n: 71 p<0,0001 657,7 ± 159,7
sonrası	193,57 ± 48,4	192,9 ± 55,8	193,3 ± 50,6
2. Deksametazon implant öncesi	n: 44 p<0,0001 560,8 ± 110,3	n: 15 p=0,001 690,5 ± 232,2	n: 59 p<0,0001 592,6 ± 157,3
sonrası	189,2 ± 63,4	209,2 ± 66,0	194,1 ± 64,0
3. Deksametazon implant öncesi	n: 20 p<0,0001 598,4 ± 100,4	n: 7 p=0,018 630,0 ± 74,8	n: 27 p<0,0001 608,04 ± 92,8
sonrası	201,2 ± 82,2	192,8 ± 88,4	198,7 ± 82,2
4. Deksametazon implant öncesi	n: 5 p=0,043 518,2 ± 67,3	n: 2 p=0,18 763,0 ± 207,8	n: 7 p=0,018 588,14 ± 156,5
sonrası	169,0 ± 39,4	125,0 ± 21,2	156,4 ± 39,6
5. Deksametazon implant öncesi	n: 3 p=0,10 496,6 ± 60,2	n: 2 p=0,18 750,0 ± 70,7	n: 5 p=0,043 598,0 ± 149,3
sonrası	160,0 ± 45,8	117,5 ± 17,6	143,0 ± 40,8



Grafik 5. Tüm grupta deksametazon implant ile elde edilen SMK değişikliklerinin dağılımı

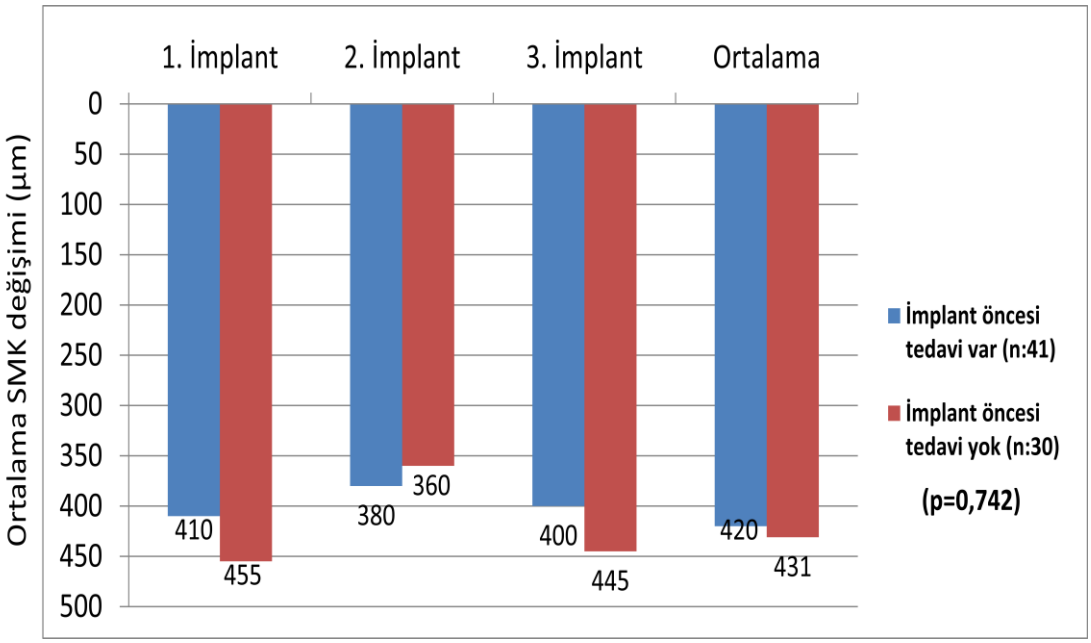
RVDT grubunda deksametazon implant öncesi en yüksek ve sonrası en düşük ortalama SMK değerleri sırasıyla 608,3 ± 119,5 / 193,57 ± 48,4, 560,8 ± 110,3 / 189,2 ± 63,4, 598,4 ± 100,4 / 201,2 ± 82,2, 518,2 ± 67,3 / 169,0 ± 39,4 ve 496,6 ± 60,2 / 160,0 ± 45,8 µm şeklindeydi (Tablo-7). İstatistiksel değerlendirme için olgu sayısının yeterli olduğu tüm implantasyonlarda uygulama öncesi ve sonrası SMK değerleri arasında anlamlı fark saptandı (ilk üç implantasyon için $p<0,0001$, dördüncü implantasyon için $p=0,043$). Bu grupta deksametazon implant sonrası elde edilen maksimum SMK değişikliği ortalamaları sırasıyla 414,72 ± 128,4, 371,55 ± 104,0, 397,19 ± 107,1, 349,20 ± 78,2 ve 336,67 ± 50,3 µm olarak bulundu (Grafik-6). İstatistiksel karşılaştırma için olgu sayısının yeterli olduğu ilk üç implantasyon için tedaviler ile elde edilen maksimum SMK değişiklikleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,602$).

SRVT grubunda ise deksametazon implant öncesi en yüksek ve sonrası en düşük ortalama SMK değerleri sırasıyla 754,6 ± 185,0 / 192,9 ± 55,8, 690,5 ± 232,2 / 209,2 ± 66,0, 630,0 ± 74,8 / 192,8 ± 88,4, 763,0 ± 207,8 / 125,0 ± 21,2 ve 750,0 ± 70,7 / 117,5 ± 17,6 µm şeklindeydi (Tablo-7). İstatistiksel değerlendirme için olgu sayısının yeterli olduğu tüm implantasyonlarda uygulama öncesi ve sonrası SMK değerleri arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p<0,0001, p<0,001 ve p=0,018). Bu grupta deksametazon implant sonrası elde edilen maksimum SMK değişikliği ortalamaları sırasıyla 561,71 ± 161,6, 481,31 ± 213,6, 437,14 ± 133,6, 638,0 ± 186,6 ve 632,50 ± 53,0 µm olarak bulundu (Grafik-6). İstatistiksel karşılaştırma için olgu sayısının yeterli olduğu ilk üç implantasyon için tedaviler ile elde edilen maksimum SMK değişiklikleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,565).



Grafik 6. RVDT ve SRVT gruplarında deksametazon implant sonrası SMK değişikliklerinin dağılımı

RVT' ye bağlı makula ödemi için çalışma öncesinde tedavi almış olan olguların deksametazon implant sonrası SMK değişimleri sırasıyla 443,37 ± 165,0, 419,90 ± 177,2, 398,87 ± 104,7, 419,33 ± 185,5 ve 420 ± 171,1 mikron olup ortalama SMK değişimi 437,75 ± 150,2 µm' du. RVT' ye bağlı makula ödemi için çalışma öncesinde tedavi almamış olan olguların deksametazon implant sonrası SMK değişimleri sırasıyla 493,17 ± 140,3, 372,58 ± 88,1, 429,0 ± 135,6, 506 ve 595 µm olup ortalama SMK değişimi 447,38 ± 99,02 µm' du (Grafik-7). İki grup arasında ortalama SMK değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,742).



Grafik 7. İntravitreal deksametazon implantı öncesi tedavi almış olmanın SMK değişiklikleri üzerine etkisi

Deksametazon implant sonrası maksimum etkinliğin ortaya çıkmasına kadar geçen süre tüm olgular için sırasıyla 2,08 ± 0,6, 1,96 ± 0,6, 2,14 ± 0,5 ve 1,71 ± 0,4 ay olup ortalama 2,01 ± 0,6 aydı. Alt gruplarda maksimum etkinlik elde edilene kadar geçen süreler RVDT ve SRVT grupları için sırasıyla 2,06 ± 0,6 / 2,12 ± 0,7, 2,0 ± 0,6 / 1,85 ± 0,5, 2,27 ± 0,5 / 1,83 ± 0,4,ve 1,80 ± 0,4 / 1,50 ± 0,7 ay olup ortalama 2,05 ± 0,6 / 1,97 ± 0,6 ay

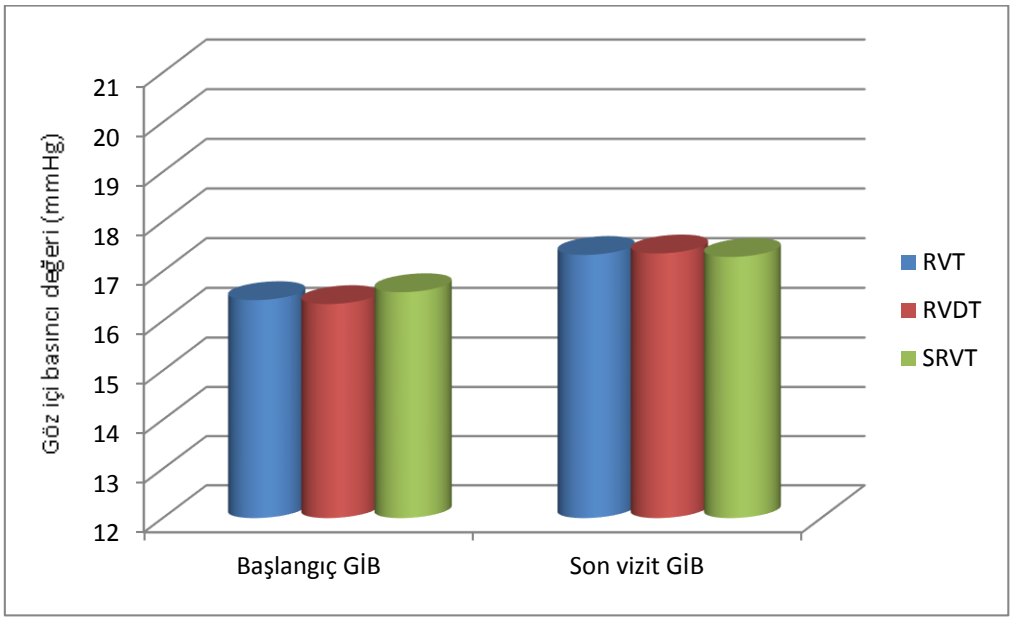
olarak bulundu (Tablo-8). Tedaviler arasında ve gruplar arasında maksimum etkinliğe ulaşma süresi açısından istatistiksel fark bulunmadı (p=0,667, p=0,317).

Deksametazon implant sonrası nüks için geçen süre tüm olgular için sırasıyla 4,55 ± 1,4, 4,50 ± 1,1, 4,50 ± 0,7 ve 4,67 ± 0,8 ay olup ortalama 4,52 ± 1,12 aydı. Alt gruplarda nüks için geçen süreler RVDT ve SRVT grupları için sırasıyla 4,36 ± 1,3 / 5,0 ± 1,5, 4,42 ± 1,3 / 4,70 ± 0,8, 4,56 ± 0,8 / 4,33 ± 0,5,ve 4,75 ± 0,9 / 4,50 ± 0,7 ay olup ortalama 4,41 ± 1,1 / 4,82 ± 1,1 ay olarak bulundu (Tablo-8). Tedaviler arasında ve gruplar arasında nüks ortaya çıkma süresi açısından istatistiksel fark bulunmadı (p=0,803, p=0,800).

Tablo 8. Deksametazon implant sonrası maksimum etkinlik ve nüks için geçen sürelerin gruplara göre dağılımı

Deksametazon implant	**1**	**2**	**3**	**4**	**Ortalama**
Maksimum etkinlik için geçen süre					
RVT	2,08±0,6	1,96±0,6	2,14±0,5	1,71±0,4	2,01 ± 0,6
RVDT	2,06±0,6	2,0±0,6	2,27±0,5	1,80±0,4	2,05 ± 0,6
SRVT	2,12±0,7	1,85±0,5	1,83±0,4	1,50±0,7	1,97 ±0,6
Nüks için geçen süre	4,55±1,4	4,50±1,1	4,50±0,7	4,67±0,8	4,52 ± 1,12
RVT	4,36±1,3	4,42±1,3	4,56±0,8	4,75±0,9	4,41 ± 1,1
RVDT	5,0±1,5	4,70±0,8	4,33±0,5	4,50±0,7	4,82 ± 1,1
SRVT					
Deksametazon implantlar arası süre	**1-2**	**2-3**	**3-4**	**4-5**	**Ortalama**
	5,62±1,4	6,59±1,5	6,71±1,4	5,8±0,8	5,97±1,4
RVT	5,61±1,4	6,65±1,4	6,20±1,4	6,0±1,0	5,95±1,5
RVDT	5,66±1,1	6,42±2,0	8,00±0,0	5,50±0,7	6,03±1,5
SRVT					

Tüm olguların başlangıç GİB değerleri ortalaması 16,42 ± 3,2 mmHg şeklinde bulundu. Başlangıçta 3 olgu (%4,2) GİB kontrolü için topikal antiglokomatöz kullanmaktaydı. Tüm olguların ilk vizit GİB değerleri incelendiğinde 4 (%5,63) olguda GİB değeri 21 mmHg (24±1,4, 22-25) üzerinde saptandı. 25 (%35,2) olguda takip süresi içinde en az bir kere GİB 21 mmHg üzerinde ölçüldü. Bu olgulardan neovasküler glokom gelişen 1 olguya (%1,4) diod-laser siklofotokoagulasyon uygulanırken, kalan olguların hepsinde GİB değerleri topikal antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alındı. Son vizit GİB ortalaması tüm olgularda 17,33 ± 2,8 mmHg olarak bulundu (Grafik-8). Başlangıç ve son vizit GİB değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,784).

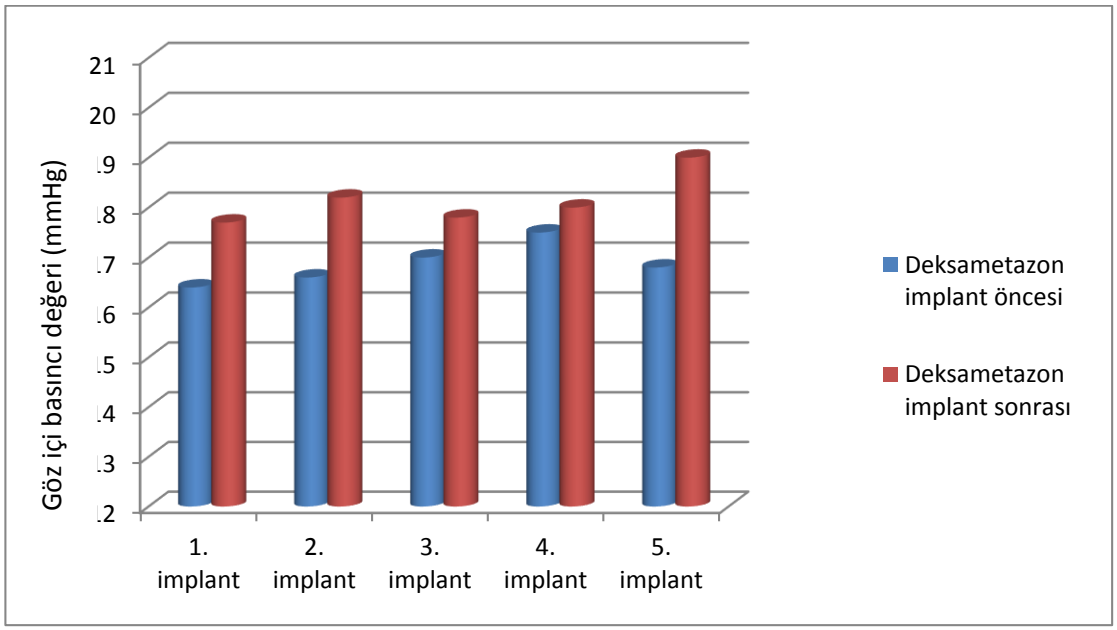


Grafik 8. İlk ve son vizit ortalama GİB değerleri

Tüm grubun deksametazon implant öncesi GİB ve sonrasındaki maksimum GİB ortalamaları sırasıyla 16,4 ± 3,3 / 17,7 ± 3,6, 16,6 ± 3,4 / 18,2±3,5, 17,0 ± 2,9 / 17,8 ± 3,4, 17,5 ± 4,3 / 18,0 ± 4,0 ve 16,8 ± 2,3 / 19,0 ± 5,1 mmHg olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası en yüksek GİB değerleri ortalaması16,6 ± 3,3 / 18,0±3,6 mmHg idi (Tablo-9, Grafik-9) . Tedavi öncesi ortalama GİB ve tedavi sonrasıdaki en yüksek GİB ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

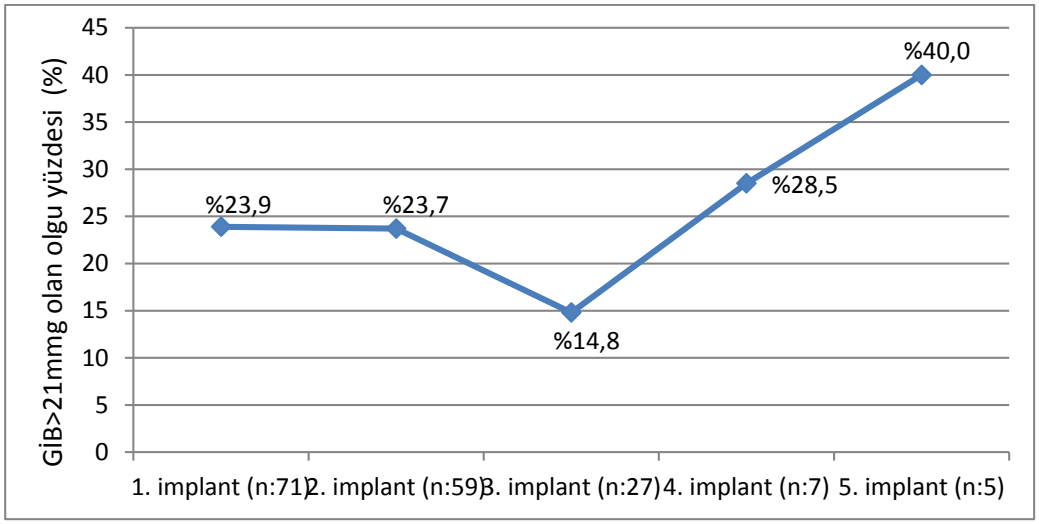
Tablo 9. Tüm grupta deksametazon implant sonrası GİB değişiklikleri

Deksametazon implant	1 (n:71)	2 (n:59)	3 (n:27)	4 (n:7)	5 (n:5)	Ortalama
Öncesi GİB	16,4±3,3	16,6±3,4	17,0±2,9	17,5±4,3	16,8±2,3	16,6±3,3
Sonrası GİB	17,7±3,6	18,2±3,5	17,8±3,4	18,0±4,0	19,0±5,1	18,0±3,6
>21 mmHg	17 (%23,9)	14 (%23,7)	4 (%14,8)	2 (28,5)	2 (%40)	25 (%35,2)



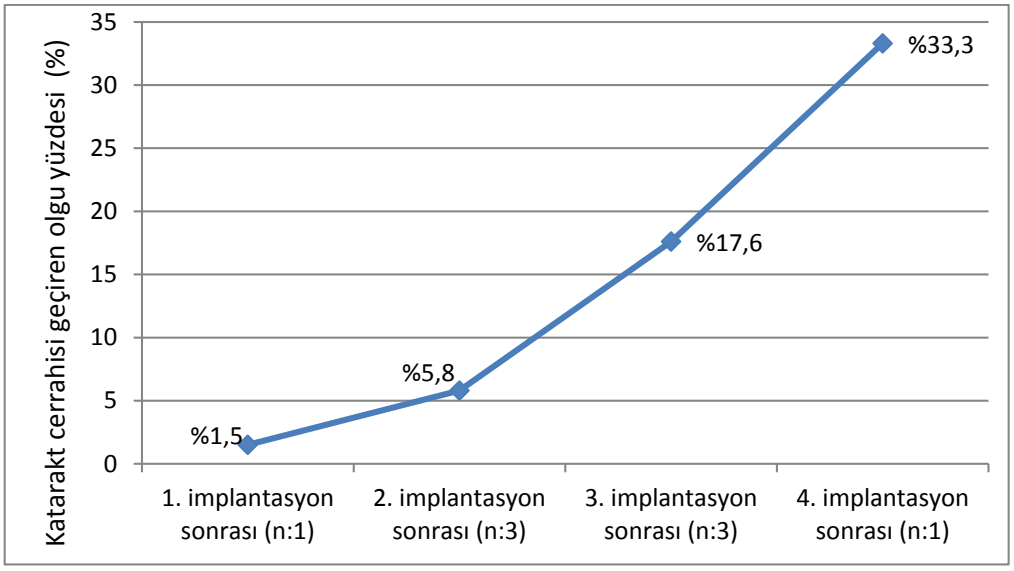
Grafik 9. Tüm grupta deksametazon implant öncesi ve sonrası en yüksek GİB değerleri

Her tedavi sonrası GİB değeri 21 mmHg üzerinde öçülen olgu sayıları 17 (%23,9), 14 (%23,7), 4 (%14,8), 2 (%28,5) ve 2 (%40) olup tedavi süresinde 21 mmHg üzerinde GİB değeri olan olgularınn kümülatif oranı %35,2 olarak bulundu (Tablo-9, Grafik-10). İstatistiksel karşılaştırma için olgu sayısının yeterli olduğu ilk üç implantasyon için tedaviler ile elde edilen 21 mmHg üzeri GİB değerleri olan olgu oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,442).



Grafik 10. Tüm grupta deksametazon implant ile GİB 21 mmHg üzerine çıkan olgu yüzdesi

Başlangıçta olguların 64 (%90,1)' ü fakik, 7 (%9,9)' si psödofakikti. Takip sürecinde 8 olguya (fakik olguların %12,5' i) katarakt cerrahisi uygulandı. İlk implantasyon sonrası dönemde 1 (%1,5) olguya, ikinci implantasyon sonrası dönemde 3 (%5,8) olguya, üçüncü implantasyon sonrası dönemde 3 (%17,6) olguya, dördüncü implantasyon sonrası dönemde 1 (%33,3) olguya katarakt cerrahisi uygulandı (Grafik-11).



Grafik 11. Tüm grupta deksametazon impant sonrası katarakt cerrahisi olan olgu yüzdesi

Çalışmamızdaki hiçbir olguda endoftalmi, retina dekolmanı ya da vitreus hemorajisi gibi okuler kompikasyon izlenmedi.

5.TARTIŞMA

Retina ven tıkanıklıkları diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retina vasküler hastalığıdır (1,2). Sıklığı kadınlar ve erkeklerde eşit olan RVT daha çok 60-70 yaşlar arasında görülmektedir. RVT' nin alt tiplerinden RVDT, SRVT' den 3 kat daha sık görülmektedir (4-6). Çalışmamızda da olguların yaş ortalaması 61,69 ± 9,3 yıl, %46,5' i kadın, %53,5' i erkek ve %66,2' si RVDT %33,8' i SRVT olup literatür ile genel olarak uyumludur.

Sistemik hipertansiyon özellikle 50 yaş üstü hasta grubunda, tüm RVT tipleri için tek başına en güçlü risk faktörü olarak kabul edilmiştir (95-97, 104, 105).). O' Mahoney ve ark. meta analizlerinde sistemik hipertansiyon ile hem SRVT (tahmini rölatif risk: 3,8) hem de RVDT (tahmini rölatif risk: 3) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamışlardır (105). Sistemik hipertansiyona ek olarak diyabet, hiperlipidemi gibi sistemik risk faktörleri de yer almaktadır. Güncel çalışmalarda RVT ile diyabet arasında anlamlı olmayan ama zayıf bir bağlantı saptanmıştır (105). RVT ile diyabet arasındaki bu bağlantı SRVT grubunda RVDT grubuna göre daha güçlü bulunmuştur (95, 97, 105). Ayrıca hiperlipidemi çalışmalarında hem SRVT hem de RVDT olgularında hiperlipidemi sıklığı kontrol grubuna oranla 2 kat fazla (tahmini rölatif risk: 2,5) bulunmuştur (105). Cheung ve ark. da hiperlipideminin de RVT için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (79). Çalışmamızda hastaların %69' unda hipertansiyon,%33,6' sında diyabet ve %8,4' ünde koroner arter hastalığı bulunmaktaydı. Çalışma alt grupları ayrı ayrı ele alındığında; RVDT grubunda %70,2 hipertasiyon, %34 diyabet, %10,6 koroner arter hastalığı, SRVT grubunda %66,6 hipertasiyon, %41,6 diyabet, %4,1 koroner arter hastalığının eşlik ettiği görülmüştür.

Retina ven tıkanıklığının iki alt tipi olan RVDT ve SRVT; etyolojileri, prognozları ve doğal seyirleri birbirlerinden tamamen farklı klinik antitelerdir (2).Fakat bu iki farklı klinik antitede de görme kaybının en sık sebebi makula ödemidir (8-10). RVT tedavisinde günümüze kadar çeşitli yöntemler araştırılmıştır. RVT' ye bağlı makula ödemi olan hastalarda tedavinin temel amacı; spontan rezolüsyonun olmadığı durumlarda ödem süresini azaltarak

santral makulayı hızla fizyolojik hale getirip fotoreseptör hücre hasarının en aza indirilmesidir (15). Chen ve ark 34 hastayla yaptıkları bir çalışmada retinal perfüzyonun iyileştirilmesi amacıyla patogeneze yönelik tedavi seçeneklerinden hemodilüsyon tedavisi uygulamış ancak etkili sonuç elde edememişlerdir (230).

Yakın zamana kadar RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisi hakkındaki bilgilerimizin çoğu uzun yıllar önce yapılmış olan Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışması sonuçlarına dayanmaktaydı. Çalışmada makula ödemi saptanan ve grid laser fotokoagülasyon uygulanan hastaların 3 yılllık takip sonunda, tedavi almayan hastalara göre ortalama 7 harf görme kazanımı olduğu gösterilmiştir (81).Ancak genellikle birden fazla seans grid laser fotokoagülasyon tedavisi gerekmesi ve makulaya laser fotokoagülasyon uygulaması ile olası geri dönüşümsüz parafoveal skotom gelişebilmesi tedaviye bağlı önemli dezavantajlardır (217, 231). Ayrıca makula hemorajilerinin yoğun olduğu olgulara laser uygulanabilmesi için hemorajinin çekilmesini beklemek gerekmekte ve makulanın iskemik olduğu olgularda ise laser tedavisi etkili olmamaktadır (217). Bu çalışmadan yaklaşık 1 dekat sonra ortaya çıkan Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Çalışmasında ise non-iskemik SRVT' ye bağlı makula ödemi için grid laser fotokoagülasyon tedavisinin ödemi azalttığı gösterilse de görme keskinliğine etkisi olmadığı için tedavide önerilmemiştir (160). İskemik SRVT' de hastanın aylık periyotlarla yakın takip edilmesi, anterior veya posterior neovaskülarizasyon gelişene kadar panretinal fotokoagülasyonun ertelenmesi gerektiği ortaya konulmuştur (151).

RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde LFK ile yeterli etkinlik elde edilememesi nedeniyle ideal tedavi arayışları devam etmiştir. İntravitreal uygulanan kortikosteroidler (triamsinolonon asetonid, flusinolon asetonid, deksametazon) ve anti-VEGF'ler (pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) günümüzde bu konuda en çok araştırılan ve tartışılan tedavi ajanlarıdır (18 - 23, 232, 233).

SRVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde IVTA' nın etkinliğini ve güvenilirliğini ortaya koyan ilk çalışma SCORE-CRVO çalışmasıdır. Bu

çalışmada 1 mg dozda yapılan IVTA, SRVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde görme artışı yönünden faydalı bulunmuştur (23). IVTA ile yapılan diğer çalışmalarda da iyi anatomik ve fonksiyonel sonuçların bildirilmesine rağmen tedavi sonrası göz içi basıncı artışı, katarakt gelişmesi ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar gözlenmesi bu ajanın başarısına gölge düşürmektedir (35, 36, 39, 167-170, 173, 234). Ayrıca enjeksiyon sonrası IVTA etkinliğinin ne kadar devam ettiği de tam olarak bilinmemektedir (235).

Bir diğer steroid olan flusinolon asetonidin ise çeşitli çalışmalarla etkin olduğu gösterilirken, yan etki sıklığı yüksek bulunduğu için kullanımı yaygınlaşmamıştır (180, 236). Jain ve ark. 23 SRVT hastasının 24 gözüne intravitreal flusinolon asetonid uygulamışlar ancak tüm fakik gözlerde katarakt cerrahisi gerekirken olguların 5' ine GİB kontrolünü sağlamak için glokom cerrahisi uygulanmıştır (236).

Retinal ven tıkanıklığı sonucu intravitreal VEGF düzeylerinin yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (12, 199). VEGF'nin anjiogenezdeki rolünün anlaşılması ve anti-VEGF ilaçların yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde kullanımının onaylanmasından sonra bu tedavi yaklaşımı RVT' de de kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak Rosenfeld ve ark. İVTA sonrası nüks makula ödemi görülen SRVT' li bir olguda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğini bildirmişlerdir (206). Iturralde ve ark. İVTA' dan fayda görmeyen SRVT' li 16 olguda intravitreal bevacizumab ile erken dönemde makula ödeminde azalma ve görme keskinliğinde düzelme bildirmişlerdir (207). İskemik santral ve hemisantral retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi olan olgulara 3 ay aralıklarla intravitreal 2,0 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanan prospektif bir çalışmada 6 aylık takip dönemi sonunda görme keskinliğinde artış ve makula ödeminde azalma saptanmıştır (237). Bu tedavi ile de başarılı sonuçlar bildirilmesine rağmen tekrarlayan enjeksiyonların gerekmesi ve ilerleyen süreçlerdeki tedaviye cevabın azalması bu ilacın dezavantajları olarak karşımıza çıkmaktadır. Matsumoto ve Prager VEGF reseptörlerinin rebound olarak up-regülasyonundan kaynaklanan ve tekrarlayan enjeksiyonlara rağmen

herhangi bir etkinin sağlanamadığı bir durum olan bevacizumab direncinden bahsetmişlerdir (238, 239).

VEGF-A' nın tüm izoformlarını nötralize eden ranibizumabın RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkinliği birçok prospektif, randomize çalışmada ortaya konulmuştur ve RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde erken dönemde uygulanmaya başlanılması önerilmiştir (19-21, 205).

VEGF ailesinin tüm üyelerini inhibe etmek için tasarlanmış aflibercept (VEGF Trap) VEGF-A' ya ranibizumabtan 140 kat daha fazla afinite ile bağlanır ve yarı ömrü daha uzundur. Yapılan çalışmalarda SRVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (22, 232, 233).

Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği randomize, prospektif, kontrollü çalışmalarla ortaya konulmuşgrid laser fotokoagülasyon, İVTA ve intravitreal ranibizumab tedavilerinden sonra 2009 yılının Temmuz ayından itibaren intravitreal deksametazon implantı RVDT ve SRVT' ye sekonder gelişen makula ödemi tedavisinde kullanım onayı almıştır. Deksametazon implantın RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkili olduğu ilk olarak çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışma olan GENEVA çalışmasında ortaya konulmuştur. Çalışma 1267 hastanın tek gözü ile başlatılmış, 0,7 mg ve 0,35 mg intravitreal deksametazon implantı uygulanan hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (26). Çalışmada hastaların %41' inde 15 harf ve üzeri görme kazanımı olurken olguların %7,3' ünde katarakt progresyonu %4' ünde ise okuler hipertansiyon gelişmiştir. GENEVA çalışma grubunun gerektiği durumda 6 ayda bir tedaviye izin verdiği uzatma çalışmasından elde edilen 12 aylık verilere göre ikinci deksametazon implantı sonrası katarakt progresyonu haricinde benzer etkinlik ve güvenlilik parametreleri bildirilmiştir (27).

RVT' ye bağlı makula ödemi olan hastalarda tedavinin temel amacı; spontan rezolüsyon olmadığı durumlarda ödem süresini azaltarak santral makulayı hızla fizyolojik hale getirip fotoreseptör hücre hasarının en aza indirilmesidir (15). Fotoreseptör hücrelerin tekrar fonksiyon kazanabilmesi için

oldukça hızlı bir şekilde fizyolojik koşulların sağlanması gerekmektedir. Çalışmamızda 71 olguya ortalama 12,44 ± 6,8 aylık takip süresinde toplam 169 (ortalama 2,38 ± 1,03) intravitreal deksametazon implantasyonu uygulanmıştır. Bu süre içerisinde elde edilen maksimum SMK değişikliği ve görme kazanımı ortalaması sırasıyla 432,7 ± 149,2 µm ve 10,96 ± 7,6 harf olarak saptanmıştır.

Etkinliğin değerlendirilmesinde önemli olan bir diğer parametre; EİDGK' da 15 ve üzerinde harf kazanımı olan hastaların oranıdır. GENEVA çalışmasında ise bu oran kümülatif olarak %41 olarak bildirilmiştir (26, 27). BRAVO çalışmasında 6 ay boyunca aylık olarak 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu sonrası 15 ve üzerinde harf kazanım oranı %61, CRUISE çalışmasında ise %48 olarak bildirilmiştir (19, 20). Ancak GENEVA çalışmasında 6 ayda bir enjeksiyon yapılmış olup BRAVO ve CRUISE çalışmalarında gerektiğinde tekrar enjeksiyon yapılan "pro re nata" tedavi protokolü uygulanmıştır. GENEVA çalışmasında harf kazanım oranının daha düşük olmasında deksametazon implantın etkisinin 2-3 ay sonra düşmeye başlaması etkili olmuş olabilir. Son dönemde yayınlanan SHASTA çalışmasında RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde tekrarlayan deksametazon implantasyon sonuçları bildirilmiştir (240). Çalışmada olgulara 2 ile 9 arasında ortalama 3,2 enjeksiyon yapılmış, enjeksiyonlar arası geçen ortalama süre 5,6 ay olarak bildirilmiştir. Çalışmada 3 sıra ve üstü görme kazanımı olan olguların oranı %48,1 olarak bulunmuştur (240). Bakri ve ark' ın yaptıkları benzer çalışmada RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde ortalama 3,9 ay aralıklarla yapılan 2,64 IVD implantasyonuyla 2 sıra üstü görme kazanım oranı %67,7, 3 sıra üzeri görme kazanımı oranı %22,6 olarak bildirilmiştir (241). Bizim çalışmamızda ise tüm gruplar ele alındığında 10 ve üzerinde harf kazanımı %63,4, 15 ve üzerinde harf kazanımı %40,8 olarak bulunmuştur.

İntravitreal triamsinolon asetonidin 1 mg ve 4 mg dozlarının 4 ay aralıklarla uygulandığı SCORE çalışmasında 12 ay sonunda 15 harf ve üzerinde harf kazanımı her iki grupta birbirine yakın olarak bildirilmiştir. RVDT hastalarında, grid laser fotokoagülasyon grubunda İVTA gruplarından daha

fazla harf kazanımı olduğu belirtilmiştir. SRVT hastalarında ise İVTA uygulanan gruplarda, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak çok daha fazla harf kazanımı olduğu bildirilmiştir (18, 23).

Deksametazon implant ile 15 ve üzeri harf kazanımı için geçen sürenin kısa olması, aynı zamanda OKT ve FFA bulgularında hızlı düzelmenin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Coscas ve ark. yaptıkları bir çalışmada deksametazon implant yapılan hastalarda OKT bulguları ile EİDGK seviyesinin korele olduğunu ortaya koymuşlardır (242).

RVT' ye bağlı makula ödemi tedavisinde bir diğer önemli etkinlik parametresi SMK değişimidir. 6 ayda bir deksametazon implantasyonu yapılan GENEVA çalışmasında SMK değerlerindeki maksimum değişiklik ortalamaları her iki 6 aylık periyod için de 263 mikron olarak bildirilmiştir (27). RVT' ye bağlı makula ödemi bulunan 33 gözün ihtiyaç olduğunda tekrarlanan deksametazon implantasyonlarıyla takip edildiği bir çalışmada, Querques ve ark ilk iki implantasyon ile SMK kalınlığında maksimum düzelme ortalamalarının 300 ve 298 mikron olduğunu bildirmişlerdir (243). SHASTA ve Bakri ve ark. çalışmasında ise 2 ve daha fazla tekrar edilen implantasyonlarda ede edilen maksimum SMK değişiklikleri ortalaması 154-188 mikron arası ve 233 mikron olduğu ve uygulanan tedavi sayısı ile SMK değişiminde farklılık olmadığı bildirilmiştir (240, 241). Çalışmamızda ise deksametazon implantasyonları sonrası elde edilen maksimum SMK değişikliği ortalaması 432,7 mikron olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bu değerin literatüre göre bir miktar fazla olması başlangıç SMK ortalamasının da yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda da uygulanan tedavi sayısıyla SMK değişiminde farklılık saptanmamıştır.

Querques ve ark.' nın yaptıkları bir başka çalışmada, makula ödemindeki azalma ile multifokal elektroretinografide retinal sensitivite artışının ancak 30. günde korele olduğu gösterilmiştir (244).

GENEVA çalışmasında temel etkinlik parametresi olan EDGK'da 15 ve üzerinde harf kazanımı olana dek geçen sürenin deksametazon implant gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde kısa olduğu bildirilmiştir (26). Tekrarlanan deksametazon implantasyonlarıyla yapılan çalışmalarda

tedavi sonrası maksimum etkinliğin ortaya çıktığı sürenin genellikle 2 ay civarı olduğu bildirilmiştir (27, 240, 241, 243-247). Bizim çalışmamızda da hem RVDT ve hem de SRVT hastalarında etkinliğin oldukça hızlı bir şekilde başladığı saptanmıştır. Maksimum etkinliğe ulaşma süresi tüm grupta 2,01 ay olarak bulunmuştur.

Her ne kadar intravitreal deksametazon implantın göz içi etkinliğinin 6 ay sürmesi öngörülmüş olsa da yapılan bazı çalışmalar deksametazon implantın etkinliğinin 6 aydan daha kısa olduğunu ortaya koymaktadır (27, 240, 241, 243-247). Yapılan çok merkezli bir çalışmada yeniden deksametazon implant enjeksiyonu için ortalama sürenin 5.6 ay olarak saptandığı bildirilmiştir (240). Brunner ve ark. enjeksiyondan 3 ay sonra relaps oranının oldukça yüksek oranda olduğunu ve aylık takipler yapılarak 6 aylık süre beklenilmeden tedavi yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Fakat yeniden enjeksiyon için de en az 3 ay beklenilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (247). Son dönemde sonuçları bildirilen bir başka çalışmada ise Bakri ve ark. tedavi etkinliğinin 4 ay dolmadan azalıp nükslerin göründüğünü bildirmişlerdir (241). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde olguların çoğunda tedavi etkinliği 6 aydan kısa sürmüş olup tedavi sonrası nüks süresi ortalama 4,57 ay olarak bulunmuştur.

Campochiaro ve ark. abartılı VEGF salınımının makula cevabının kısa olmasının temel nedeni olduğunu ileri sürmüşlerdir (199). VEGF' nin kendisinin kısır döngüyle retinal perfüzyonu daha çok bozduğunu özellikle SRVT hastalarında bu seviyelerin düşürülmesi gerektiğini savunmuşlardır. Koss ve ark. tarafından yapılan ve tedavi edilmemiş RVT olgularında vitreus içinde interlökin-6, VEGF gibi sitokinlerin ölçüldüğü çalışmada SRVT hastalarında, RVDT hastalarına oranla daha yüksek sitokin seviyeleri saptanmıştır (248). Bu noktadan hareketle özellikle SRVT'ye bağlı makula ödemi olgularında intravitreal steroid enjeksiyonlarına ek olarak anti-VEGF ajanların eklenmesi ve artmış VEGF salınımının inhibe edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Fakat Mayer ve ark. RVT' ye bağlı makula ödemi nedeniyle deksametazon implant uygulanan hastaların bir kısmına implant sonrası 3 ay boyunca aylık bevacizumab enjeksiyonları uygulamış ve sadece implant

uygulanan grupla aralarında anlamlı bir fark saptanmadığını bildirmişlerdir (249). İlginç olarak, RVDT hastalarında sadece implant uygulanan grupta daha iyi görme keskinliği sonuçları alındığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda güvenlilik parametreleri olarak belirlediğimiz GİB artışı,katarakt gelişimi ve endoftalmi intravitreal kortikosteroid enjeksiyonlarının en çok merak edilen ve en önemli yan etkileridir. Anti-VEGF ajanların GİB artışı ve katarakt gelişimi ve ilerlemesi açısından oldukça güvenilir olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (19, 20, 250). Fakat uygulamaya bağlı komplikasyonlar bütün intravitreal enjeksiyonlar için geçerlidir. Deksametazon implantın daha az sıklıkta tekrar edilmesi, uygulamaya bağlı komplikasyonlar açısından da önemli bir avantaj olarak kabul edilmektedir (26).

Göz içi basıncı artışı; enjekte edilen ajanın veya çözücünün farmakolojik etkisine, enjeksiyon sonrası gözde meydana gelen inflamasyona ve yapısal değişikliklere bağlı olarak veya uygulanan tedaviden tamamen bağımsız olarak da ortaya çıkabilir. Elimizdeki veriler sadece ilaca bağlı etkilerin büyük bir rol oynadığını ve GİB'de kalıcı artışların neredeyse tamamen kortikosteroidlerin enjeksiyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Kortikosteroid ajanın tipi ve etki gücü, ortalama dozu, kullanım sıklığı ve hastanın duyarlılığı GİB artışına dek olan zamanı ve bu artışın boyutunu etkiler.

Enjekte edilen hacme bağlı olarak göz içi enjeksiyonlar GİB artışına neden olmaktadır.Deksametazon implant önceden yüklenmiş (preloaded) olduğu için bu tür sorunlar olmamakla birlikte, enjeksiyon sırasındaki veya hemen sonrasındaki büyük GİB artışlarını engellemek amacıyla enjeksiyondan önce enjektör ve iğnedeki fazla hava veya sıvının boşaltılmasına dikkat edilmelidir. Tüm hastalarda mutlaka enjeksiyon sonrası 30 dakika içinde güvenlik kontrolleri yapılmalıdır (214).

Çalışmamızda hastaların 30. dakika kontrollerine bakıldığında anlamlı GİB artışı saptanmamıştır. Bu durum 22 G uçlu enjektör sistemi olan deksametazon implant ile vitreus reflüsünün daha fazla olmasına bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Kim ve ark. enjeksiyon sonrası ilaç ve vitreus reflüsü

gelişimini etkileyen faktörlerden birinin enjeksiyonun yapıldığı iğne ucunun çapı olduğunu ve en fazla GİB artışının 32 G iğne ile yapılan hastalarda ortaya çıktığını bildirmişlerdir (225).

İntravitreal triamsinolon asetonidin etkinlik ve güvenliliğini inceleyen SCORE çalışmasında 4 mg İVTA uygulanan ve 12 ay takip edilen gözlerde katarakt ilerlemesi ve GİB artışları yaklaşık %40 sıklığında bulunmuştur (18). Literatürde İVTA ile yapılan birçok çalışmada benzer yan etki sıklıkları bildirilmiştir (36-38, 40, 44). SRVT' ye bağlı kronik makula ödemi tedavisinde flusinolon asetonid kullanılan bir çalışmada hastaların tümünde katarakt gelişimi ve GİB artışı olduğu bildirilmiştir (180, 181). Deksametazonun, triamsinolon asetonid ve fluosinolon asetonide göre, trabeküler ağa daha az afinite göstermesi ve suda erime özelliği olması nedeniyle, GİB artışında daha sınırlı bir etkiye sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (45). Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte sınırlı kalmasının da katkısı olabilir.

Çalışmamızda GİB 22 mmHg ve üzerinde olan hastaların kümülatif oranı %35,2 olarak saptanmıştır. Ancak deksametazon implant sayısı ile GİB artış oranları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Anlamlı GİB artışları ilk 3 ay içinde ortaya çıkmış, ortalama en yüksek GİB değerleri genellikle 2. ayda ölçülmüştür. GENEVA çalışmasında olguların %16'sında 25 mmHg'nın üzerine çıkan GİB artışı bildirilmiştir. GİB artışının 60. günde zirve yaptığı, 180. günden itibaren ise GİB'in tekrar ilk noktasına döndüğü, olguların %0,7'lik bir kısmında ise ek olarak laser ya da cerrahi tedavi gereksinimi olduğu belirtilmiştir (26). Bütün bu oranlar diğer kortikosteroidlere göre daha olumlu sonuçlar olarak dikkat çekmektedir. Bakri ve ark.' larının son dönemde bildirdiği sonuçlarda GİB değerinin 21 üzeri olduğu olguların kümülatif oranı %45 olarak bildirilmiştir ve tüm olgular topikal antiglokomatöz tedavi ile GİB artışı kontrol edilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde tekrarayan enjeksiyonlarla GİB artışı arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir. (241).

Ön segment neovaskülarizasyonu ve sonuçta ortaya çıkan neovasküler glokom RVT' ye bağlı istenmeyen ve kontrolü zor bir glokom şeklidir. Çalışmamızda 1 SRVT hastasında ön segment neovaskülarizasyonuna bağlı

neovasküler glokom saptanmış ve diod-laser siklofotokoagulasyon uygulanmıştır. Geri kalan tüm olgularda GİB artışı topikal antiglokomatöz ajan ile kontrol altına alınmıştır.

Çalışmamızda olguların katarakt progresyonunu belirmememiz mümkün olmamıştır. Ancak takip süresi içerisinde fakik hastaların %12,5' ine katarakt cerrahisi uygulanmıştır. Uzun süreli takipler katarakt gelişimi ve ilerlemesinin analizi için daha güvenilir sonuçlar verecektir. GENEVA çalışmasının ikinci bir enjeksiyonla 360 güne uzatılmış devam çalışmasında takip süresi uzadıkça katarakt gelişimi oranının arttığı bildirilmiştir (27). Bakri ve ark. tekrarlayan deksametazon implantasyonları uyguladıkları bir RVT çalışma grubunda olguların %40' ına katarakt cerrahisi uygulamış, tedavi sayısı arttıkça katarakt gelişiminin de arttığını ve 5 ve üzeri enjeksiyon yaptıkları hastaların tamamen psödofakik olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde katarakt cerrahisi oranları tedavi sayısıyla birikte artış göstermiştir.

İntravitreal enjeksiyonlara bağlı olarak gelişme olasılığı olan, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve endoftalmi gibi komplikasyonlar deksametazon implant uygulaması için de geçerlidir. Çalışmamızda, bahsedilen bu gibi enjeksiyon ile ilgili komplikasyonlar görülmemiştir.

Literatürde deksametazon implant sonrası etkenin Alloiococcus otitidis olduğu bir akut endoftalmi olgusu ve bir de endoftalmi süphesi nedeniyle vitrektomi uygulanan olgu bildirilmiştir (223, 224). Çok merkezli randomize klinik çalışmalarda endoftalmi olgusu bildirilmemiştir (26, 27, 222). 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 (214). Ayrıca enjeksiyon tekniği olarak tünel şeklinde kademeli girişler endoftalminin önlenmesi açısından daha güvenlidir.

Çalışmamızda önemli bir kısıtlayıcı faktörde yoğun retinal hemoraji varlığında, başlangıçta yapılan FFA' nın retinal perfüzyon durumunu

belirlemede güvenilirliğinin düşük olmasıdır. Sadda ve ark. başlangıçta yoğun retinal hemoraji olan hastalarda FFA' nın iskemiyi belirlemede yetersiz olduğunu ve deksametazon implant uygulamasının FFA bulgularında belirgin düzelme sağladığını bildirmişlerdir (251). BRAVO ve CRUISE çalışmalarında aynı etki ranibizumab için de bildirilmiştir (19, 20).

6. SONUÇLAR

1. RVT' ye bağlı MÖ nedeniyle görme kaybı olan hastaların tedavisinde intravitreal deksametazon implantasyonu etkili, hızlı ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir.
2. Tedavinin etki süresi 6 aydan kısa sürmekte ve genellikle nüks ile sonuçlandığı için 6 aydan önce tekrar uygulama gerektirmektedir.
3. Tekrarlayan deksametazon implantasyonlarıyla her seferinde benzer etkinlik elde edilmektedir.
4. Deksametazon implant öncesi diğer tedavileri almış olgularda deksametazon implant ile ilk tedavisi deksametazon implant olan olgularla SMK 'da benzer oranda düzelme izlenirken; harf kazanımında ilk tedavisi deksametazon olanlarda sınırda anlamlı daha yüksek başarı elde edilmiştir. Bu hastalığın süresiyle ilişkili fotoreseptör dejenerasyonuna bağlı gelişmiş olabilir.
5. Tekrarlayan deksametazon implantasyonları katarakt progresyonu haricinde yan etki profilinde artışa neden olmamaktadır. GİB artışı, katarakt gelişimi gibi kortikosteroidlere bağlı sık görülen komplikasyonlar deksametazon implant tedavisi için kısıtlayıcı nitelik taşımamaktadır
6. GİB artışı genellikle geçici ve glokom cerrahisi gerektirmeden topikal antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir.
7. Deksametazon implant ile grid laser fotokoagülasyon, İVTA ve intravitreal anti-VEGF gibi tedavilerin karşılaştırıldığı geniş vaka serilerinin uzun süreli incelendiği prospektif çalışmalara gerek duyulmaktadır.

7. ÖZET

Amaç: Retina ven tıkanıklığına (RVT) bağlı makula ödemi (MÖ) tedavisinde intravitreal 0,7mg dekzametazon implantın (Ozurdex) etkinlik ve güvenlilik parametrelerinin değerlendirilmesi

Yöntem: RVT'ye bağlı MÖ nedeniyle intravitreal deksametazon tedavisi alan ve en az 6 ay süreyle takibi olan 71 hastanın 71 gözü çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, taraf, RVT tipi, fundus floresein anjiyografi (FFA) ile iskemi varlığı, tanı ile intravitreal deksametazon implantasyonu arasında geçen süre, enjeksiyon sayısı ve sıklığı ile takip süresi kaydedildi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası takiplerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), spektral domain-optik koherans tomografi (OKT), santral makula kalınlığı (SMK) ile göz içi basıncı (GİB) değerleri ve katarakt cerrahisi oranları değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 61,6 (33-80) olan 38 erkek 33 kadın toplam 71 hastanın 47' sinde retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT), 24' ünde santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) bulunmaktaydı. İlk FFA bulgularına göre olguların %23,9' unda iskemi saptandı. İlk tanı ile deksametazon implantasyonu öncesi hastalığın ortalama süresi 11,4 ay olup bu süre içerisinde olguların %57,7' sine intravitreal enjeksiyon (anti-VEGF/Triamsinolon) uygulanmıştı. Deksametazon implantasyonu sonrası ortalama takip süresi 12,4 ay olup bu süre içerisinde olguların 12' sine 1 doz, 32' sine 2 doz, 20' sine 3 doz, 2' sine 4 doz ve kalan 5' ine de 5 doz olmak üzere ortalama 2,38 implantasyon uygulandı. Deksametazon implantasyonları sonrası EİDGK' de elde edilen maksimum harf kazanım ortalaması 10,9 harf, maksimum SMK değişikliği ortalaması 432,7 mikron olarak bulundu ($p<0,0001$). Tedavi süresince EİDGK' de 10 harf ve üzeri kazanımı olanların kümülatif oranı %63,4, 15 harf ve üzeri kazanımı olanların kümülatif oranı %40,8' di. Tedavi sonrası maksimum etkinliğin ortaya çıkma süresi ortalama 2,01 ay, nükse kadar geçen ortalama süre 4,52 ay olarak bulundu. Takip süresince GİB değeri 21 mmHg üzerine çıkan olguların kümülatif oranı %35,2 olup yalnızca 1 olguda diod laser sikofotokoagulasyon uygulandı, diğer olgularda GİB topikal antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alındı. Takip sürecinde fakik olguların %12,5' ine katarakt progresyonu nedeniyle katarakt cerrahisi uygulandı.

Sonuç:RVT' ye bağlı MÖ nedeniyle görme kaybı olan hastaların tedavisinde intravitreal deksametazon implantasyonu etkili, hızlı ve güvenilir bir tedavi seçeneği olup etki süresi 6 aydan kısa sürmekte ve genellikle nüks ile sonuçlandığı için 6 aydan önce tekrar uygulama gerektirmektedir. Tekrarlayan deksametazon implantasyonlarıyla her seferinde benzer etkinlik elde edilmekte, katarakt progresyonu haricinde yan etki profilinde artışa neden olmamaktadır. RVT' ye bağlı MÖ tedavisinde deksametazon implant ile grid laser fotokoagülasyon, İVTA ve intravitreal anti-VEGF gibi uygulamaların karşılaştırıldığı geniş vaka serilerinin uzun süreli incelendiği prospektif çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Göz içi basıncı, intravitreal deksametazon implant, katarakt, makula ödemi, retina ven tıkanıklığı

8. SUMMARY

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of 0,7 mg dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in treatment of macular edema (ME) due to retinal vein occlusion (RVO).
Material and methods: This study includes 71 eyes of 71 patients who received intravitreal dexamethasone implant for the treatment of ME due to RVO and followed-up at least 6 months. Age, gender, laterality, type of RVO, fundus florosein angiography results, time interval between diagnosis and first implantation, number and frequency of implantations and follow-up tie were recorded. Before and after the implantation best corrected visual acuity (BCVA), central macula thickness (CMT), intraocular pressure (IOP) of cases and number of cataract surgeries were evaluated.
Results: 38 men 33 women total 71 patients were enrolled to study. Mean age of patients were 61,6 (33-80) years old. 47 patients had branch retinal vein occlusion (BRVO) while 24 patients had central retinal vein occlusion (CRVO). 23,9% of cases were ischemic according to FFA records. The mean time interval between diagnosis of RVO and first dexhamethasone implant was 11,4 months. 57,7% of patients had received other intravitreal treatments (anti-VEGF/triamcinolone) before receiving dexamethasone implant. The mean follow-up time after dexamethasone implant was 12,4 months. At this period 12 patients had 1 implant, 32 patients had 2 implants, 20 patients had 3 implants, 2 patients had 4 implants and other 5 patients had 5 implants. The mean dexamethasone implant per patient was 2,38. BCVA and CMT improved significantly from baseline after each dexamethasone implant injections ($p<0,001$). The mean improvement in BCVA was 10,9 letters and the mean improvement in CMT was 432,7 microns. 63,4% of patients achieved 10 letters or more improvement in BCVA, 40,8% of patients achieved 15 letters or more improvement in BCVA. The mean peak efficacy time after dexamethasone impants was 2,01 months and the mean time for ME recurrence was 4,52 months. Cumulative rate of patients with IOP greater than 21mmHg was 35,2% and only 1 patient required diod laser cycloablation for control IOP while rest of patients used IOP lowering medications. 12,5% of phakic patients had cataract surgery in treatment period.
Concusion: Intravitreal dexaethasone implants for treatment of ME due to RVO is an efficient and safe treatment option. But its effect lasts less than 6 months and ME usually relaps and needs for re-injectionearlier than 6 months. Repeated dexaethasone implants have similar efficiancy and safety profile other than cataract progression. It’s obvious that prospective studies with larger case series and longer follow-up comparing the effects of dexamethasone implants and other treatment modalities in ME due to RVO are needed.

Key words: Cataract, intraoculer pressure, intravitreal dexamethasone implant, macular edema, retinal vein occlusion.

9.KAYNAKLAR

1. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A: Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. Intern Med J 2008, 38:904-10
2. Ophthalmologists TRCo: Retinal Vein Occlusion (RVO) Interim Guidelines. February 2009 ed. London: The Royal College of Ophthalmologists, 2009, pp. 1-33.
3. Leber T: Die Krankheiten der Netzhaut und des Sehnerven: Handbuch der gesammten Augenheilkunde, 1877.
4. 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.
5. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE: The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol 2008;126:513–518.
6. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al: The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology 2010;117:313–319.
7. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al.: Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review, Ophthalmology 2010, 117:1113-23.
8. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW,et al.: Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review, Ophthalmology 2010, 117:1094-101.
9. Rehak J, Rehak M: Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. Curr Eye Res 2008, 33:111-31.
10. Wong TY, Scott IU: Clinical practice. Retinal-vein occlusion, N Engl J Med 2010, 363:2135-44.
11. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF: Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of

ocular neovascularization with retinal vein occlusion. Ophthalmology 1983, 90:488-506.

12. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Mar;244(3):309-15.
13. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. Arch Ophthalmol. 2002 Dec;120(12):1644-50.
14. 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;16:791–9.
15. Lardenoye CW, Probst K, DeLint PJ, Rothova A: Photoreceptor function in eyes with macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000, 41:4048-53.
16. Wong IY, Iu LP, Koizumi H, Lai WW: The inner segment/outer segment junction: what have we learnt so far? Curr Opin Ophthalmol 2012, 23:210-8.
17. The Central Vein Occlusion Study Group.: M report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular oedema in central vein occlusion. Ophthalmology. 1995;102:1425-1433.
18. 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;127:1115–28.
19. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N,et al., Investigators C: 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

20. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC,et al: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010, 117:1102-12 e1.
21. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al.: Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. Ophthalmology 2012, 119:802-9.
22. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, 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, 119:1024-32.
23. 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.
24. Ramezani A, Entezari M, Moradian S, et al. Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244:1601–6.
25. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al, Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. Arch Ophthalmol 2007;125:309–17.
26. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al.: Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010;117:1134-46
27. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al.:Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results.Ophthalmology 2011;118:2453-60.

28. Mandelcorn MS, Nrusimhadevara RK.: Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. Retina. 2004;24:348-355.
29. Weiss JN, Bynoe LA.: Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2001;108:2249-2257.
30. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Monés J, de Smet M, Soubrane G, Staurenghi G. Management of retinal vein occlusion—consensus document. Ophthalmologica. 2011; 226:4-28.
31. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, et al. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. J Neurochem 2002;80:667–77.
32. Leopold IH. Nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents. In: Sears ML, Tarkkanen A, eds. Surgical Pharmacology of the Eye. New York: Raven Press, 1985:83–133.
33. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol 1998;341:309–15.
34. Tennant JL. Cystoid maculopathy: 125 prostaglandins in ophthalmology. In: Emery JM, ed. Current Concepts in Cataract Surgery: Selected Proceedings of the Fifth Biennial Cataract Surgical Congress. Section 3. St. Louis, MO: Mosby; 1978: 360–2.
35. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, Scott IU, Altaweel MM, Blodi BA, et al.: Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2004, 122:1131-6.
36. Williamson TH, O'Donnell A: Intravitreal triamcinolone acetonide for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2005, 139:860-6.
37. Krepler K, Ergun E, Sacu S, Richter-Muksch S, Wagner J, Stur M, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema

due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. Acta Ophthalmol Scand 2005, 83:600-4.

38. Jonas JB, Akkoyun I, Kamppeter B, Kreissig I, Degenring RF: Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol 2005, 15:751-8.
39. Jonas JB, Akkoyun I, Kamppeter B, Kreissig I, Degenring RF: Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. Eye 2005, 19:65-71.
40. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, Barile GR, Del Priore LV, Weissman H,et al.: Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Retina 2005, 25:851-5.
41. Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK: Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2006, 141:876-83.
42. Cheng KC, Wu WC: Intravitreal triamcinolone acetonide for patients with macular edema due to branch retinal vein occlusion. Kaohsiung J Med Sci 2006, 22:321-30.
43. Oh JY, Seo JH, Ahn JK, Heo JW, Chung H: Early versus late intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Korean J Ophthalmol : KJO 2007, 21:18-20.
44. Chen SD, Lochhead J, Patel CK, Frith P: Intravitreal triamcinolone acetonide for ischaemic macular oedema caused by branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2004, 88:154-5.
45. Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, Edelman JL: Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. BMC Med Genomics 2009, 2:58.
46. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, Kuppermann BD, Wong TY, Mitchell P, et al.: Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. Ophthalmology 2012, 119:1190-8.

47. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, Lightman S, Lindfield D, Liolios V,et al.: Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. Br J Ophthalmol 2013, 97:1040-4.
48. Azar NF, Davis EA: Embryology of the eye. Ophthalmology. Edited by M.Y. Y, J.S. D. St Louis: Mosby Company, 1998.
49. McAllister IL, Gillies ME, Smithies LA, Rochtchina E, Harper CA, Daniell MD, et al.: The Central Retinal Vein Bypass Study: a trial of laser-induced chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010, 117:954-65.
50. Duker JS, Yanoff M: Retina and Vitreus. Ophthalmology. Edited by Duker JS, Yanoff M. 2nd Edition ed: Mosby, 2004, pp. 771-1040.
51. Hogan MI; Alvarado JA, Wedell JE. Histology of the human eye. Philedelphia: WB Sounders; 1971: 491-8.
52. Spnitznas M: Anatomical features of the human macula. Current diagnosis and management of the retinal disorders. Edited by Esperance FA. St Louis: Mosby, 1977.
53. Krebs W; Krebs S. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. Am J Anat 1989; 184: 225-36.
54. Fine BS; Yanoff M. Oculer histology. A text and atlas Newyork: Harper & Row; 1979; 111-24.
55. Remington LE: Clinical anatomy and physiology of the visual system Third Edition ed: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2012.
56. Furusato E, Cameron JD, Chan CC: Evolution of Cellular Inclusions in Bietti's Crystalline Dystrophy. Ophthalmol Eye Dis 2010; 2010:9-15.
57. Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL, Altomonte MA: Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. 1984. Retina 2012; 32 Suppl 1:1554-72.
58. Coussa RG, Traboulsi EI: Choroideremia: a review of general findings and pathogenesis. Ophthalmic Genet 2012; 33:57-65.

59. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels. 2nd Edition. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998:277-89.
60. Wise GN, Dollery CT, Henkind P: Structure of retinal vessels The Retinal Circulation. Edited by Wise GN, Dollery CT, Henkind P. New York: Harper and Row, 1971. pp. 33-54.
61. Oyster C: Blood supply and drainage. The Human Eye – Structure and Function. Edited by Oyster C. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, 1999. pp. 247-89.
62. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D: Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. Arch Ophthalmol 1982, 100:1132-40.
63. Duker J, Weitter JJ. Duane's foundations of clinical ophthalmology. In: Tasman W, Jaeger EA (Editors). Ocular circulation. New York: JB Lippincott, 1991:1- 34
64. Fekrat S, Finkelstein D: Venous occlusive disease. Vitreoretinal Disease. Edited by Regillo CD, Brown GC, Flynn HW. New York, Stuttgart Thieme, 1999. pp. 117-32.
65. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY: Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Ophthalmology 2007, 114:835-54.
66. Davson H: Retinal structure and organization. Physiology of the Eye. Edited by Davson H. 5th Edition ed. London: MacMillan, 1990. pp. 205-18.
67. Cunha-Vaz J: The blood-ocular barriers. Surv Ophthalmol 1979, 23:279-96.
68. Cunha-Vaz JG, Travassos A: Breakdown of the blood-retinal barriers and cystoid macular edema. Surv Ophthalmol 1984, 28 Suppl:485-92.
69. Jampol LM. Macular edema. In Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltiman, Toronto 1989; 2: 81-88.
70. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE: Macular edema. Surv Ophthalmol 2004, 49:470-90.

71. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW: Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. Diabetes 1998, 47:1953-9.
72. Gass JD, Norton EW: Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. Arch Ophthalmol 1966, 76:646-61.
73. Antcliff RJ, Hussain AA, Marshall J: Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation: barriers limiting fluid distribution and implications for cystoid macular edema. Arch Ophthalmol 2001, 119:539-44.
74. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ: Pathophysiology of macular edema. Ophthalmologica 2010, 224 Suppl 1:8-15.
75. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occulsion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. Arch Ophthalmol. 1980; 98: 1600-9.
76. Chopdar A. Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. Arch Ophthalmol. 1984; 102: 85-7.
77. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. Prog Retin Eye Res. 2005;24:493-519.
78. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. Clin Ophthalmol. 2010;4:809-16.
79. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Oct;49(10):4297-302.
80. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, et al. Macular branch vein occlusion. Ophthalmology 1980: 87; 91-98.
81. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. Am J Ophtalmol 1984; 98: 271-282.

82. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. 1981. Retina. 2005;25:27-55.
83. 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.
84. Staurenghi 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.
85. 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.
86. Klien BA, Olwin JH. A survey of the pathogenesis of retinal venous occlusion, emphasis upon choice of therapy and an analysis of the therapeutic results in fifty-three patients. AMA Arch Ophthalmol. 1956;56:207-47.
87. Koyanagi Y: The role of arteriovenous crossing for occurring of retinal branch vein occlusion. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1928;81:219-231.
88. Retinal vascular disease. In American Academy of Ophthalmology: Retina and Vitreus. San Francisco, 2005-2006;12:136-145.
89. Christoffersen NL, Larsen M: Pathophysiology and hemodynamic of branch retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1999;106:2054-2062.
90. Seitz R: The Retinal Vessels: Comparative Ophthalmoscopic and Histologic Studies on Healthy and Diseased Eyes. St. Louis, MO: CV Mosby; 1964:28
91. Corvi F, Querques G, La Spina C, et al. Dynamic and static retinal vessel analyses in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. Retina. 2015 ;35:2052-9.
92. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM: The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000;98:133-141.

93. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, et al.: Abnormal blood viscosity and haemostasis in longstanding retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol. 1983;67:137-142.
94. Özdek S, Yülek F, Gurelik G, et al.: Simultaneous central retinal vein and retinal artery branch occlusions in two patients with homocystinemia. Eye. 2004;18:942-945.
95. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. Arch Ophthalmol. 1996;114:545-54.
96. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. Am J Ophthalmol. 1993;116:286-96.
97. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. Am J Ophthalmol. 2007;144: 858-63.
98. Klein BE, Meuer SM, Knudtson MD, Klein R. The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Am J Ophthalmol. 2006 ;141:859-62.
99. Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2004;111:133-41.
100. Hayreh SS, Pe'er J, Zimmerman MB. Morphologic changes in chronic high-pressure experimental glaucoma in rhesus monkeys. J Glaucoma. 1999;8:56-71.
101. Brodsky MC: Congenital optic disc anomalies. Ophthalmology. Edited by Yanoff M, Duker JS. Saint Louis: Mosby Company, 1998. pp. 1255-8.
102. Agarwal S, Shanmugam MP, Gopal L, Krishnakumar S, Biswas J: Necrotic melanocytoma of the optic disk with central retinal vascular obstruction. Retina 2005, 25:364-7.
103. Brown MM, Brown GC, Menduke H: Central retinal vein obstruction and axial length. Ophthalmic Surg 1990, 21:623-4.
104. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for

central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. Ophthalmology. 1998 May;105(5):765-71.

105. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. Arch Ophthalmol. 2008 May;126(5):692-9.
106. 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
107. Little HL: Alterations in blood elements in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Ophthalmology 1981, 88:647-54.
108. Petr Kolar. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. Journal of Ophtalmol. doi: 10.1155/2014/724780.
109. Hayreh SS. Optic disc vasculitis. Br J Ophthalmol. 1972;56:652-70.
110. Fegan CD. Central retinal vein occlusion and thrombophilia. Eye (Lond). 2002 ;16:98-106.
111. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. Thromb Haemost. 2005 Jun;93(6):1021-6.
112. Salaun N, Delyfer MN, Rougier MB, Korobelnik JF. [Assessment of risk factors for retinal vein occlusions in patients under 60 years of age]. J Fr Ophtalmol. 2007 Nov;30(9):918-23.
113. Turello M, Pasca S, Daminato R, Dello Russo P, Giacomello R, Venturelli U, et al. Retinal vein occlusion: evaluation of "classic" and "emerging" risk factors and treatment. J Thromb Thrombolysis. 2010 May;29(4):459-64.
114. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. Am J Ophthalmol. 1994 May 15;117(5):603-24.
115. Hayreh SS. Duke-elder lecture. Systemic arterial blood pressure and the eye. Eye (Lond). 1996;10 (Pt 1):5-28.

116. Dodson PM, Shine B: Retinal vein occlusion: C-reactive protein and arterial hypertension. Acta Ophthalmol 1984, 62:123-30.
117. Williamson TH: Central retinal vein occlusion: what's the story? Br J Ophthalmol 1997, 81:698-704.
118. Smith JL: Acute blindness in early syphilis. Arch Ophthalmol 1973, 90:256-8.
119. Sanders MD, Shilling JS: Retinal, choroidal, and optic disc involvement in sarcoidosis. Trans Ophthalmol Soc U K 1976, 96:140-4.
120. Gutman FA: Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. Ophthalmology 1983, 90:481-3.
121. Fountain JA, Werner RB: Tuberculous retinal vasculitis. Retina 1984, 4:48-50.
122. Suzuki Y, Kase M, Yokoi M, Arikado T, Miyasaka K: Development of central retinal vein occlusion in dural carotid-cavernous fistula. Ophthalmologica 1989, 199:28-33.
123. Snyers B, Lambert M, Hardy JP: Retinal and choroidal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. Retina 1990, 10:255-60.
124. Ismail Y, Nemechek PM, Arsura EL: A rare cause of visual loss in AIDS patients: central retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 1993, 77:600-1.
125. Devin F, Roques G, Disdier P, Rodor F, Weiller PJ: Occlusion of central retinal vein after hepatitis B vaccination. Lancet 1996, 347:1626.
126. Tonderska M, Ciszewska J, Drobecka-Brydak E: [Central retinal vein occlusion in the tumor of colon and kidney--difficulties in diagnosis]. Klin Oczna 2005, 107:700-2.
127. Takizawa Y, Hayashi S, Fujimaki T, Mizota A, Yokoyama T, Tanaka M, Murakami A: Central retinal vein occlusion caused by human herpesvirus 6. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2006, 43:176-8.
128. Bhagat N, Goldberg MF, Gascon P, Bell W, Haberman J, Zarbin MA. Central retinal vein occlusion: report of two familial cases. Eur J Ophthalmol. 1999;9:181-95.

129. Girmens JF, Scheer S, Heron E, Sahel JA, Tournier-Lasserve E, Paques M. Familial central retinal vein occlusion. Eye (Lond). 2008;22:308-10.
130. Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM, Blach RK. Retinal vein occlusion and the prevalence of lipoprotein abnormalities. Br J Ophthalmol. 1982 Mar;66(3):161-4.
131. Prisco D, Marcucci R, Bertini L, Gori AM. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. Eur J Intern Med. 2002 May;13(3):163-9.
132. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol. 1996 Oct;114(10):1243-7.
133. Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E, et al. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol. 2010 Dec;128(12):1533-8.
134. Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, Prior P, Kritzinger EE, Dodson PM. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. Eye (Lond). 1997;11 (Pt 1):53-6.
135. Dodson PM, Kritzinger EE. Underlying medical conditions in young patients and ethnic differences in retinal vein occlusion. Trans Ophthalmol Soc U K. 1985;104 (Pt 2):114-9.
136. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. PLoS One. 2009;4(12):e8158.
137. Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Mar;50(3):1025-32.
138. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, 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 Aug;140(2):256-61.

139. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. Eye (Lond). 2008 Jan;22(1):42-8.
140. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2009 Jan;116(1):87-93.
141. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Sone T, Hori S. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular oedema and central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol. 2010 Sep;88(6):646-51.
142. Hayreh SS, Fraterrigo L, Jonas J. Central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery occlusion. Retina. 2008;28:581-94.
143. Hayreh SS. Pathogenesis of visual field defects. Role of the ciliary circulation. Br J Ophthalmol. 1970 ;54:289-311.
144. Blumenthal M, Best M, Galin MA, Gitter KA. Ocular circulation: analysis of the effect of induced ocular hypertension on reginal and choroidal blood flow in man. Am J Ophthalmol. 1971 ;71:819-25.
145. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1983 May;90(5):458-74.
146. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. Am J Ophthalmol. 1994;117:429-41.
147. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol. 1997;115:486-91
148. Zegarra H, Gutman FA, Conforto J. The natural course of central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1979 ;86:1931-42.
149. May DR, Klein ML, Peyman GA, Raichand M. Xenon arc panretinal photocoagulation for central retinal vein occlusion: a randomised prospective study. Br J Ophthalmol. 1979 Nov;63(11):725-34.

150. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, Parrish RK, 2nd. Neovascular glaucoma following central retinal vein obstruction. Ophthalmology. 1981 Nov;88(11):1095-101.
151. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. Ophthalmology. 1995 Oct;102(10):1434-44.
152. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. Arch Ophthalmol. 1995;113:325-32.
153. Nassif N, Cense B, Park BH, Yun SH, Chen TC, Bouma BE, et al. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. Opt Lett. 2004;29:480-2.
154. Sakamoto A, Hangai M, Yoshimura N. Spectral-domain optical coherence tomography with multiple B-scan averaging for enhanced imaging of retinal diseases. Ophthalmology. 2008;115:1071-8 e7.
155. Domalpally A, Peng Q, Danis R, Blodi B, Scott IU, Ip M,et al.: Association of outer retinal layer morphology with visual acuity in patients with retinal vein occlusion: SCORE Study Report 13. Eye 2012, 26:919-24.
156. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S: Vitreous inflammatory factors and serous retinal detachment in central retinal vein occlusion: a case control series. J Inflamm 2011, 8:38.
157. Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinall H, O'Leary MB, Prior P, Kritzinger EE, et al.: Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. Eye 2000, 14:821-7.
158. Shahid H, Hossain P, Amoaku WM. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? Br J Ophthalmol. 2006 May;90(5):627-39
159. Kanski JJ, Bowling B: Clinical Ophthalmology: A Systematic Aproach. 7th ed. ed: Elsevier, 2011.

160. 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.
161. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol 1986;104:34-41.
162. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, Rizzo S, Kupperman B: General pathophysiology of macular edema. Eur J Ophthalmol 2011, 21 Suppl 6:S10-9.
163. Arimura N, Otsuka H, Yamakiri K, Sonoda Y, Nakao S, Noda Y, et al.: Vitreous mediators after intravitreal bevacizumab or triamcinolone acetonide in eyes with proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 2009, 116:921-6.
164. Brooks HL, Jr., Caballero S, Jr., Newell CK, Steinmetz RL, Watson D, Segal MS, et al.: Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. Arch Ophthalmol 2004, 122:1801-7.
165. Ozdek S, Deren YT, Gurelik G, Hasanreisoglu B: Posterior subtenon triamcinolone, intravitreal triamcinolone and grid laser photocoagulation for the treatment of macular edema in branch retinal vein occlusion. Ophthalmic Res 2008, 40:26-31.
166. Jonas JB, Sofker A: Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2001, 132:425-7.
167. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E: Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2002, 86:247-8.
168. Hsu J: Drug delivery methods for posterior segment disease. Curr Opin Ophthalmol 2007, 18:235-9.

169. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF: Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2003, 121:57-61.
170. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA: Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. J Cataract Refract Surg 2003, 29:27-33.
171. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, ffytche TJ, Marshall J: Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. Ophthalmology 2001, 108:765-72.
172. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1995, 113:1144-55.
173. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Chua W, et al.: Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 2004, 122:336-40.
174. Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machemer R: The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol 1982, 93:415-7.
175. Perry HD, Nauheim JS, Cameron CD: Intravitreal injections by a Dermojet syringe. Ann Ophthalmol 1977, 9:737-40.
176. Hida T, Chandler D, Arena JE, Machemer R: Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. Am J Ophthalmol 1986, 101:190-5.
177. Kivilcim M, Peyman GA, El-Dessouky ES, Kazi AA, Cheema R, Hegazy H: Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. Ophthalmic Surg Lasers 2000, 31:474-8.
178. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A: Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. Am J Ophthalmol 2005, 140:695-702.
179. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T, Fluocinolone Acetonide Uveitis Study G: Fluocinolone acetonide

implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. Ophthalmology 2006, 113:1020-7.

180. Ramchandran RS, Fekrat S, Stinnett SS, Jaffe GJ: Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. Am J Ophthalmol 2008, 146:285-91.
181. Pearson P, Levy B, Comstock T: Fluocinolone Acetonide Implant Study Group. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multicenter clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006, 47: E-Abstract 5442.
182. Hu M, Huang G, Karasina F: Verisome, a novel injectable, sustained-release, biodegradable, intraocular drug delivery system and triamcinolone acetonide. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008, 49: E-Abstract 5627.
183. Lim JI, Fung AE, Wieland M, Hung D, Wong V: Sustained-release intravitreal liquid drug delivery using triamcinolone acetonide for cystoid macular edema in retinal vein occlusion. Ophthalmology 2011, 118:1416-22.
184. Kwak HW, D'Amico DJ: Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. Arch Ophthalmol 1992, 110:259-66.
185. Rajapakse S, Chrishan Shivanthan M, Samaranayake N, Rodrigo C, Deepika Fernando S: Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. Pathog Glob Health 2013, 107:162-9.
186. Jacobs DJ, Pathengay A, Flynn HW, Jr., Leng T, Miller D, Shi W: Intravitreal dexamethasone in the management of delayed-onset bleb-associated endophthalmitis. Int J Inflam 2012, 2012:503912.
187. Lu NZ, Cidlowski JA: Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. Trends Cell Biol 2006, 16:301-7.
188. Brunton LL, Blumenthal DK, Murri N, Dandan RH, Knollmann BC: Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th Edition ed. New York: McGraw Hill 2011.

189. 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, 41:3569-75.
190. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV, Chou C, et al.: 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.
191. Boyer D: Open-label phase IIIb study of dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. 33 rd Annual Macula Society Meeting Baltimore, February 2010.
192. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, Liu CC, Lou J, Whitcup SM, Ozurdex CSG: Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. Retina 2011, 31:915-23.
193. Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, Winer J, Leung DW: The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. J Cell Biochem 1991, 47:211-8.
194. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003, 9:669-76.
195. Ferrara N: The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. EXS 2005:209-31.
196. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, 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.
197. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, et al.: VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004, 45:368-74.
198. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K, et al.: Intravitreous injections of vascular endothelial

growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. Ophthalmology 1996, 103:1820-8.

199. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG: Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. Ophthalmology 2013, 120:795-802.
200. Noma H, Funatsu H, Harino S, Mimura T, Eguchi S, Hori S: Vitreous inflammatory factors in macular edema with central retinal vein occlusion. Jpn J Ophthalmol 2011, 55:248-55.
201. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR, Group VISiONCT: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004, 351:2805-16.
202. Wroblewski JJ, Wells JA, 3rd, Adamis AP, Buggage RR, Cunningham ET, Jr., Goldbaum M, et al., Pegaptanib in Central Retinal Vein Occlusion Study G: Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2009, 127:374-80.
203. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, Group MS: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006, 355:1419-31.
204. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al.: Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011, 118:1594-602.
205. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al.: Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011, 118:2041-9.
206. 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, 36:336-9.
207. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL,et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular

edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. Retina 2006, 26:279-84.

208. Yunoki T, Miyakoshi A, Nakamura T, Fujita K, Fuchizawa C, Hayashi A: Treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion with single or multiple intravitreal injections of bevacizumab. Jpn J Ophthalmol 2012, 56:159-64.
209. Wu L, Arevalo JF, Roca JA, Maia M, Berrocal MH, Rodriguez FJ, et al.Pan-American Collaborative Retina Study G: Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. Retina 2008, 28:212-9.
210. Takahashi MK, Hikichi T, Akiba J, Yoshida A, Trempe CL: Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers 1997, 28:294-9.
211. 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, 239:729-32.
212. Yamamoto S, Saito W, Yagi F, Takeuchi S, Sato E, Mizunoya S: Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2004, 138:907-14.
213. Gürelik G, Özdek Ş, Aydın B: Retinal ven dal tıkanıklığı tedavisinde arteriyovenöz kılıf dekompresyonu. Ret Vit:47-53.
214. Holz FG, Spaide RF: Essentials in ophthalmology. Medical Retina. Berlin; New York: Springer, 2005. p. 158.
215. Peyman GA, Kishore K, Conway MD: Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischemic central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers 1999, 30:605-14.

216. Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, Mohammadi SF, Mansouri MR: Surgical induction of chorioretinal venous anastomosis in ischaemic central retinal vein occlusion: a non-randomised controlled clinical trial. Br J Ophthalmol 2005, 89:64-9.
217. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. Ophthalmologica. 1993;206:1-14.
218. Hayreh SS. Management of central retinal vein occlusion. Ophthalmologica. 2003 May-Jun;217(3):167-88.
219. Fong AC, Schatz H, McDonald HR, Burton TC, Maberley AL, Joffe L, et al. Central retinal vein occlusion in young adults (papillophlebitis). Retina. 1992;12(1):3-11.
220. Yanoff M. DJ. Ophthalmology. Third ed: Elsevier-Mosby; 2008.
221. Ram J, Agarwal AK, Gupta A, Gupta A: Phacoemulsification and intraocular lens implantation after inadvertent intracapsular injection of intravitreal dexamethasone implant. BMJ Case Rep 2012, 2012.
222. Lowder C, Belfort R, Jr., Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM,et al.: Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. Arch Ophthalmol 2011, 129:545-53.
223. Marchino T, Vela JI, Bassaganyas F, Sanchez S, Buil JA: Acute-Onset Endophthalmitis Caused by Alloiococcus otitidis following a Dexamethasone Intravitreal Implant. Case Rep Ophthalmol 2013, 4:37-41.
224. Arıkan Yorgun M, Mutlu M, Toklu Y, Cakmak HB, Cağıl N. Suspected bacterial endophthalmitis following sustained-release dexamethasone intravitreal implant: a case report. Korean J Ophthalmol. 2014 Jun;28(3):275-7.
225. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Covert DJ: Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. Am J Ophthalmol 2008, 146:930-4 e1.

226. Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, Challa P, Herndon LW, Allingham RR, et al.: Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Am J Ophthalmol 2004, 138:286-7.
227. Group VISiONCT, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., et al.: Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology 2006, 113:992-1001.
228. Khurana RN, Appa SN, McCannel CA, Elman MJ, Wittenberg SE, Parks DJ, et al.: Dexamethasone Implant Anterior Chamber Migration: Risk Factors, Complications, and Management Strategies. Ophthalmology 2013.
229. Turaka K, Kwong HM, Jr., De Souza S: Intravitreal implant migration into anterior chamber in a post-vitrectomy eye with central retinal vein occlusion and persistent macular edema. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2013, 44:196-7.
230. 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.
231. Esrick E, Subramanian ML, Heier JS, Devaiah AK, Topping TM, Frederick AR, Morley MG: Multiple laser treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2005, 139:653-7.
232. Ogura Y, Roider J, Korobelnik JF, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Vitti R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. Am J Ophthalmol. 2014;158:1032-8.
233. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, Kazmi H, Ma Y, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R, Haller JA. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein

occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. Ophthalmology. 2014 ;121:1414-1420.e1.

234. Riese J, Loukopoulos V, Meier C, Timmermann M, Gerding H: Combined intravitreal triamcinolone injection and laser photocoagulation in eyes with persistent macular edema after branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008, 246:1671-6.
235. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmocokinetics of triamcinolone acetonide after single intravitreal injection. Ophthalmology 2003;110: 681-686.
236. Jain N, Stinnett SS, Jaffe GJ. Prospective study of a fluocinolone acetonide implant for chronic macular edema from central retinal vein occlusion: thirty-six-month results. Ophthalmology. 2012 ;119:132-7.
237. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. Retina 2007; 27: 141-9.
238. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, Cooney MJ, Ferrara DC, Yannuzzi LA. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. Retina. 2007;27:426-31.
239. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. Br J Ophthalmol. 2009 ;93:452-6.
240. Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG, Dreyer RF, Oh KT, Roth DB, Walt JG, Scott LC, Hollander DA. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). Retina. 2014;34:342-51.
241. Bakri SJ, Omar AF, Iezzi R, Kapoor KG. Evaluation of multiple dexamethasone intravitreal implants in patients with macular edema associated with retinal vein occlusion. Retina. 2015 Sep 28. [Epub ahead of print]

242. Coscas G, Coscas F, Zucchiatti I, Glacet-Bernard A, Soubrane G, Souied E: SD-OCT pattern of retinal venous occlusion with cystoid macular edema treated with Ozurdex(R). Eur J Ophthalmol 2011, 21:631-6.
243. Querques L, Querques G, Lattanzio R et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. Ophthalmologica. 2013;229(1):21-5.
244. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Triolo G, Cascavilla ML, Cavallero E, et al.: Impact of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) on Macular Morphology and Function. Retina 2013.
245. Coscas G, Augustin A, Bandello F, de Smet MD, Lanzetta P, Staurenghi G, Parravano MC, Udaondo P, Moisseiev E, Soubrane G, Yatziv Y, Loewenstein A. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion.Eur J Ophthalmol. 2014;24:1-9.
246. Bandello F, Parravano M, Cavallero E, Cascavilla ML, Triolo G, Querques L, Borrelli E, Giorno P, Varano M, Lattanzio R, Querques G. Prospective evaluation of morphological and functional changes after repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. Ophthalmic Res. 2015;53:207-16.
247. Brunner M, Haueter I, Valmaggia C: Dexamethason implant in the treatment of macular edema in retinal vein occlusion and intraocular inflammatory disease. Klin Monbl Augenheilkd 2013, 230:396-400.
248. Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, Michaelis M, Cinatl J, Schubert R, et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol 2012, 90:98-103.
249. Mayer WJ, Remy M, Wolf A, Kook D, Kampik A, Ulbig M, Reznicek L, Haritoglou C: Comparison of intravitreal bevacizumab upload followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema. Ophthalmologica 2012, 228:110-6.

250. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E: The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. Br J Ophthalmol 2006, 90:1344-9.
251. Sadda S, Danis RP, Pappuru RR, Keane PA, Jiao J, Li XY, Whitcup SM: Vascular changes in eyes treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema after retinal vein occlusion. Ophthalmology 2013, 120:1423-31.