



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

RETİNAL VEN KÖK TIKANIKLIĞINA SEKONDER GELİŞEN
MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT VE
RANİBİZUMAB TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN VE
GÜVENİRLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Alper Halil Bayat

İSTANBUL 2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

RETİNAL VEN KÖK TIKANIKLIĞINA SEKONDER GELİŞEN
MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT VE
RANİBİZUMAB TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN VE
GÜVENİRLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Alper Halil Bayat

Prof. Dr. Mustafa Nuri Elçioğlu

Uz. Dr. Selim Bölükbaşı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kliniğimizde her türlü çalışma ortamını sağlamak için gayret sarfeden, çok değerli hocam, eğitim sorumlum ve aynı zamanda tez danışmanım olan **Prof.Dr.Mustafa Nuri Elçioğlu**'na,

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi bir hekim olarak yetişmemde katkıları olan kliniğimizin **tüm değerli uzmanlarına** ve beraber çalışmaktan zevk aldığım **tüm asistan arkadaşlarıma**, uzmanlık ihtisası boyunca bana verdikleri desteklerden dolayı kliniğimiz **servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine**,

Benim bugünlere gelmemde katkısı olan, benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen **anneme ve babama**,

Eğitimimin en zorlu döneminde hep yanımda olan, desteğini ve sevgisini esirgemeyen, beni anlayışla karşılayan, bu süreçte ışığım olan eşsiz ve kıymetli eşim **Sibel**'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR. ALPER HALİL BAYAT

İstanbul, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
TABLolar.....	IV
ŞEKİLLER.....	V
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.RETİNA.....	3
2.1.1.RETİNA EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.1.2.RETİNA ANATOMİSİ.....	4
2.1.2.1.RETİNANIN VASKÜLER ANATOMİSİ.....	4
2.1.2.1.1.RETİNAL ARTERYAL DOLAŞIM.....	4
2.1.2.1.2.RETİNAL VENÖZ DOLAŞIM.....	7
2.1.2.1.3.RETİNAL AVASKÜLER ALANLAR.....	8
2.2.MAKÜLA.....	9
2.2.1.MAKÜLA ANATOMİSİ.....	9
2.2.1.1.FOVEA.....	9
2.2.1.2.FOVEOLA.....	9
2.2.1.3.UMBO.....	9

2.2.1.4.PARAFOVEA.....	10
2.2.1.5.PERİFOVEA.....	10
2.3.MAKÜLA ÖDEMİ.....	10
2.3.1.MAKÜLA ÖDEMİNİN FİZYOPATOLOJİSİ.....	10
2.3.2.MAKÜLA ÖDEMİNİN ETYOPATOGENEZİSİ.....	12
2.4.RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI.....	14
2.4.1.RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ.....	14
2.4.2.RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI SINIFLAMASI.....	15
2.4.3. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI ETYOLOJİSİ.....	16
2.4.4.RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA RİSK FAKTÖRLERİ.....	16
2.4.5.RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA KLİNİK BULGULAR.....	18
2.4.6.RETİNAL VEN TIKANIKLIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ.....	18
2.4.6.1.OFTALMOSKOPİ.....	18
2.4.6.2.FUNDUS FLORESEİN ANJİYOGRAFI.....	19
2.4.6.3.OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ.....	20
2.4.6.4.RETİNA KALINLIK ANALİZATÖRÜ.....	21
2.4.6.5.FUNDUS FOTOĞRAFLAMA.....	21
2.4.6.6.TARAYICI LAZER OFTALMOSKOPİK MİKROPERİMETRİ.....	21
2.4.6.7.ELEKTRORETİNOGRAFI.....	22
2.4.7.RETİNAL VEN TIKANIKLIKLARINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ...22	
2.4.7.1.GÖZLEM.....	22

2.4.7.2.LAZER FOTOKOAGÜLASYON.....	22
2.4.7.3.İNTRAVİTREAL STERÖİD UYGULAMALARI.....	23
2.4.7.4.İNTRAVİTREAL ANTİ-VEBF ENJEKSİYONU.....	25
2.4.7.5.LAZER İLE KORYORETİNAL VENÖZ ANASTOMOZ OLUŞTURULMASI.....	27
2.4.7.6.CERRAHİ TEDAVİ.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	58
6.SONUÇLAR.....	68
7.KAYNAKLAR.....	70
ÖZGEÇMİŞ.....	84

KISALTMALAR

BRAVO: Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Branch Retinal Vein Occlusion

COPERNICUS: VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion

CRUISE: Central Retinal Vein Occlusion Study: Evaluation of Efficacy and Safety

DRK: Diffüz retinal kalınlaşma

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

FAZ: Foveal avasküler zon

FFA: Fundus floresein anjiyografi

HORIZON: Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: Long-term Follow-up

HRVT: Hemiretinal ven tıkanıklığı

İVA: İntravitreal aflibercept

İVR: İntravitreal ranibizumab

İVTA: İntravitreal triamsinolon asetonid

KMÖ: Kistoid maküla ödemi

LFK: Lazer fotokoagülasyon

LogMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

MMK: Merkezi Makula Kalınlığı

MÖ: Maküla ödemi

NV: Neovaskülarizasyon

OA: Oftalmik arter

OD: Optik disk

OKT: Optik koherens tomografi

RETAIN: Branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion previously treated with intravitreal ranibizumab

RPE: Retina pigment epiteli

RVDT: Retinal ven dal tıkanıklığı

RVKT: Retinal ven kök tıkanıklığı

RVT: Retinal ven tıkanıklıkları

SMD: Seröz maküla dekolmanı

SRA: Santral retinal arter

SRV: Santral retinal ven

VEBF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

TABLÖLAR

Tablo-4.1: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4.2: Gruplardaki zamanla MMK değişimi

Tablo 4.3: Zamanla EİDGK değişiminin gruplar arasındaki görünümü

Tablo 4.4: Final EİDGK üzerine etkili prediktif faktörler (pearson korelasyon analizi)

Tablo 4.5: Final MMK üzerine etkili prediktif faktörler (pearson korelasyon analizi)



ŞEKİLLER

Şekil 2.1.1: Retina embriyolojisi

Şekil 2.2.1: Maküla anatomisi

Şekil 2.4.2: Retinal ven tıkanıklığı sınıflandırması

Şekil 2.4.6.2: RVKT FFA görüntüleri

Şekil 3.1: Modifiy ETDRS ızgarası

Şekil 3.2: Cirrus SD-OCT verileri

Şekil 4.1: Olguların cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımı

Şekil 4.2: Olguların RVKT türü dağılımı

Şekil 4.3: İVR grubunda zamanla MMK değişimi

Şekil 4.4: İVR grubunda zamanla EİDGK değişimi

Şekil 4.5: İVA grubunda zamanla MMK değişimi

Şekil 4.6: İVA grubunda zamanla EİDGK değişimi

Şekil 4.7: Zamanla MMK değişiminin gruplar arasındaki dağılımı

Şekil 4.8: Olguların en büyük, en küçük ve ortalama MMK dağılımları

Şekil 4.9: Zamanla EİDGK değişiminin gruplar arasındaki dağılımı

Şekil 4.10: Hastaların en büyük, en küçük ve ortalama EİDGK dağılımları

Şekil 4.11: İVA ve İVR gruplarında enjeksiyon sayısı oranları

Şekil 4.12: Tüm grupta zamanla MMK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

Şekil 4.13: Zamanla EİDGK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

Şekil 4.14: İVR grubunda zamanla EİDGK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

Şekil 4.15: İVR grubunda zamanla MMK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

Şekil 4.16: İVA grubunda zamanla EİDGK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

Şekil 4.17: İVA grubunda zamanla MMK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

Şekil 4.18: Seröz maküla dekolmanı (SMD) olan hastaların zamanla EİDGK değişiminin gruplara göre dağılım grafiği



ÖZET

Amaç: Retinal ven kök tıkanıklığına (RVKT) sekonder gelişen maküla ödeminde (MÖ) intravitreal ranibizumab (İVR) ve aflibercept (İVA) tedavilerinin etkinliklerini ve güvenilirliklerini karşılaştırmak

Gereç ve yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi retina birimde RVKT'ye sekonder gelişen MÖ ile tedavi gören 50 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar aldıkları tedaviye göre iki gruba ayrıldı: İVA grubu ve İVR grubu. Hastalara üç aylık yükleme dozu sonrası pro ne nata (PRN) rejimiyle tedavi uygulandı. Hastaların başlangıçta ve her enjeksiyon sonrası optik koherens tomografi (OKT) görüntülerinden merkezi maküla kalınlıkları (MMK) ve anatomik bulguları, ödem türleri, dosyalarından en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), katarakt gelişimleri, göz içi basınç değişimleri not edildi.

Bulgular: Her iki grupta da 25 hastanın 25 gözü incelendi. İVR grubunda yaş ortalaması $63,76 \pm 10,77$ yıl iken İVA grubunda $64,92 \pm 10,31$ 'di. İVR grubunda kadın erkek oranı 13/12 iken İVA grubunda 14/11 saptandı. İVR grubunda 6 hasta iskemik tip RVKT iken, İVA grubunda bu sayı 5'ti. İVR grubunda hastaların %68'inde hipertansiyon, %20'sinde diyabetes mellitus, %52'sinde hiperlipidemi varken, İVA grubunda %72'sinde hipertansiyon %24'nde diyabetes mellitus, %48'inde hiperlipidemi saptandı. İVR grubunda ortalama enjeksiyon sayısı $4,40 \pm 1,15$, İVA grubunda $3,88 \pm 0,83$ saptandı. Başlangıç EİDGK İVR grubunda $1,47 \pm 0,76$ logMAR, İVA grubunda $1,62 \pm 0,56$ logMAR saptandı. Başlangıç MMK İVR grubunda $667,52 \pm 234,45$ μm , İVA grubunda $662,64 \pm 237,76$ μm saptandı. Gruplar demografik açıdan benzerdi ($p>0,05$). Altı aylık takip süresince EİDGK kazanımı ve MMK azalması açısından her iki gruptaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). İki grup kıyaslandığında görme kazanımı açısından gruplar benzerdi ($p=0,057$). Anatomik başarı açısından gruplar kıyaslandığında gruplar arasında 1. ayda İVA grubu daha iyi bulunmuştur ($p=0,016$). Altı aylık süreçteki anatomik değişim açısından gruplar benzerdi ($p=0,312$). Hastalar ödem türüne göre incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p=0,303$). Gruplar arasında katarakt progresyonu ve göz içi basınç artışı açısından fark yoktu ($p>0,05$). Görme kazanımı üzerine prediktif faktörler incelendiğinde elipsoid zone bütünlüğü ve

intakt bir eksternal limitan membran varlığı en önemli prediktif faktör olarak bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,011$). Anatomik başarı açısından en önemli prediktif faktörler ise enjeksiyon sayısı ve başlangıç MMK düzeyi olarak bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,037$).

Sonuçlar: Retinal ven kök tıkanıklığına sekonder gelişen maküla ödeminde intravitreal ranibizumab ve aflibercept enjeksiyonları görme kazanımı ve anatomik başarı açısından etkili bulunmuştur. Aflibercept enjeksiyonu daha hızlı bir anatomik başarı sağlamıştır. Sonuç olarak altı ayın sonunda görme kazanımı, anatomik başarı ve yan etkiler açısından iki ilaç arasında fark yoktur.

Anahtar kelimeler: Aflibercept, maküla ödemi, ranibizumab, retinal ven kök tıkanıklığı

COMPARISON OF EFFICACY AND RELIABILITY OF THE INTRAVITREAL AFLIBERCEPT AND RANIBIZUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH MACULAR EDEMA SECONDARY TO CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION

ABSTRACT

Aim: To compare of efficacy and safety of intravitreal ranibizumab (IVR) and intravitreal aflibercept (IVA) injections in patients with macular edema (ME) secondary to central retinal vein occlusion (CRVO)

Materyal and methods: 50 eyes of 50 patients which were treated at Department of Retina Okmeydanı Research&Traning Hospital, University of Health Science were reviewed retrospectively. The patients were divided into two groups according to treatment they recieved: IVA group and IVR group. The patients were treated with three monthly injections followed-up PRN regimen. At baseline and after every injections best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), anatomical findings, edema types, cataract development, intraocular pressure changes were noted from optical coherence tomography (OCT) images and patients files.

Results: 25 eyes of 25 patiens were studied in both groups. The mean age in IVR group was $63,76 \pm 10,77$ years, while it was $64,92 \pm 10,31$ years in IVA group. The ratio of female to male in IVR group was 13/12, while it was 14/11 in IVA group. In the IVR group 6 patients were ischemic type CRVO, whereas in the IVA group it was 5. In the IVR group, 68% of the patients had hypertension, 20% had diabetes mellitus and 52% had hyperlipidemia. In the IVA group, 72% of the patients had hypertension, 24% had diabetes mellitus and 48% had hyperlipidemia. The mean number of the injections was $4,40 \pm 1,15$ in IVR group, while it was $3,88 \pm 0,83$ in IVA group. The initial BCVA was $1,47 \pm 0,76$ logMAR in the IVR group and $1,62 \pm 0,56$ logMAR in the IVA group. The groups were similar in terms of baseline characteristics ($p>0,05$). The changes in BCVA and CMT were statically significant in both groups during the 6-month follow-up ($p<0,001$ and $p<0,001$ respectively). When the two groups were compared, the groups were similar in terms of visual gain($p=0,057$). When the two groups were compared in terms of anatomical gain, IVA group was better at first

month ($p=0,016$). But when we compared the changes in CMT from baseline to 6th month, the groups were similar ($p=0,312$). We examined the patients according to edema types and there was not a statically significant difference between groups ($p=0,303$). There was no difference between groups in terms of cataract progression and intraocular pressure increase ($p>0,05$). When the predictive factors on visual gain were examined, ellipsoid zone integrity and precence of intact external limiting membrane were found as the most important predictive factors ($p<0,001$ and $p=0,011$, respectively). The most important predictive factors for anatomical success were the number of injections and initial CMT ($p<0,001$ and $p=0,037$ respectively).

Conclusion: Both intravitreal ranibizumab and intravitreal aflibercept injections were found to be effective for visual and anatomical gain in macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Aflibercept provided faster anatomical recovery. As a result there is no difference between two drugs in terms of visual gain, anatomical success and side effects at the end of the six months.

Key words: Aflibercept, macular edema, ranibizumab, central retinal vein occlusion

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Retinal damar hastalıkları gelişmekte olan ÷lkelerde görme kaybının en sık sebepleri arasında bulunmaktadır. Retinal damar hastalıkları arasında retinal ven tıkanıkları (RVT) diyabetik retinopatiden sonra ikinci en sık gör÷len damar hastalığıdır (1). RVT'nin en sık nedeni komşuluğundaki retinal arterdeki aterosklerotik değişikliklerin sebep olduğu kompresyona bağlı venlerde hemodinaminin bozulmasıdır. Santral retinal ven özellikle lamina kribrosa bölgesindeki oklüzyona duyarlıdır, bu bölgede retinal ven ve santral retinal arter birbirlerine yakın geçmektedirler. Bitişik santral retinal arterin aterosklerozu, santral retinal ven basısına neden olabilir ve bu bası kan akışını engeller. Azalmış kan akışı basınç artışıyla sonuçlanır ve damar tıkanıklığına neden olan tromboz oluşumuna sebep olabilir (2). Tromb÷s÷n santral vende meydana gelmesi halinde tablo retinal ven kök tıkanıklığı (RVKT) olarak adlandırılmaktadır ve bu durumda retinanın dört kadranı da etkilenmektedir. Santral retinal venin dallara ayrılması sonucu oluşan tıkanıklıklara ise retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) denmektedir. Bu durumda venin drene ettiği bölge etkilenmektedir.

Rogers S. ve ark. tarafından dört farklı kıtada on beş farklı pop÷lasyonda yapılan bir çalışmada d÷nyada 13,9 milyon RVDT ve 2,5 milyon RVKT hastası bulunmaktadır. Bu çalışmada RVKT yıllık prevelansı 52/10000 olarak saptanmıştır (3).

RVT anatomik sınıflamanın haricinde etkilenen bölgelerde hipoksiye bağlı iskemik alan bulunup bulunmamasına göre iskemik ve iskemik olmayan tip diye de sınıflandırılır. RVT ile bozulan hemodinamiye bağlı hipoksi sonucu oluşan fizyopatolojik olaylar enflamatuar süreç oluştururlar. Oluşan eflamatuar alanında salınan enflamatuar mediatörler kan-retina bariyerinde damar geçirgenliğinde artışa ve bu sayede mak÷la ödeme (MÖ) sebep olurlar (4,5). RVKT hastalarında vitreus sıvısının laboratuvar ortamında incelenmesi sonucu artmış düzeylerde interlökin-6 ve 8, endotelin-1, pentraxin-3 ve vask÷ler endotelyal büyüme faktörü (VEBF)

saptanmıştır (6-9). Ayrıca bazı çalışmalar VEBF seviyeleriyle RVKT'nin şiddeti arasında bir ilişki olduğu göstermiştir (10,11).

Biz de bu çalışmada RVKT'de artmış VEBF seviyelerini göz önünde bulundurarak, MÖ tedavisinde kullanılan anti-VEBF molekülleri olan aflibercept ve ranibizumabın RVKT'ye sekonder MÖ tedavisinde etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin karşılaştırılmasını amaçlıyoruz.

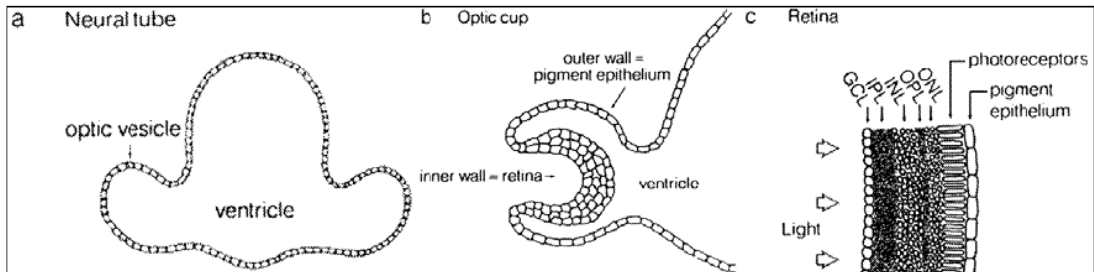


2. GENEL BİLGİLER

2.1.RETİNA

2.1.1.Retinanın Embriyolojisi

Retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermin invajinasyon ile gelişir. İntrauterin hayatın birinci ayında optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır ve böylece lens vezikülü gelişmeye başlar. Bu sırada optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile sekonder optik vezikül oluşur. Sekonder optik vezikülün dış tabakası retina pigment epitelini (RPE), iç tabakası da retinanın nörosensöryel tabakasını oluşturur. Optik vezikül kendi üzerine katlandığı için retina hücreleri ile pigment epiteli tepe noktalarında yüz yüze gelmeleriyle aralarında gevşek bir bağlantı oluşur (12). Retina, gestasyonel dördüncü aya kadar hiçbir kan damarı bulundurmaz. Dördüncü aydan sonra optik diskteki hyaloid damarlardan gelişen vasküler yapılar perifere doğru ilerler. Bu damarlar gebeliğin sekizinci ayından sonra nazal perifere ulaşırlar ancak temporal perifere ulaşmaları doğumdan sonra birinci ayı bulur. Retina katlarının erişkin halini alması, beşinci-altıncı gestasyonel ayda olur. Fakat retina gelişimi uniform değildir. Örneğin maküladaki fotoreseptörler ilk olarak ayrışma uğrar, fakat diğer retina bölgeleri daha hızlı gelişim gösterdiği için doğumda maküla tam gelişmemiş olan tek bölge halinde kalır. Bebeğin fiksasyonunun başladığı, postnatal 3-4. aylarda makülanın gelişimi tamamlanır (13,14). (Şekil 2.1.1)



Şekil 2.1.1: retina embriyolojisi

2.1.2. Retina Anatomisi

Retinanın retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retinadan oluşan iki katmanı bulunmaktadır. Bu iki katman arasında ise potansiyel bir boşluk vardır. Bu potansiyel fizyolojik boşluğa subretinal alan denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık bulunmaz. Patolojik durumlarda bu iki tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir (15).

Retina vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen hayali daire ile santral (posterior) ve periferal (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılır. Anatomik ekvator ise bu dairenin iki disk çapı önünde bulunur. Emetropik erişkin kişinin göz retinasında ekvator, ora serratadan nazalde 5.8 mm, temporalde 6.0 mm, altta 4.8 mm ve üstte 5.1 mm geride bulunur. Retina periferde daha ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Retina periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ise ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer en kalın bölgeyi oluşturur (16). Retinanın iç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temastadır. Dış yüzeyi ise retina pigment epitelinden retina içi mesafe denilen bir boşluk ile ayrılmıştır.

Retinada arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferdeki sensoriyel retina ora serrataya kadar uzanır ve pars plana pigmentsiz siliyer epitel ile devam eder. Retina komşu pigment epiteli ve altındaki skleranın şeklini alsa bile pigment epiteline sadece optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. Bu bölgeler haricindeki bölgelerde yapışıklıklar zayıftır. Pigment epiteliyle sensoriyel retina arasında anatomik bir bağ yoktur ve birbirlerine sadece yaslanmışlardır.

Oftalmoskopik olarak retina:

- Maküla
- Ekvator
- Ora serrata olmak üzere üç bölgeye ayrılır (17).

Mikroskopik olarak ise retinanın on katmanı vardır:

1. Retina pigment epiteli (RPE)

2. Koni ve basiller
3. Dış limitan membran
4. Dış nükleer kat
5. Dış pleksiform kat
6. İç nükleer kat
7. İç pleksiform kat
8. Ganglion hücreleri katı
9. Sinir lifleri katı
10. İç limitan membran

2.1.2.1. Retinanın Vasküler Anatomisi

2.1.2.1.1. Retinal Arteryal Dolaşım

Retinanın ana arteriyel beslenmesini santral retinal arter (SRA) sağlamaktadır. Bazı gözlerde, siliyoretinal arter, genellikle makülanın bir kısmını besleyerek, dolaşıma destek sağlamaktadır.

A. Santral Retinal Arter

Santral retinal arter oftalmik arterin (OA) genellikle ilk dalıdır. Kendi başına bir dal olabileceği gibi posterior siliyer arterlerden biriyle ortak bir dal da oluşturabilir. OA internal karotid arterden ayrılan bir daldır ve verdiği siliyer arterler ile koroidal dolaşımın oluşmasını sağlar. SRA, OA'den ayrıldıktan sonra optik sinirin (OS) altında

seyrettikten sonra; globa yaklaşık 10-15 mm uzaklıkta, dura ve araknoidi penetre ederek glob içine kadar OS'in merkezinde, santral retinal ven (SRV) ile beraber seyreder. Bu seyir sırasında çoğunlukla OS'nin pliyal damarlarıyla anastomoz yapan, çok sayıda dal verir. OS başında, SRA genellikle alt ve üst dal olmak üzere ikiye ayrılır. Daha sonra her biri bir retinal kadranı besleyen dallarını verir. Optik disk (OD) içinde SRA'nın lümeni yaklaşık 200 mikron çapındadır (18-20).

B. Siliyoretinal Arter

Siliyoretinal arter genellikle posterior siliyer arterden direkt ayrılan bir daldır. Bazen peripapiller koroidden de çıkabilmektedir. Retinaya genellikle OD'nin temporalinden girer. Siliyoretinal arterin varlığı; %6 ile %25 arasında bildirilmiştir (21). Fundus floresein anjiyografide (FFA) siliyoretinal arterin, retinal arteriyel dolaşım başlamadan önce, koroidal dolum ile eş zamanlı dolduğu görülebilir. Siliyoretinal arterin boyut, sayı ve dağılımında birçok varyasyon bulunmaktadır. Makülanın küçük bir kısmını besleyebileceği gibi, maküla dışındaki retinanın geniş bir alanını da besleyebilir. Santral retinal arter tıkanıklığı olgularında makülayı besleyen siliyoretinal arter bulunuyorsa hastanın merkezi görmesi kısmen korunabilmektedir. Siliyoretinal arter koroidal dolaşımdan beslendiği için, SRA tıkanıklığı olsa bile makülanın siliyoretinal arterden beslenen kısmı iskemiden etkilenmeyecektir. SRV tıkanıklığında ise siliyoretinal arterin tıkanma riski bulunmaktadır. Koroidal dolaşımda, retinal vasküler dolaşımın tersine, otoregülasyon bulunmaz. Bu yüzden retinal venöz akımın durduğu anda siliyoretinal arterde de akım yavaşlayarak durma riski taşımaktadır. Bu yüzden retinal ven tıkanıklığına siliyoretinal arter tıkanıklığı da eşlik edebilmektedir (22).

C. Retinal Arteriyoller

Retinal arterler insan vücudundaki diğer arterlerden farklı olarak, internal elastik lamina ve devamlı düz kas katmanı bulundurmaz. Bu yüzden retinal arterler anatomik olarak arteriyol olarak sınıflandırılır. SRA, retinal kadran dallarını verdikten

sonra, periferik retinada prekapiller (terminal) arteriyoller olarak sonlanır. Retinal arteriyol bifürkasyonları dikotomik veya dik açı şeklinde dal verir. Retinada inter-arteriyel veya arteriyovenöz anastomozlar bulunmaz. Bu özellik retinal arteriyel sistemi bir son-arteriyel sistem (end-arterial system) yapar. Retinal vasküler düzende varyasyon olabileceğinden her gözün vasküler düzeni farklı olmaktadır (18).

D. Retinal Kapiller Dolaşım

Her terminal arteriyol yaklaşık 10-20 adet kapiller pleksus ile sonlanmaktadır. Bu kapillerlerin çapı 15-20 mikron cıVARındadır ve çoğunlukla göz dibi muayenesinde görülmezler. Kapillerler besleyici arteriyol ile venüllerin arasında bulunurlar. Retinal arter ve venöz sistemler bu kapiller yatak yoluyla bağlantı kurmaktadır. Retina içinde kapiller pleksuslar genellikle iki katmanda yerleşirler: 1. Sinir lifi ve gangliyon hücre katmanı, 2. İç nükleer tabaka katmanı. Kapiller pleksus katmanlarının sayısı retina alanlarında farklılık göstermektedir. OD etrafında üç-dört, maküla etrafında üç, periferik retinada ise tek kat olarak bulunabilmektedir (18).

Peripapiller kapiller yatak diğer kapiller tabakalardan daha yüzeyeldir, radyal olarak organize olmuş uzun ve düz kapillerlerden meydana gelmiştir. Bu kapillerler arasında anastomoz nadir olarak görülür. Peripapiller retinal arteriyollerden beslenirler ve optik diskin retinal venül veya venlerine drene olurlar. Retinal kapiller duvarın en iç kısmında, endotel hücreleri ardışık olarak sıkı bağlarla (zonüla okludens) birbirine bağlanırlar. Bu bağlantı sayesinde iç kan retina bariyerini oluştururlar. Bu endotel hücreleri vazoaktif moleküllerin salgılanması ile retinal kan akımının otoregülasyonunda aktif görev almaktadırlar. Endotel hücrelerinin ve perisitlerin bazal membranları ortaktır. Perisitler bazal membran içinde dağınık olarak yerleşmişlerdir (23,24).

2.1.2.1.2. Retinal Venöz Dolaşım

Retinal terminal arteriyollerden gelen kan, retinal kapiller yatağı doldurduktan sonra post-kapiller retinal venüller tarafından drene edilmektedir. Retinal venüller,

sırasıyla retinal ven dallarına ve son olarak SRV'e boşalırlar. SRV'nin çapı yaklaşık olarak 300 mikrondur. Merkezi retinada retinal ven ve arteriyol dalları yakın komşulukta seyrederek. Fakat perifer retinada bu yakın komşuluk izlenmemektedir. Çaprazlama yerlerinde, arteriyol ve venler yakın temas durumundadırlar. Bazal membran belli noktalarda ortak olur. Damarları çevreleyen ortak fibröz bir kılıf bulunmaktadır (18). Yaşlılık ve hipertansiyon gibi sebeplerle ateroskleroz gelişmesiyle çaprazlama noktalarında venöz lümende distorsiyon oluşabilir. Bu distorsiyon sonucu hemodinami bozulabilir. Hemodinamideki bu bozulmalar ven trombozu ve tıkanıklığıyla sonuçlanabilir.

Retinal ven dal tıkanıklığı olan olgularda arter-ven çaprazlama yerleri incelendiğinde, olguların çoğunluğunda arterin daha yüzeysel olduğu görülmüştür. Bu sebepten dolayı arter-ven çaprazlama noktalarının retinal ven dal oklüzyonu patogenezinde önemli olduğu düşünülür (25). Retinal ven dalları üst ve alt yarıda birleşerek SRV'in üst ve alt gövdesine, son olarak da SRV'e drene olurlar. Üst ve alt gövdenin birleşmesi çoğunlukla optik diskin retinal yüzeyinde gerçekleşir. Bazen üst ve alt dal, optik diske ayrı ayrı girer ve optik sinirde birleşerek SRV'yi oluşturur. Bu olgularda üst veya alt gövdelerde oklüzyon gelişmesi durumunda hemisantral retinal ven oklüzyonu olarak adlandırılan klinik tablo ortaya çıkabilir (18). OS içinde SRV, SRA'nın temporalinde ilerler. Bu bölgede damarlar ortak bir fibröz kılıf içinde bulunurlar. SRV globun yaklaşık 10mm posteriorunda, OS'nin alt yarısından dura ve araknoidi penetre ederek dışarı çıkar. SRV süperior oftalmik vene ya da direkt olarak kavernöz sinüse drene olur.

2.1.2.1.3. Retinal Avasküler Alanlar

Retinanın belirli bölgelerinde fizyolojik damarsız alanlar mevcuttur: 1. Foveal avasküler zon (FAZ), 2. Retinal arteriyollerin etrafı, 3. Ora serratanın etrafındaki yaklaşık 1.5 mm'lik retinal alan.

Ekstrem periferdeki retina ve FAZ'un beslenmesi koroidal dolaşım ile sağlanırken, retinal arteriyollerin etrafındaki avasküler alan, arteriyollerden sızan oksijen ile beslenirler.

2.2. MAKÜLA

2.2.1. Maküla Anatomisi

Maküla arka kutupta yaklaşık 5,5 mm boyutlarında oval bir alanı kapsamaktadır. Disk merkezine göre 4 mm temporalde ve 0,8 mm inferiorda bulunur. Belirgin özellikleri arasında retinanın en fazla ksantofil ve lutein içeren bölgesi olması, birden fazla gangliyon hücre tabakası içermesi gibi özellikler vardır. Henle tabakasında bulunan karotenoid pigmentler nedeniyle oftalmoskopik muayenede sarı renkli görülür (26). Bu pigmentler antioksidan yapıdadır ve görevleri fragil yapılı fotoreseptör dış segmentlerini, fotooksidasyondan ve fototoksik kısa dalga boylu ışığın emiliminden korumaktır. Bu pigmentlerin mavı ışığı emmesi sonucu maküladaki kromatik aberasyonların azaldığı görülmüştür (27).

Maküla topografik incelemede beş bölümden oluşur. Bunlar umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifoveadır (Şekil 2.2.1). Maküla santralindeki halka şeklindeki ışık refleksi foveayı tanımlar. Foveal refleksinin ortasındaki küçük ışık refleksi de foveoladır.

2.2.1.1. Fovea

Makülanın merkezinde 1500 µm çapında ve 22° lik eğimli kenarı olan bir alandır. İç yüzeyi retina katmanlarının incilmesi dolayısıyla konkav görülmektedir. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakalar mevcut değildir.

2.2.1.2. Foveola

Foveolanın dış kenar kalınlığı 0,55 mm, foveola kalınlığı 0,13 mm'dir. Foveanın merkezi foveoladır. Uzamış ve farklılaşmış koniler, Müller hücreleri ve glial hücrelerden ve kalınlığı azalmış bazal laminadan oluşur. Yaklaşık 0,35 mm çapındadır.

2.2.1.3. Umbo

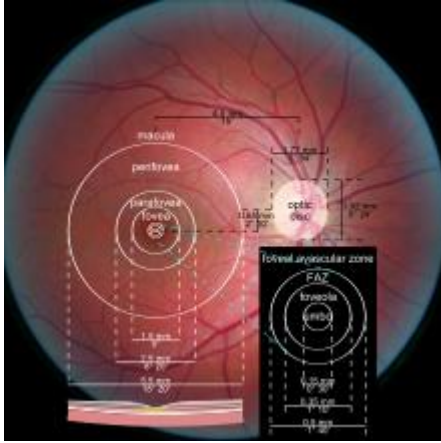
Foveola merkezinde çapı yaklaşık 120-150 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Umbo foveanın merkezinde görülen foveolar refledir. Burası retinanın en ince bölgesidir (0.13mm).

2.2.1.4. Parafovea

Parafovea fovea kenarını çevreleyen 0,5 mm kalınlığında olan bölgedir ve 4–6 tabaka gangliyon hücresi ve 7–11 tabaka bipolar hücre içerir.

2.2.1.5. Perifovea

Perifovea, parafoveayı çevreleyen 1,5 mm kalınlığında olan bölgedir. Perifer retinaya benzer. Birkaç gangliyon hücre tabakası ile yaklaşık 6 bipolar hücre tabakası içerir.



Şekil 2.2.1: Maküla Anatomisi

2.3. MAKÜLA ÖDEMI

2.3.1. Maküla Ödeminin Fizyopatolojisi

Maküla ödemi (MÖ) hastaların görme keskinliklerini ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyen bir durumdur. Makülanın hacminde artışla sonuçlanan herhangi bir nedene bağlı sıvı artışı MÖ olarak tanımlanmaktadır. Retinanın hacminde

artışla sonuçlanan sıvı artışı intrasellüler ve ekstrasellüler olmak üzere iki şekilde görülür. MÖ'nün başlangıcında her iki tip de görülebilmekle birlikte genellikle kan retina bariyerinde yıkım sonucu ortaya çıkan ekstrasellüler sıvı artışı görülür. MÖ nörosensöryal retinanın ekstrasellüler alanında sıvı birikimi ve retina kalınlaşması olarak tanımlanabilir. MÖ'de dış pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakalarda sıvı birikimi ve Müller hücrelerinde şişme (intrasellüler) izlenebilir. İnsan vücudu ozmotik kuvvetler, kapiller geçirgenlik, hidrostatik faktörler ve doku kompliyansı arasındaki denge ile ekstrasellüler alana sıvı ve protein geçişi önlemektedir. Makülanın özelleşmiş yapısı maküla ödemi kolaylaştırmaktadır. Bu özellikler; yüksek hücre konsantrasyonu ve metabolik aktivite, dış pleksiform tabakanın gevşek yapısı, Henle tabakasının maküla merkezinde laterale yer değiştirmesi, FAZ'ın sıvı emilimini zorlaştırmasıdır. Retinanın hacminin küçük bir bölümünü ekstrasellüler boşluk oluşturmaktadır. Elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana geçmesi ile bu durum sürdürülür. Dış ya da iç kan retina bariyerinin bozulması halinde, özellikle proteinler olmak üzere plazma bileşiminin daha büyük bir bölümünün geçişi artarak ekstrasellüler hacimi genişletir (28).

Retinal ven kök tıkanıklığı (RVKT)'nda özellikle dış retina tabakalarında oluşan aşırı sıvı birikimi ikincil eksüdatif maküla dekolmanına sebep olabilir.

Kistoid maküla ödemi (KMÖ) terimi biyomikroskopi, FFA veya OCT ile makülada çok odaklı kist benzeri sıvı birikiminin gösterilmesiyle verilen isimdir. KMÖ'de kistler klasik olarak Henle'nin dış pleksiform tabakasında izlenir. Ancak etyolojiye bağlı olarak retinanın diğer katlarında da sıvı dolu boşluklar izlenebilir.

MÖ çoğunlukla damar geçirgenliğinde artışla birliktedir. Artmış damar geçirgenliği ise retina interstisyumuna sıvı, protein ve diğer makromoleküllerin geçişine sebep olur. Prostaglandinler, nitrik oksit, VEBF, tümör nekrozis faktör, insülin benzeri büyüme faktörü-1, lökotriyenler, protein kinaz C, interlökin-6 ve interlökin-8 gibi sitokinler altta yatan sebebe bağlı olarak damar geçirgenliğinde artışa sebep olabilirler. Yapılan bir çalışmada retinada artmış VEBF miktarının, mRNA'nın kan retina bariyerini etkileyerek vasküler geçirgenliği arttırdığı ve maküla ödeminin oluşumuna sebep olduğu bildirilmiştir (29).

Rehak M. ve ark. deneysel hayvan modelleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada RVDT sonrası Müller hücrelerinin cevaplarına ve retinal gen ekspresyonlarına bakmışlardır. Bu çalışmada Müller hücre disfonksiyonun aquaporin-4 ve potasyum kanal bozukluğuna yol açtığı ve bu sayede MÖ oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (30).

2.3.2. Maküla Ödeminin Etyopatogenezi

MÖ etyopatogenezisini başlıca sınıflara ayırabiliriz (31) :

1-RETİNANIN VASKÜLER HASTALIKLARI

A-Metabolik Hastalıklar

- Diyabetik retinopati

B-İskemik Hastalıklar

- Retina ven tıkanıklığı
- Venöz Staz Retinopatisi
- Hamilelik Toksemisi
- Dissemine Vasküler Koagülopati
- Kollajen Vasküler Hastalıklar
- Trombositik Trombositopenik Purpura
- Radyasyon Retinopatisi

C-Yapısal Değişiklikler

- Makroanevrizma
- Retinal Telenjektaziler
- Coats Hastalığı
- Mekanik Faktörler
- Vitreomaküler Traksiyon Sendromu
- Epiretinal Membran
- Maküler Hole
- Traksiyonel Retina Dekolmanı

D-Vazoproliferatif Hastalıklar

- Vazoproliferatif Tümörler
- Koroidal Neovaskülarizasyon

2-KRONİK İNFLAMASYON

A-İntraoküler cerrahi

- Afakik ve Psödo fakik KMÖ
- Irvine-Gass Sendromu
- Vitreus-Wick Sendromu
- Vitreus cerrahisi
- Glokom Cerrahisi
- Kornea Nakli
- Kombine Cerrahiler

B-İnflamatuvar hastalıklar

- Pars Planit
- Sarkoidoz
- Behçet Hastalığı
- Birdshot Retinokoroidopatisi
- Vogt- Koyanagi-Harada hastalığı
- Sitomegalovirüs Retinokoroidopatisi
- Akut Retinal Nekroz
- Toksokariasis
- Toksoplazmozis
- Sistiserkozis

3-HİDROSTATİK FAKTÖRLER

- Malign Hipertansiyon
- Hipotoni

4-HEREDİTER HASTALIKLAR

- Herediter Retinal Distrofiler

5-İNTRAOKÜLER TÜMÖRLER

- Malign Melanom
- Koroidal Hemanjiom
- RPE Hamartomu
- Koroidin Lenfositik İnfiltrasyonu
- Metastatik Karsinom
- Koroidal Nevüs

6-TOKSİK ETKİLER

- Topikal epinefrin, dipivefrin
- Topikal prostaglandin analogları
- Diüretikler (Hydroklorotiazid, Metildopa)
- Nikotinik Asit
- Dokataksel
- Aldesteron
- Rifabutin
- Betametazon
- Kortizon
- Oral Kontraseptifler

7-DİĞER SEBEPLER

- Optik Pit
- Optik Nevrit
- Papilödem

2.4. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI

2.4.1. Retinal Ven Tıkanıklığı Epidemiyolojisi

Retinal damar hastalıkları gelişmekte olan ülkelerde görme kaybının en sık sebepleri arasında bulunmaktadır. Retinal damar hastalıkları arasında retinal ven

tıkanıkları (RVT) diyabetik retinopatiden sonra ikinci en sık görülen damar hastalığıdır (1).

Rogers ve ark. 4 farklı kıttadan, değışik yaşı ve etnik gruplardan oluşıan 15 popölasyon çalışmasının verileri toplayarak analiz etmişlerdir. Bu prevalans çalışmasının verilerine göre her 1000 kişinin 4,42'sinde RVDT; 0,8'inde ise RVKT olduğu saptanmıştır (3). RVT sıklıkla tek taraflı olmakla beraber; RVKT %10 oranında, RVDT ise %5-6 oranında başvuru anında bilateral olabilmektedir. Bunun yanında tek taraflı vakalarda bir sene içinde diğeri gözün de etkilenme olasılığı RVKT için %5, RVDT için ise %10 oranında bulunmuştur (32).

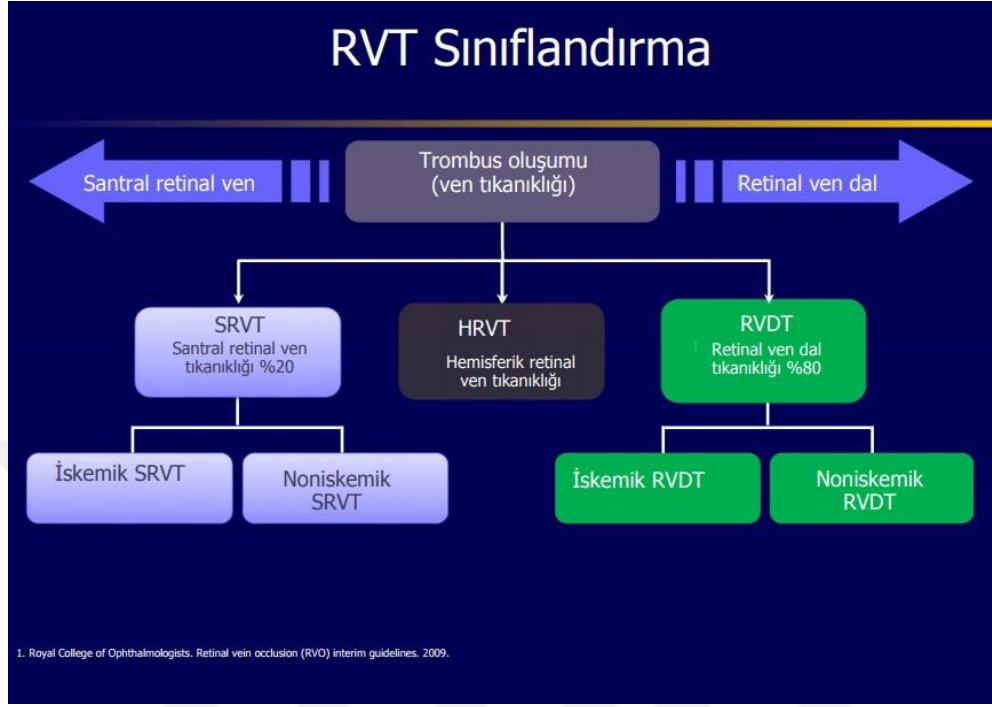
2.4.2. Retinal Ven Tıkanıklığı Sınıflama

İntrauterin dönemde santral retinal ven iki daldan meydana gelmektedir. Doğumdan önce bir dal spontan regrese olmakla birlikte popölasyonda %20,5 oranında bu dallarda regresyon olmamakta ve bu olgularda iki adet santral retinal ven bulunmaktadır (33). Bu iki dal üst alt, nazal, temporal veya çapraz olarak bulunabilmektedir. Bu bilgilere dayanarak RVT tıkanıklığın yerine göre anatomik olarak üç grupta incelenmektedir:

- 1-Tromboz santral retinal venin lamina kribrozadan geçişı esnasında olursa RVKT
- 2-Tromboz retinada arter ve venlerin çaprazlaşma yerlerinde meydana gelirse RVDT
- 3-Tromboz iki adet santral retinal veni bulunan olgularda, bu venlerden bir tanesinde meydana gelirse hemiretinal ven tıkanıklığı (HRVT) olarak adlandırılmaktadır. (Şekil 2.4.2)

Tıkanıklığın yeri yanı sıra kapiller perfüzyona göre bu olgular iskemik ve iskemik olmayan olarak da sınıflandırılmaktadır. Santral Retinal Ven Oklüzyonu çalışma grubu iskemiye FFA'da 10 optik disk çapından geniş bir alanda kapiller non-perfüzyon olması olarak tanımlamıştır (34,35). Perfüzyon durumuna göre sınıflandırma hastaların klinik değeriendirilmesini ve izlenecek tedavi algoritmasını değıştirmektedir. İskemi varlığında VEBF ve diğeri sitokinlerin salınımı artmaktadır.

Bu sitokinlerin artışıyla iriste, iridokorneal açıda ve retinada neovaskülarizasyon gelişebilmektedir.



Şekil 2.4.2: Retinal ven tıkanıklığı sınıflandırması

2.4.3. Retinal Ven Tıkanıklığı Etiyolojisi

RVT patolojisindeki ana etken trombüs oluşumudur. RVT'nin en sık nedeni komşuluğundaki retinal arterdeki aterosklerotik değişikliklerin sebep olduğu kompresyona bağlı venlerde hemodinaminin bozulmasıdır. Santral retinal ven özellikle lamina kribrosa bölgesindeki oklüzyona duyarlıdır, bu bölgede retinal ven ve santral retinal arter birbirlerine yakın geçmektedirler. Bitişik santral retinal arterin aterosklerozu, santral retinal ven basısına neden olabilir ve bu bası kan akışını engeller. Azalmış kan akışı basınç artışı ile sonuçlanır ve damar tıkanıklığına neden olan tromboz oluşumuna sebep olabilir (2,36). Trombüs oluşumu ana patoloji olsa da trombüs oluşumunu etkileyen risk faktörleri olduğunu da unutmamalıyız.

2.4.4. Retinal Ven Tıkanıklığında Risk Faktörleri

RVDT'ye ve RKVT'ye sebep olabilecek bir çok risk faktörü bulunmaktadır. Bunları kabaca sistemik nedenler ve göz ile ilgili nedenler olmak üzere iki başlık altında toplayabiliriz:

A-Sistemik nedenler:

- Hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Hiperlipidemi
- Ateroskleroz
- Hematolojik nedenler
- İlaçlar (Oral kontraseptifler, steroidler vb)
- Hamilelik
- İnflamatuvar nedenler

B- Göz ile ilgili nedenler:

- Primer açık açılı glokom (PAAG)
- Hipermetropi
- Kısa aksiyal uzunluk
- Travma
- Optik disk lezyonları (37-39).

RVT'lerin glokom, arteryal hipertansiyon ve optik nörit ile yüksek ilişkili oldukları gösterilmiştir (40,41). Hayreh ve ark. 1090 RVT hastasında yapmış oldukları çalışmada sağlıklı gruba göre; RVKT ve HRVT hastalarında arteryal hipertansiyon, peptik ülser, diyabetes mellitus (özellikle iskemik tipte) ve tiroid hastalıkları, RVDT hastalarında ise arteryal hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, peptik ülser, diyabetes mellitus (özellikle genç hastalarda) ve tiroid hastalıkları prevalansını daha yüksek bulmuşlardır (40). Aynı çalışmada iskemik tip RVKT tıkanıklığında iskemik olmayan RVKT'ye göre arteryal hipertansiyon ve diyabetes mellitus prevalansı daha yüksek bulunmuştur.

Glokom hastalarında RVKT ve RVDT gelişme riski eşit bulunmuştur. Glokomda GİB artışına bağlı venöz staz sonucu tıkanıklık geliştiği düşünülmektedir (42).

Optik sinir ödemi, optik disk druseninin lamina kribrozada vene bası yaparak RVKT'ye yol açabilecekleri gösterilmiştir (43).

2.4.5. Retinal Ven Tıkanıklıklarında Klinik Bulgular

RVDT'te tıkanıklık olan damarın tutulum yerine ve tıkanıklığın şiddetine göre hastaların şikayetleri değişmektedir. Ani başlangıçlı görme kaybı olabileceği gibi, hastalar asemptomatik de olabilir. Görme alanında defektler de görülebilmektedir (44).

RVKT hastalarında ise sen sık semptom ani ağrısız görme kaybıdır. Nadiren de olsa hastalarda görmede birkaç saniye süren ve tamamen düzelen geçici görme kayıpları görülebilir. Bu semptomlar günler aylar içinde tekrarlayabilir ve ardından görme düşebilir veya tamamen normale dönebilir. Özellikle iskemik tip RVKT'de çok nadir de olsa hastalar neovasküler glokoma bağlı ağrı ve görme kaybıyla gelebilirler. Hastaların başlangıçtaki görme düzeyleri, RVKT'nin şiddetini anlamakta önemlidir. Başlangıç görme keskinliği maküler hemoraji, maküla ödemi ve iskemiden etkilenebilir. Uzun dönemde ise kronik kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon ya da retina pigment epiteli hasarı gibi durumlara bağlı görme seviyesinde azalmalar izlenebilir. Kronik süreçte hastalarda sekonder gelişen epiretinal mebran, maküla iskemisi gibi durumlarda görme düzeyinde azalmalar saptanabilir (45).

2.4.6. Retinal Ven Tıkanıklıklarında Tanı Yöntemleri

RVT'de hastalığın teşhisinde en önemli basamak iyi bir anamnez ve klinik muayenedir. Hastalığın tanısı oftalmoskopik muayene ile konulabilir. Tedavinin planlanabilmesi için fundus floresein anjiyografi (FFA), optik koherens tomografi (OKT) gibi yöntemlerle iskemi varlığı maküla ödemi varlığı gösterilmelidir

.

2.4.6.1 Oftalmoskopi

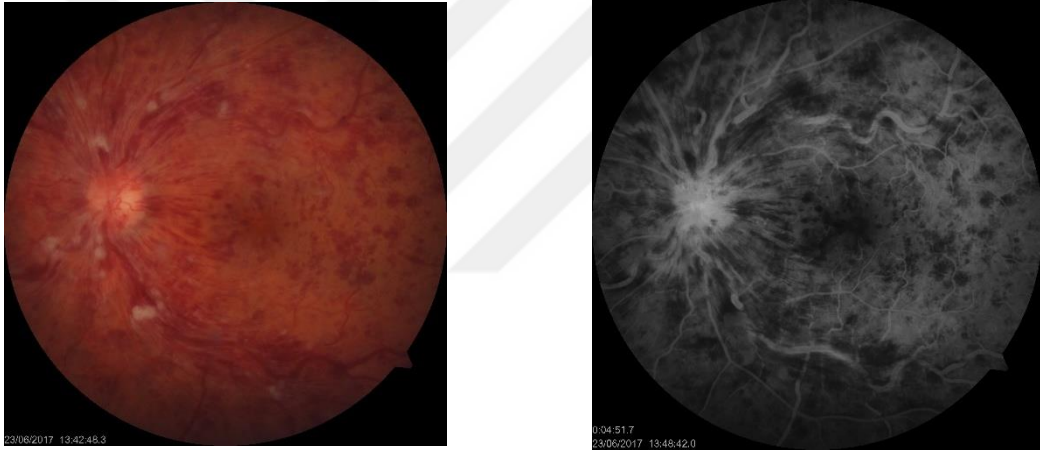
RVDT hastalarında oftalmoskopide arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin üzerinde venöz dilatasyon ve kİVRım artışı, retinada tıkanan venin dağılım bölgesinde sınırlı alev şekilli ve nokta-benek hemorajiler, iskemi ile orantılı olarak atılmış pamuk eksüdalar, retina ödemi, sert eksüdalar görülebilir. Arterio venöz kesişme alanında kanama (Bonnet bulgusu) izlenebilmektedir. Tam olmayan kısmi ven tıkanıklıklarda daha az hemoraji görülür. Tıkanıklık optik diske ne kadar yakınsa klinik de o kadar şiddetli olma eğilimindedir. RVDT'nin kronik olduğunu yeni gelişmediğini gösteren bulgular ise kollateral damar oluşumu ve damarlarda kılıflanmadır. Maküla ödemi oftalmoskopi maküla alanında kalınlaşma ya da kistoid maküla ödemindeki kistler olarak izlenir (46).

RVKT' de retinanın dört kadranında yüzeyel ve derin kanama alanlarına eşlik eden venöz dilatasyon ve venlerde kİVRımlarda artış, optik disk ödemi (disk sınırları bulanık ya da siliktir), atılmış pamuk eksüdalar ve retina ödemi izlenir. Makülada hemorajiler ve maküla ödemi görülebilir. Hastalığın kronik döneminde ise retina kanamaları birkaç ayda azalabilir ve tamamen kaybolabilir veya periferdeki kanamalar yıllarca izlenebilir. Venlerdeki kİVRım artışı ve genişleme zamanla azalabilir veya kılıflanma izlenebilir. Optik diskte kollateraller ve makülada pigment epitel düzensizliği izlenebilmektedir (47).

2.4.6.2. Fundus Floresein Anjiyografi

FFA, floresein boya maddesinin intravenöz verilmesini takiben özel bir kamera yardımıyla retinanın ve koroidin vasküler yapısını, dokuların perfüzyonunu belirlemede kullanılan görüntüleme yöntemidir. RVT'de özellikle iskeminin varlığının gösterilmesi tedavi protokolunu değiştirdiğinden FFA sık kullanılmaktadır. RVKT'de iskemi FFA'da >10 optik disk çapı boyutunda non-perfüzyon alanı olması olarak tanımlanmıştır (34). İskemik RVKT'de optik disk ödemi iskemik olmayan tipe göre daha sık görülmektedir ve FFA'da artan hiperfloresansa yol açmaktadır. RVKT'de basınç artışına bağlı bozulan iç kan-retina bariyeri nedeniyle floresein maddenin ekstrasvazasyonu sonucu hiperfloresan alanlar görülür. Diffüz ve fokal maküla ödemi de FFA ile hiperfloresan görülür. FFA'da ayrıca RVT nedeniyle

bozulan venöz direnaja alternatif olarak retina ve koroid arasında gelişen şant damarları ile neovaskülarizasyonun (NV) ayrımı yapılabilmektedir. Şant damarları venöz fazda yavaş dolum gösterirken herhangi bir sızıntıya yol açmazken, NV odakları arteriyel fazda erken dolup venöz fazda sızıntıya yol açmaktadır. Bu iki yapının ayrımı hastaların tedavi protokolünü düzenlemek açısından çok önemlidir. RVDT’de de bozulan iç-kan-retina bariyerine bağlı fluoresein madde ekstrevasasyonu etkilenen alanda görülürken, non-perfüze alanların olması halinde kapiller floresans kaybı izlenir. RVDT olgularının sadece %25’inden azında optik diskte veya retinada NV gelişmektedir (48). Non-perfüze RVDT olgularında görülen kollateral damarlar ile neovaskülarizasyon odaklarının da ayrımı FFA ile yapılabilmektedir. Kollateral damarlarda sızıntı olmazken NV’de venöz fazda sızıntı olmaktadır.



Şekil 2.4.6.2. RVKT FFA görüntüleri (Görüntüler Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina arşivinden alınmıştır)

2.4.6.3. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan yeni bir yöntemdir. OKT, oftalmolojide retinanın görüntülenmesi yanında başka dokuların incelenmesinde de kullanılmaktadır (49). Brezinski ve ark. vasküler patolojilerde OKT ile görüntü elde etmişlerdir (50). OKT cihazıyla retina ve ön segmentin gerçek zamanlı, non-kontakt kesit görüntülerinin elde edilmesinden dolayı, bu teknoloji oftalmolojide etkin olarak kullanılmaktadır. OKT, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında;

retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlar. Ayrıca OKT görüntülemesi ile retinanın morfolometrik veya kantitatif ölçümleri elde edildiğinden, hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir tanı yöntemidir.

OKT, yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanmaktadır. Fakat, bir kamera gibi yalnızca iki boyutlu görüntü değil, derinlik boyutunu da elde etmektedir. OKT'nin aksiyel çözünürlüğü, 8-10 mikron gibi oldukça yüksek bir değerdir. Bunun sayesinde dokuya zarar vermeden, mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir. OKT, dokunun farklı katmanlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar. Dokunun derin katmanlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir.

RVKT hastalarında MÖ takibinde ve tedavi kararında OKT kullanılmaktadır.

2.4.6.4.Retina kalınlık analizatörü

Retina kalınlık analizörü (RTA); retina yüzeyine oblik bir açıyla laser sliti gönderir ve vitreoretinal, korioretinal yüzeyden yansımaları değerlendirerek retina kalınlığı hakkında bilgi verir. Otani ver ark. yaptığı bir çalışmada diyabetik maküler ödemde RTA'nın maküler ödeme duyarlılığının %69-100 arasında olduğu gösterilmiştir (51).

2.4.6.5. Fundus fotoğraflama

RVKT'de MÖ'nün ve optik disk ödeminin tanısında ve daha çok da takibinde kullanılır.

2.4.6.6.Tarayıcı lazer oftalmoskopik (SLO) mikroperimetri.

MÖ'ye bağlı görme keskinliğindeki azalma retinal duyarlılıkta azalma şeklinde SLO tarafından tesbit edilir. SLO mikroperimetri noninvazif bir tanı aracı olarak fundus görüntüsü ile perimetrik sonuçlar arasında nokta noktaya bir uyumluluk oluşmasına izin vererek maküler alanın görüntülenmesi ile fonksiyonel bilgi sağlamaktadır (51).

2.4.6.7. Elektroretinografi

Klinik elektroretinografi (ERG), kısa süreli ışık flaşı ile retina hücrelerinin uyarımından elde edilen diffüz elektriksel cevapların kaydedilmesidir. MÖ tedavisinin takibinde kullanılabilir.

RVKT'de ERG'de b dalga amplitüdünde ve b:a oranında azalma, b dalga latansında uzama görülebilir (52).

2.4.7. Retinal Ven Tıkanıklıklarında Tedavi Seçenekleri

RVT'de tedavi seçenekleri arasında hastaların görme kaybına sebep olan MÖ'ye yönelik tedaviler ve iskemi ya da NV görülmesi durumunda lazer fotokoagülasyon tedavisi bulunmaktadır (53).

2.4.7.1. Gözlem

Perfüzyon bozukluğuna bağlı iskemi ve NV olmayan olgularda, retinal ödemin foveayı ve görme keskinliğini etkilemediği olgularda hiçbir tedavi yapılmaksızın hastalar takip edilebilir. Makülanın etkilendiği durumlarda da spontan regresyon RVDT'de RVKT'ye göre daha fazladır (3).

2.4.7.2. Lazer Fotokoagülasyon (LFK)

RVDT çalışma grubunun yaptıkları çalışmada LFK sonrası 3 yıllık takipte hastaların görme kazanımları 1.3 logMAR bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların yüzde 40'nın görme düzeyleri 1.00 logMAR'dan düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda LFK sadece kısıtlı bir hasta grubunda önerilmiştir ve yeni tedavi seçeneklerinin araştırılması önerilmiştir (54).

RVKT çalışma grubu; iskemik tip RKVT'de panretinal LFK yapıldığında ön segment NV'sinin %90 gerilediği saptamıştır. Ayrıca çalışmada erken dönemde yapılan LFK'nın ön segment NV'sini engellemediği belirlenmiş ve iskemik tip RVKT'de NV olan gözlerde panretinal LFK uygulanması gerektiği bildirilmiştir. RVKT çalışma grubu ayrıca; NV için yüksek riskli hastalarda özellikle ilk 6-8 ayda

aylık olarak irisin gonyoskopisini de içeren dikkatli muayene yapılmasını ve ön segmentte NV izlendiğinde panretinal LFK uygulanmasını önermiştir (55).

2.4.7.3. İntravitreal Steroid Uygulamaları

Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu engellerler. Böylelikle hem prostaglandin hem de lökotrien üretimi engelleyerek antiinflamatuvar etki yaratırlar. Lokal olarak vazokonstriktif etkileriyle intersellüler ödemi azaltırlar (56). Ayrıca kalsiyum kanal blokajı yaparak da ödemin çözülmesine katkıda bulunurlar (57).

A) İntravitreal Triamsinolon Asetonid

Triamsinolon asetonid, antiinflamatuvar etkisi haricinde endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve intersellüler adezyon molekülü-1'i modüle ederek kan-retina bariyerinin stabilizasyonunu sağlayan, retina pigment epitelinin pompa fonksiyonunu düzenleyen uzun etkili bir steroiddir (56,58). Ayrıca kortikosteroidlerin VEBF seviyelerinde düşüş yaptığı da gösterilmiştir (59). RVKT'de intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) kullanımı MÖ tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (60). RVT'ye ikincil gelişen MÖ tedavisinde; İVTA enjeksiyonunda 2-6 hafta sonra maküla ödeminin absorbe olduğu ve görme keskinliğinin arttığı bildirilmiştir (61). Birden fazla doz (4mg-25mg) ile yapılan çalışmalarda etkinin kısa süreli olduğu ve etkiyi uzatabilmek için tekrarlayan enjeksiyonlar gerektiği bildirilmiştir. Ancak çalışmalarda tekrarlayan enjeksiyonlar ile etkinin azalmaya başladığı görülmüş ve bu azalış taşifilaksiye bağlanmıştır (62). SCORE (Standard care vs. Corticosteroid for REtinal vein occlusion) çalışmasında RVKT ve RVDT'ye bağlı gelişen maküla ödeminde 1mg, 4mg triamsinolon enjeksiyonu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. RVKT hastalarında İVTA (1mg ve 4mg olmak üzere iki grup) ile gözlem grubu karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada İVTA'nın gözlem grubuna göre görme kazanımlarının daha iyi olduğu saptanmıştır. 2 yıllık takip süresi sonucunda tüm gruplarda maküla kalınlığında azalma görülmesine karşın İVTA grubunda görme kazanımı sağlanmıştır. Bu çalışmada glokom, katarakt gibi yan etkilere bakıldığında İVTA kolunun 1 mg dozu 4 mg'a göre daha güvenli bulunmuştur. RVDT hastalarında

ise İVTA (1mg ve 4mg olmak üzere iki grup)ve grid LFK kıyaslanmıştır. 1 yıllık takip sonrası her üç grupta da maküla kalınlığında azalma izlenmiştir. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı hastaların 3. yıl takipleri yayınlandığında görme keskinliği grid LFK grubunda daha iyi bulunmuştur. Glokom ve katarakt oluşumu açısından grid LFK grubu İVTA grubuna göre daha güvenli bulunmuştur (62,63). İVTA enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göz içi basıncı artışı, katarakt, retina yırtığı ve dekolmanı, vitreus hemorajisi gibi çeşitli komplikasyonları görülmüştür (64).

B) Uzun Salınlı İntravitreal Deksametazon İmplantı

İVTA tedavisinin başarılı olmasına rağmen etkisinin kısa sürdüğü görüldü. Bu yüzden daha potent ve daha uzun süreli steroid arayışına girildi. Daha potent bir steroid olan deksametazon implantı geliştirildi. Ozurdex (OZURDEX, Allergan, Inc., Irvine, Calif.) laktik asit ve glikolik asit içeren biodegradable ve 22 gauge aplikatörüyle enjekte edilebilen deksametazon implantı geliştirildi. Zamanla implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır. Ozurdex'in RVT'ye bağlı MÖ tedavisinde kullanımı ile ilgili 1267 hastayla yapılan GENEVA çalışmasında deksametazon implantı 0.35 mg ve 0.7 mg olmak üzere sham uygulamasıyla kıyaslandı. Bu hastaların %35'i RVKT, %65'i RVDT idi. GENEVA çalışmasında Ozurdex implantının sham grubuna göre daha iyi ve hızlı görme keskinliği kazanımı sağladığı görülmüştür. Ozurdex implantı grubunda göz ağrısı, GİB artışı ve ön kamarada hücre varlığı daha fazla görülmüştür. Bu çalışmada endoftalmi vakası izlenmemiştir. Katarakt oluşumu açısından gruplar arasında fark olmamasına rağmen takip süresinin kısa olmasının bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir (65).

Li X. ve ark. yaptıkları çalışmada deksametazon implantıyla sham grubu karşılaştırmıştır. Bu çalışmada deksametazon grubunun sham grubuna göre tek implantla 3-4 ay boyunca görsel ve anatomik başarıda üstün olduğu saptanmıştır. En önemli yan etkinin GİB artışı olduğu bildirilmiştir (66).

2.4.7.4. İntravitreal Anti-VEBF Enjeksiyonu

VEBF, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PKBF) ailesinin bir üyesidir. VEBF gen ailesi, kromozom 6p12.3 üzerinde bulunan VEBF-A, VEBF-B, VEBF-C, VEBF-D ve plasental büyüme faktöründen (PIBF) oluşur. VEBF anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogenezde anahtar rol oynamaktadır. Bu basamakta VEBF, fizyolojik anjiyogenezdeki başlangıç ve devamında kritik olan hız kısıtlayıcı bir adımdır (67).

VEBF damar endotel hücrelerine özgü homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. Birbirinden bağımsız olarak iki grup tarafından izole edilmiş, birinci grup vasküler permeabilite faktörü olarak ve ikinci grup ise endotelial hücre mitojeni olarak tanımlanmıştır (68). Özellikle VEBF-A anjiogenezle en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktör durumundadır. Bundan dolayı anti-VEBF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır (69). VEBF ekspresyonu ayrıca inflamasyona sekonder de hızlanmaktadır.

Dokuz adet VEBF-A izoformu bulunmaktadır; VEBF121, VEBF145, VEBF148, VEBF162, VEBF165, VEBF165b, VEBF183, VEBF189 ve VEBF206. Gözde bulunan en bol izoform VEBF165' tir. VEBF165, hücre yüzeyine bağlı önemli bir fraksiyona sahip, salgılanan bir heparin bağlayıcı homodimerik 45-kDa glikoprotein yapıda bir moleküldür. VEBF, VEBFR-1 (Flt-1) ve VEBFR-2 (KDR) endotel hücre reseptörlerini bağlayarak endotel hücrelerinde hücre içi sinyal iletim kaskadlarını harekete geçirir.

1.) Pegaptanib sodyum:

Yapısı 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20kD polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan, 165 aminoasitli ekstrasellüler bir aptamerdir. Pegaptanib VEBF 165'e bağlanarak VEBF165'in VEBFR2 'yle bağlanmasını engeller. Bennet RVT'ye ikincil MÖ'sü bulunan 7 hastada 6 aylık takiple yaptığı çalışmasında MÖ'de azalma, görme keskinliği ve retina perfüzyonunda düzelme izlendiğini bildirmiştir (70). Wroblewski ve ark.'ları yaptıkları çalışmada RVDt tanısı olan hastalara 6 hafta arayla 0.3 mg ve 1.mg dozlarda pegaptanib uygulamış ve 54

haftalık takip sonunda görme keskinliğinde düzelme ve MÖ'de azalma saptamışlardır (71).

2.) Bevacizumab:

İnsan VEBF-A' sına karşı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir monoklonal antikordur. Molekül ağırlığı 149 kDa'dur. Tüm VEBF-A izoformlarını ve onların aktif degradasyon ürünlerini inhibe etme özelliğindedir. Metastatik kolorektal kanserlerinin tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış bir ilaçtır. YBMD'li 9 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik testlerde maküla fonksiyonunda iyileşme izlenmiştir (72). Yapılan bir çalışmada RVT tedavisi için uygulanan 1,25 mg intravitreal bevacizumab'ın tedaviden 1 hafta-2 ay sonra elektoretinografik olarak skotopik ve fotopik fonksiyonlarda olumsuz değişikliklere sebep olmadığı gösterilmiştir (73). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Ito Y. ve ark. RVDT hastalarında tek doz bevacizumab ile üç ardışık doz bevacizumab tedavisinin sonuçlarının etkili ve benzer olduklarını bildirmiştir (74).

3.) Ranibizumab

Ranibizumab rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal fragmanıdır. VEBF-A'nın tüm izoformlarını ve tüm yıkım ürünlerini bloke eder. Ranibizumab çok merkezli çalışmalar olan; CRUISE çalışması (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Central Retinal Vein Occlusion) ve BRAVO çalışması (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion) sonrası RVT'ye bağlı gelişen MÖ tedavisi için onay almıştır (75,76). Her iki çalışmada 6 aylık takiple 0.3mg, 0.5mg ve sham enjeksiyonu karşılaştırılmış; ranibizumab grubunda sham grubuna göre merkezi maküla kalınlığında azalma ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde düzelme daha fazla izlenmiştir. Ayrıca BRAVO çalışmasında ranibizumab grubunda kurtarıcı tedavi grid laser fotokoagülasyona daha az ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. HORIZON (Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Long-term Follow-up) çalışmasındaysa BRAVO ve CRUISE çalışmalarını tamamlayan hastalar da ranibizumab'ın uzun dönem etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada RVKT'si olan

hastalarda azalmış takip ve ranibizumab kullanımı ile azalmış görme keskinliği arasında ilişki saptanmıştır. RVDT'si olan hastalarda ise görme keskinliği stabil izlenmiştir. Araştırmacılar 2 yıllık takip sonunda RVKT'si bulunan hastalarda takip aralıklarının 3 aydan az olması gerektiğini belirtmişlerdir (77).

4.) Aflibercept

Aflibercept 115 K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteini yapısındadır ve VEBF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidiyle insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşiminden oluşur. Ayrıca tüm VEBF-A isoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEBF'lerin, ilgili reseptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak VEBF'leri etkisiz hale getirir. Afliberceptin yarı ömrü uzundur ve tüm VEBF ailesinin yanı sıra, vasküler geçirgenlikte önemli bir rol oynayan plasental büyüme faktörü 1 ve 2'yi de bağlar ve etkisizleştirir. Bu yüksek affinite özelliği nedeniyle düşük doz ile uzun süreli etki gösterebilmektedir. COPERNICUS (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion) çalışması çok merkezli randomize bir çalışmadır. Bu çalışma RVKT'si olan 189 hastada 2 mg aflibercept ve sham enjeksiyonu karşılaştırılmıştır. 24 hafta sonunda aylık 2mg aflibercept ile MÖ'de gerileme ve görme keskinliğinde artış saptanmıştır. Aflibercept grubunda neovaskülarizasyon saptanmamıştır (78). Diğer birçok merkezli randomize çalışma olan VIBRANT çalışması ile aflibercept RVDT'ye ikincil gelişen MÖ tedavisinde kullanılmaya onay almıştır (79).

2.4.7.5.Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Retina ile koroid venleri arasında argon laser ile bağlantı kurulması yöntemidir. Bu yöntemle ven tıkanıklığı olan alanın by-pass edilmesi amaçlanmaktadır. Mc Allister ve ark. 24 RVKThastasıyla yaptıkları çalışmada sadece 8 hastada iyi anastomoz ve çeşitli derecelerde görme keskinliği artışı bildirilmiştir (80). Fakat bu yöntemin vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, NV, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonları olması sebebiyle kullanım alanı kısıtlıdır (80,81).

2.4.7.6.Cerrahi Tedavi

1.) Radyal Optik Nörotomi

RVKT’de santral retinal venin radial optik nörotomiyle dekompresyonu tedavisinin fayda ve güvenilirliği tartışmalı bir konudur. 2001 yılında ilk olarak Opremcak ve ark.’ları tarafından tariflenen bu yöntemde optik sinir başı nazalinde radyal insizyonlar ile venin cerrahi dekompresyonun sağlanması amaçlanmıştır. Radyal optik nörotomiyle santral retina venine olan basıncın azaltılabileceği, ven lümeninin genişleyebileceği, venöz kan akımının artabileceği ve korioretinal shunt oluşum hızının artabileceği düşünülmüştür. Opremcak ve ark.’ları ciddi hemorajileri olan RVKT’si olan 11 hastada radyal optik nörotomi sonrası hemorajilerde belirgin azalma, vizyonda artış bildirmişlerdir (82). 2006 yılında 117 hastayla yaptıkları çalışmada ise hastalara radyal optik nörotomi tedavisi yapılmış ve vizyon artışı saptanmıştır (83). Hasselbach ve ark. ise 107 hastayla yaptıkları çalışmalarında % 83.6 oranında görme alanı defekti varlığını bildirmişlerdir (84).

2.) Cerrahi Korioretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Peyman ve ark. iskemik RVKT hastalarında vitrektomiyle ana retina venlerine mersilene sütür ile korioretinal anastomoz yapmışlardır. 5 hastalık serilerinde 3 hastada başarı sağlamışlardır (85). Quiroz-Mercado ve ark. vitrektomi, arka hiyaloid soyulmasından sonra erbium: YAG laser ile korioretinal anastomozu gerçekleştirdikleri serilerinde RVKT’li 2 olguda komplikasyon izlememişlerdir (86).

3.) Vitreomaküler Ayırıştırma ile Birlikte Vitrektomi

Vitrektominin RVT’ye bağlı artmış VEBF ve sitokinleri vitreus boşluğundan uzaklaştırarak ve retinaya oksijen geçişini artırarak etkili olabileceği düşünülmüştür (87). Saika ve ark. bildirdikleri RVD’li 19 hastalık serilerinde; posterior hyaloid ayırıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava enjeksiyonu yapılması sonucu hastaların %53’ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve maküla ödeminin azaldığını göstermişlerdir. Posterior vitreus dekolmanı olan hastalarda MÖ’nün azaldığı saptanmıştır. Bu azalıştaki etmenler vasküler geçirgenliği artıran sitokinlerin azaltılması, kollateral damarların olgunlaşması ve retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması olarak açıklanmıştır (88,89). Vitrektomi ve internal limitan membran soyulması RVKT’ye bağlı MÖ tedavisinde etkili bulunmuştur. Etkili

mekanizmaların epiretinal membran oluşumunu engelleme, vitreomaküler traksiyonda azalma, ekstrasellüler sıvının vitreusa geçişini sağlama olabileceği bildirilmiştir (87). Mandelcorn ve Nrusimhadevara RVKT ve RVDt'ye bağlı MÖ olan 14 hastaya cerrahi vitrektomi ve internal limitan membran soyulması uygulamışlar ve hastaların %78.6' sında retina kalınlığında ve görme keskinliğinde düzelme bildirmişlerdir (90). Ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşmasına dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart 3 portlu pars plana vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulmasından sonra adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması işlemleri yapılmaktadır. Bu teknikle ilgili çalışmalarda görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, maküla ödeminde azalma gibi sonuçlar bildirilmiştir (91). Fakat Radetzky ve ark. vitrektominin kısa vadede etkili olmasına rağmen, iskemi sebebi ortadan kalkmadığı için uzun vadede vitrektominin etkisinin azaldığını bildirmişlerdir (92). Weiss ve Bynoe ise RVKT'si olan hastalarda vitrektomi ve posterior hiyaloid soyulması işlemi sonrasında peripapiller alanda retina venine tPA enjeksiyonu yapmışlardır. Bu çalışmada hastalarda %54 oranında görme keskinliğinde artış saptamışlardır (93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Bildirisine uygun olarak yapılmış olup, gerekli tüm izinler SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.10.2017 tarihli ve 736 sayılı karar ile alınmıştır. Çalışmaya, Eylül 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği Retina Birimi'nde RVKT'ye ikincil gelişen MÖ nedeniyle intravitreal aflibercept (İVA) ve intravitreal ranibizumab (İVR) tedavisi alan olgular dahil edilmiştir. Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada RVKT'ye ikincil gelişen MÖ nedeniyle tedavi edilen 50 hastanın 50 gözü değerlendirildi. 25 hasta İVA, 25 hasta İVR tedavisi almıştı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- RVKT'ye ikincil gelişen MÖ olması
- Merkezi maküler kalınlık değerlerinin $> 260 \mu\text{m}$ olması
- Birer ay ara ile ardışık üç enjeksiyon İVA veya İVR uygulanmış olması
- 6 aylık takip sürelerinin bulunması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- RVKT dışında gelişen maküla ödemi (üveit, diyabetik retinopati vb.)
- Son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi ve vitreoretinal cerrahi geçirmiş olması
- Fokal veya grid lazer uygulanmış olması
- Vitreoretinal ara yüzey hastalığı bulunması
- Yoğun katarakt varlığı
- Kontrolsüz glokom varlığı
- Daha önce anti-VEBF enjeksiyon öyküsü bulunması
- Başlangıçta NV varlığı

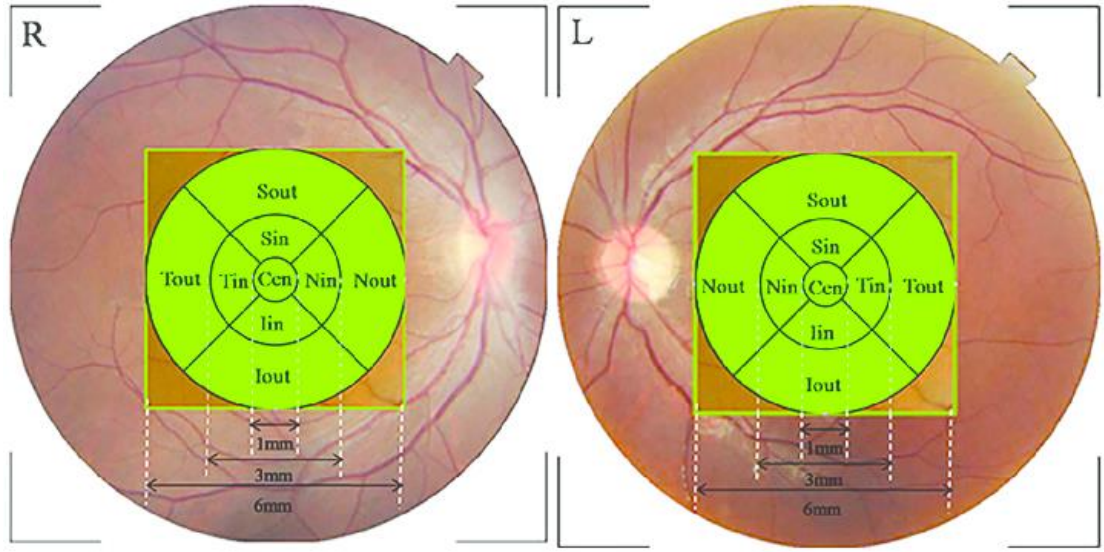
Hasta dosyaları taranarak çalışma için gerekli olan kaydedilmiş görme keskinlikleri, merkezi maküla kalınlıkları (MMK) ve göz içi basınç (GİB)

parametreleri elde edilmiştir. Hastaların İVA veya İVR enjeksiyonu öncesi ve her enjeksiyondan dört hafta sonra Snellen eşeli yardımıyla vizyonları alınıp en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) belirlenmiştir. EİDGK Snellen eşeli ve parmak sayma yöntemi ile alınıp istatistiksel hesaplamalar için “the logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR)” birimine çevrilmiştir. OKT (Cirrus SD-OCT Model 4000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) yardımıyla MMK değerleri saptanmış, Goldmann applanasyon tonometresi yardımıyla GİB değerleri ölçülmüştür.

Hastaların OKT görüntülerinden farklı tipteki ödem türleri gruplara ayrılarak tedaviye cevapta ödem türünün etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Eğer hastanın retinasında diffüz şekilde ödem mevcut ise bu durum diffüz retina kalınlaşması (DRK), retina iç katmanlarında kistoid boşluklar şeklinde ödem mevcut ise kistoid maküler ödem (KMÖ), retinayla retina pigment epiteli arasındaki sıvı birikimi varsa seröz maküla dekolmanı (SMD) olarak tanımlanmıştır. Üç farklı ödem türünde İVA ve İVR tedavilerinin MMK’ya ve EİDGK’ya olan etkileri ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

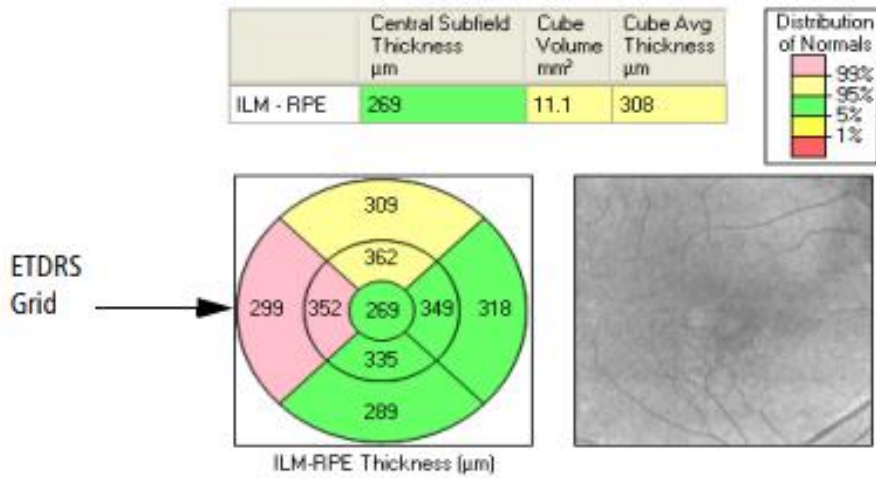
OKT Çekilme Yöntemi: Ölçüm Cirrus SD-OCT Model 4000 cihazının Fast Macular Thickness protokolü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Optimum ölçüm için gerekli olan ≥ 5 mm pupil çapı, öncesinde detaylı biyomikroskopik muayene yapıldığı için tüm hastalarda sağlanmıştır. Cirrus SD-OCT tarafından fundus, modifiye ETDRS ızgarası (6 x 6 mm) ile örtüştürülüp ILM-RPE arası retinal kalınlık numerik olarak ölçülmüştür. İstemsiz göz hareketlerine bağlı artefakt oluşan çekimler ile sinyal düzeyi 6/10 ve daha altındaki çekimler bulgularımıza dahil edilmemiştir, çekim tekrarlanmıştır.

Modifiye ETDRS ızgarası, dokuz bağımsız sektöre ayrılmıştır. Bu dairesel harita çapları 1 mm, 3 mm ve 6 mm olan birbiri içerisine geçmiş üç daireden oluşmaktadır. Foveanın santralinde 500 μ m yarıçaplı merkezi bir sektör (Cen), foveanın 500 – 1.500 μ m arasındaki iç (inner) sektör dört kadrana (Sin, Tin, Iin, Nin) ve foveanın 1.500 – 3.000 μ m arasındaki dış (outer) sektör de aynı şekilde dört kadrana (Sout, Tout, Iout, Nout) ayrılmıştır (94).



Şekil 3.1 Modifiye ETDRS ızgarası

Cirrus SD-OCT verilerinden thickness santral subfield değerlendirilmeye alınmıştır. Thickness Santral Subfield olarak ölçülen parametre modifiye ETDRS ızgarasındaki santral 1 mm' lik alana tekabül etmektedir. Bu değeri bulgularımızda merkezi maküla kalınlığı (MMK) olarak isimlendirdik.



Şekil 3.2 Cirrus SD-OCT verileri

İntravitreal Enjeksiyonları Uygulama Yöntemi: İVA ve İVR enjeksiyonu pupilla dilatasyonunu takiben, steril şartlarda deneyimli bir hekim tarafından yapıldı. Göz kapakları ve etrafı %10' luk povidon iyodür ile temizlendikten sonra hasta steril drape ile örtüldü ve steril bir kapak ekartörü takıldı. Enjeksiyondan önce hastalara topikal

anestetik olarak proparakain ve %5 povidon iyodür damlatıldı. 2 mg aflibersept ve 0,5 mg ranibizumab, 30G iğne ile katarakt cerrahisi geçirmemiş olan hastalarda limbusun 4 mm gerisinden, katarakt cerrahisi geçiren hastalarda limbusun 3,5 mm gerisinden vitreus içine enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve konjonktİVA kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk uçlu aplikatör ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Enjeksiyon sonrası hastalara 7 gün süre ile moksifloksasin damla günde 8 defa kullanılmak üzere verildi. Hastalar gözlerinde ani ve beklenmedik görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerin oluşması durumunda vakit kaybetmeden kliniğe başvurmaları konusunda uyarıldı. Hastalar birinci gün kontrollerinde enfektif bulgular ve diğer komplikasyonlar açısından kontrol edildi.

Her enjeksiyon sonrası hastalar 1.ayda kontrole çağrıldı. Tüm kontrollerinde detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılarak aynı parametreler incelendi, OKT tetkikleri tekrarlandı. Pupilla dilatasyonunu takiben fundus muayenesi ve fundus bulguları kayıt edildi. Takiplerde GİB 21 mmHg'nin üzerinde ölçülen hastalara anti-glokomatöz tedavi başlandı. Görülen komplikasyonlar kaydedildi.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for windows 21 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi, birbiri ile ilişkili iki ya da daha fazla değişkene ait dağılımların karşılaştırmak için Friedman testi kullanıldı. EİDGK ve MMK'nın zamanla değişimini analiz etmek için "repeated measures of analysis of variance test (ANOVA)" testi kullanıldı. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi ile MMK azalması ve EİDGK kazanımı üzerine etkili prediktif faktörler araştırıldı. P değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

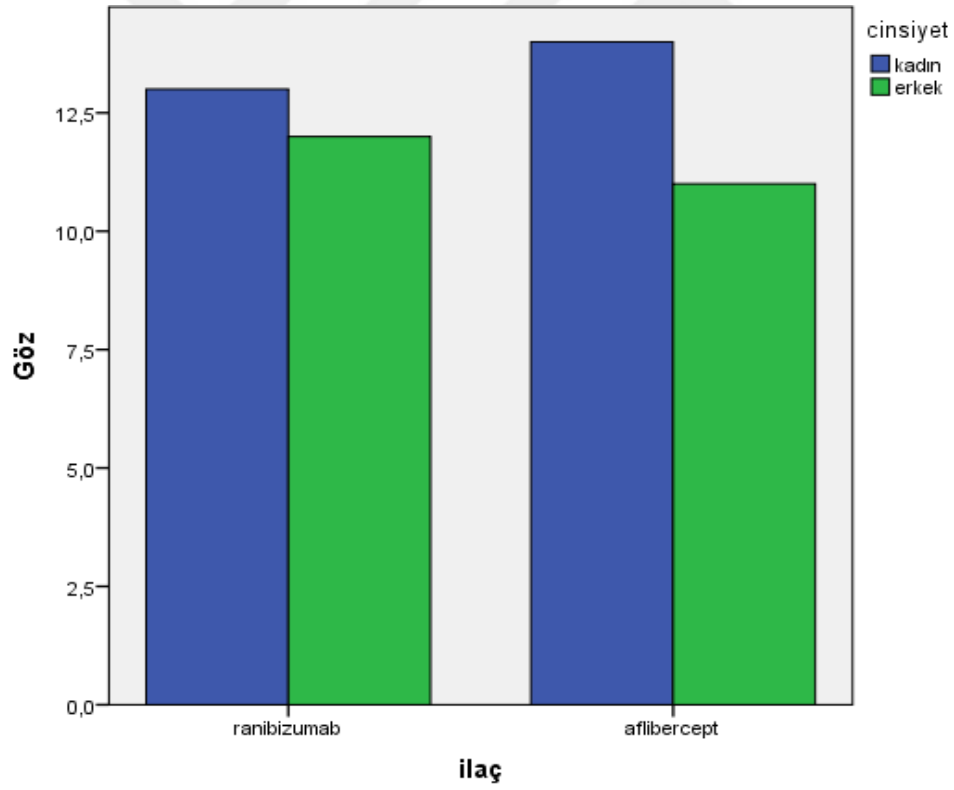
Çalışmaya T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Birimi'nde RVKT ile takipli 50 hastanın 50 gözü dahil edildi. Hastalar aldıkları tedaviye göre iki gruba ayrıldı. Grup-1 intravitreal ranibizumab (İVR) tedavisi almışken, grup-2 intravitreal aflibercept tedavisi aldı. İVR grubunda 13 (%52) hasta kadın 12 (%48) hasta erkek iken, İVA grubunda 14 (%56) hasta kadın 11 (%44) hasta erkek idi. İVR grubunda yaş ortalaması 63,76 yıl iken, İVA grubunda 64,92 yıl bulundu. Her iki grupta da 23 hasta fakik iken, 2 hasta psödo fakik saptandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Grupların demografik özellikleri tablo-4.1'de özetlenmiştir.

Tablo-4.1: Hastaların demografik özellikleri

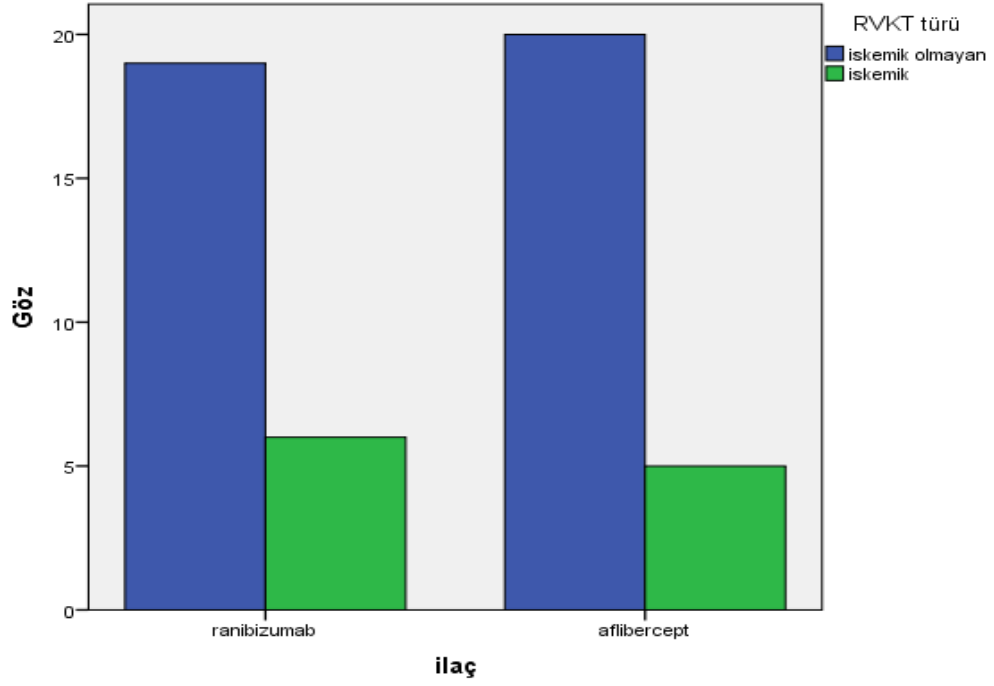
	İVR GRUBU	İVA GRUBU	P DEĞERİ
Yaş	63,76±10,77 yıl	64,92±10,31 yıl	0,699
Cinsiyet (K/E)	13(%52)/12(%48)	14(%56)/11(%44)	0,779
Lens durumu (fakik/psödo fakik)	23/2	23/2	1,00
Taraf (sağ/sol)	16/9	15/10	0,771
RVKT türü (iskemik-iskemik olmayan)	6/19	5/20	0,733
Hipertansiyon	17/25 (%68)	18/25 (%72)	0,758
Diyabetes mellitus	5/25 (%20)	6/25 (%24)	0,733
Hiperlipidemi	13/25 (%52)	12/25 (%48)	0,777

Ödem türü:			
KMÖ	7 (%28)	6 (%24)	
DRK	9 (%36)	9 (%36)	0,937
SMD	9 (%36)	10 (%40)	
Başlangıç MMK	667,52±234.45µm	662,64±237,76 µm	0,942
Başlangıç EİDGK	1,47±0,76 logMAR	1,62±0,56 logMAR	0,451

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği KMÖ: Kistoid maküler ödem DRK: Diffüz retinal kalınlaşma MMK: Merkezi maküler kalınlık SMD: Seröz Maküla Dekolmanı

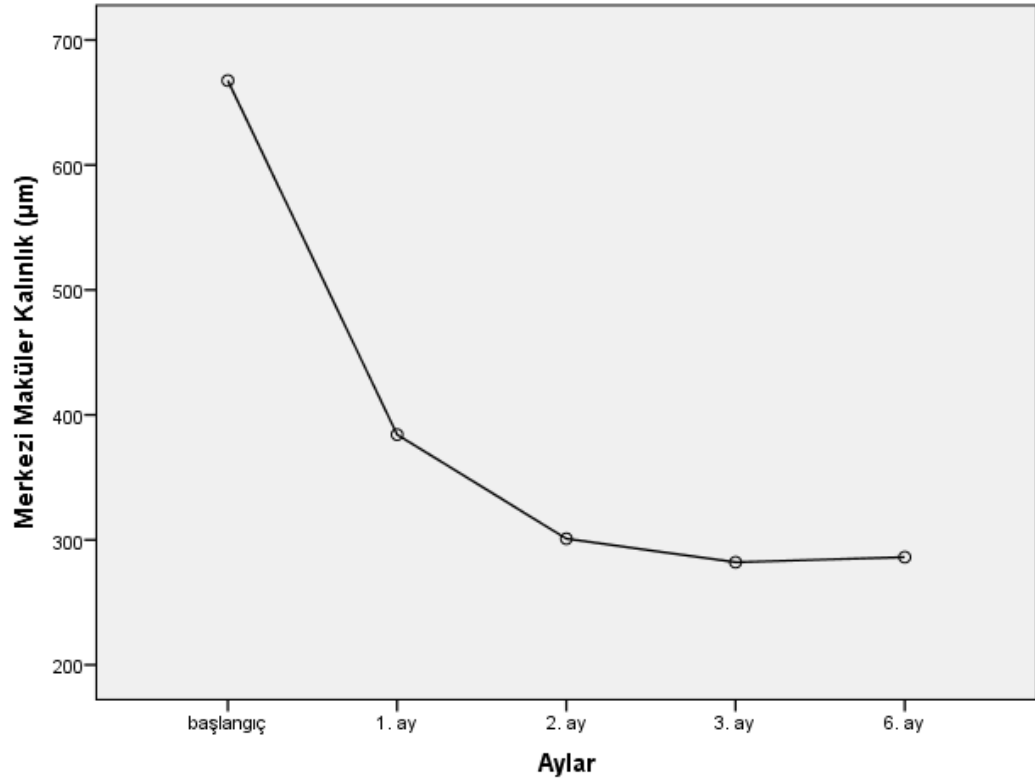


Şekil 4.1: Olgularda cinsiyetlerin gruplara göre dağılımı



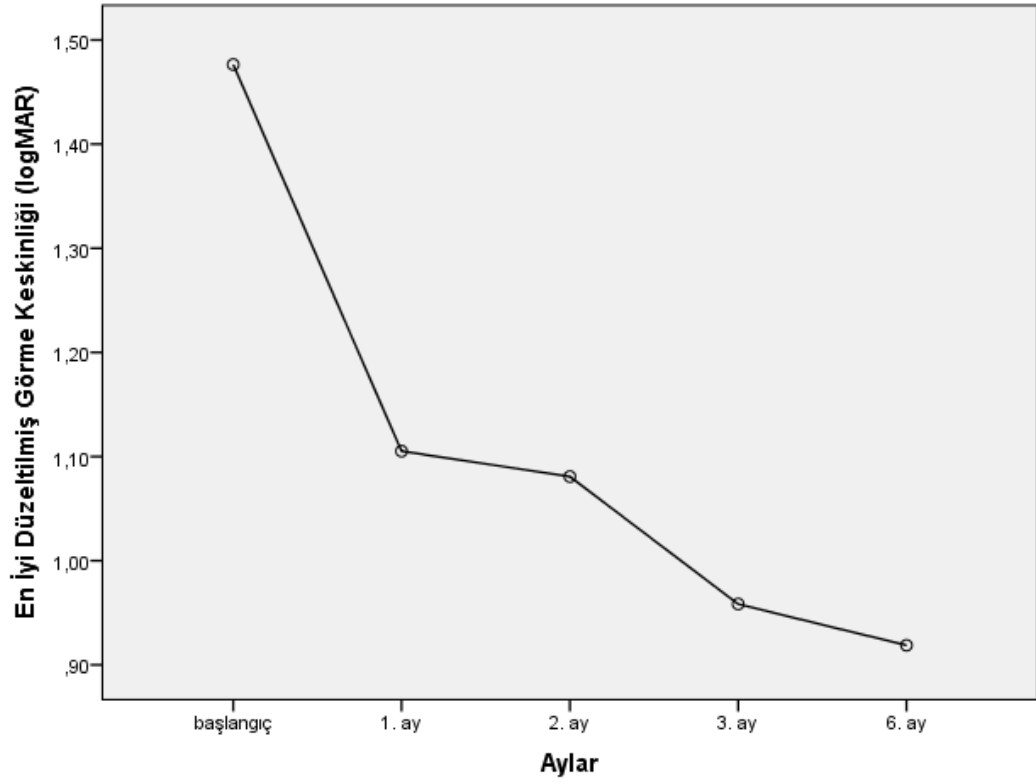
Şekil 4.2: Olgularda RVKT türü dağılımı

Hastaların gruplara göre istatistiği yapıldığında İVR grubunda başlangıç MMK $667,52 \pm 234,45 \mu\text{m}$ saptandı. Bu değer ilk enjeksiyon sonrası $384,28 \pm 127,79 \mu\text{m}$, ikinci enjeksiyon sonrası $300,96 \pm 113,18 \mu\text{m}$, üçüncü enjeksiyon sonrası $282,12 \pm 89,75 \mu\text{m}$ ve altıncı ay $286,20 \pm 66,96 \mu\text{m}$ saptandı. İVR grubundaki bu MMK değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Bu değişim şekil 4.3'te gösterilmiştir.



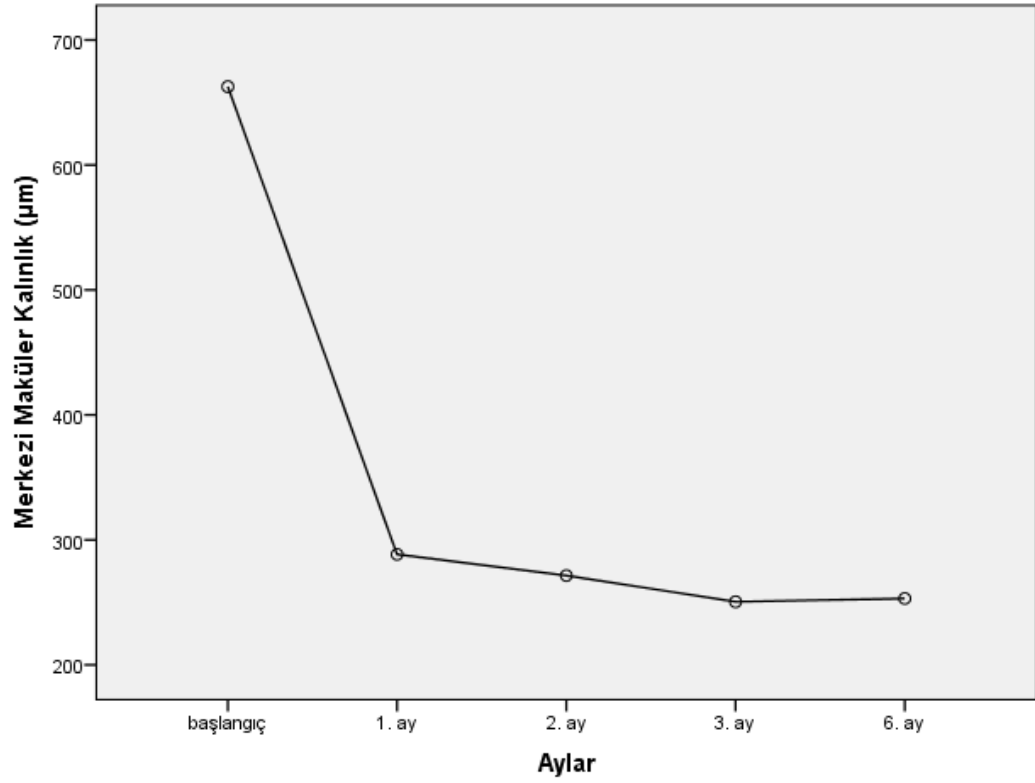
Şekil 4.3: İVR grubunda zamanla MMK değişimi

İVR grubunda hastaların başlangıç EİDGK'sı $1,47 \pm 0,76$ logMAR iken bu değer birinci enjeksiyon sonrası $1,10 \pm 0,73$ logMAR, ikinci enjeksiyon sonrası $1,08 \pm 0,79$ logMAR, üçüncü enjeksiyon sonrası $0,95 \pm 0,76$ logMAR ve altıncı ay kontrolünde $0,91 \pm 0,77$ logMAR olarak saptanmıştır. İVR grubundaki zamanla EİDGK değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu değişim şekil 4.4'te gösterilmiştir.



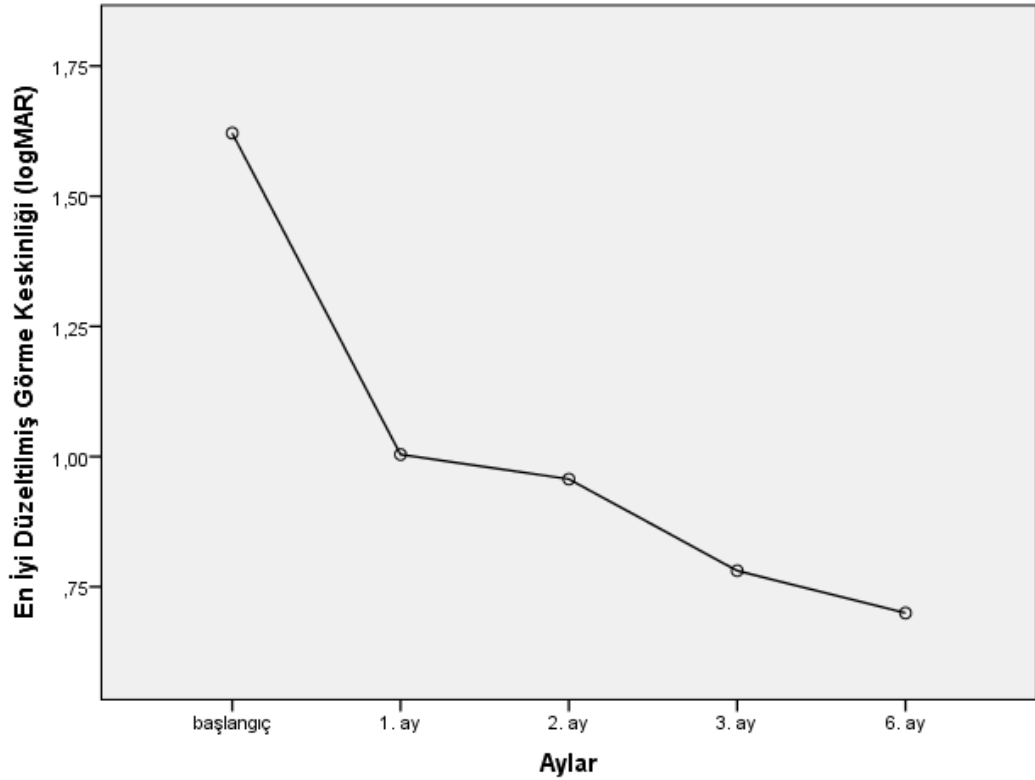
Şekil 4.4: İVR grubunda zamanla EİDGK değişimi

İVA grubu değerlendirildiğinde hastaların başlangıç MMK'ları $662,64 \pm 237,76 \mu\text{m}$ iken bu değer ilk enjeksiyon sonrası $288,40 \pm 66,91 \mu\text{m}$, ikinci enjeksiyon sonrası $271,48 \pm 97,75 \mu\text{m}$, üçüncü enjeksiyon sonrası $250,52 \pm 88,50 \mu\text{m}$ ve altıncı ay kontrolünde $253,08 \pm 51,56 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. İVA grubundaki MMK değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,001$). İVA grubundaki zamanla MMK değişimi şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5: İVA grubundaki zamanla MMK değişimi

İVA grubunda başlangıç EİDGK değeri $1,62 \pm 0,56$ logMAR olarak saptanmıştır. EİDGK birinci enjeksiyon sonrası $1,00 \pm 0,77$ logMAR, ikinci enjeksiyon sonrası $0,95 \pm 0,67$ logMAR, üçüncü enjeksiyon sonrası $0,78 \pm 0,74$ logMAR ve altıncı ay kontrolünde $0,69 \pm 0,78$ logMAR olarak saptanmıştır. İVA grubundaki zamanla EİDGK değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). İVA grubundaki bu değişim şekil 4.6’da gösterilmiştir.



Şekil 4.6: İVA grubunda zamanla EİDGK değişimi

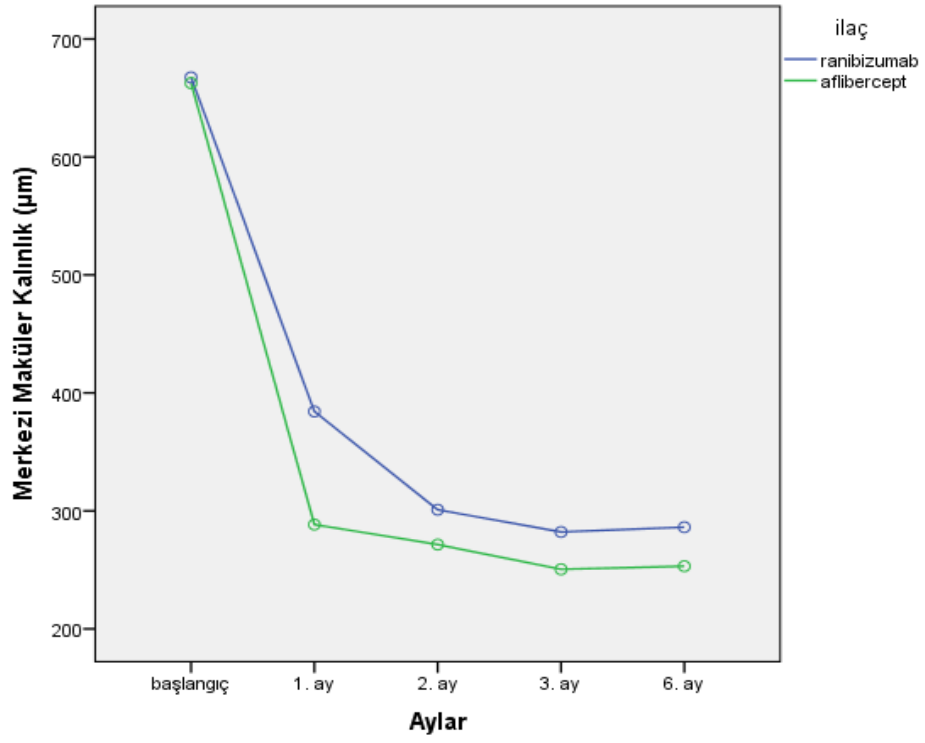
Hastalar gruplar arasında değerlendirildiğinde; başlangıç MMK'ları İVR grubunda $667,52 \pm 234,45 \mu\text{m}$, İVA grubunda $662,64 \pm 237,76 \mu\text{m}$ saptandı. İki grup arasında başlangıç MMK'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,942$). İlk enjeksiyon sonrası hastaların MMK'sı İVR grubunda $384,28 \pm 127,79 \mu\text{m}$, İVA grubunda $288,40 \pm 66,91 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. İVA grubundaki azalma İVR grubundaki azalmadan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi saptandı ($p=0,016$). İkinci enjeksiyon sonrası MMK İVR grubunda $300,96 \pm 113,18 \mu\text{m}$, İVA grubunda $271,48 \pm 97,75 \mu\text{m}$ olarak saptandı ve bu fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,626$). Üçüncü enjeksiyon sonrası MMK; İVR grubunda $282,12 \pm 89,75 \mu\text{m}$, İVA grubunda $250,52 \pm 88,50 \mu\text{m}$ saptandı ve bu değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,674$). Altıncı ay kontrolünde MMK; İVR grubunda $286,20 \pm 66,96 \mu\text{m}$, İVA grubunda $253,08 \pm 51,56 \mu\text{m}$ olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi ($p=0,240$). 6 aylık süreçteki tüm bu

değişim açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0,312$). MMK'nın zaman içinde gruplara göre dağılımı tablo 4.2 ve şekil 4.7'de özetlenmiştir. Hastaların en büyük, en küçük ve ortalama MMK dağılımları şekil 4.8'de gösterilmiştir.

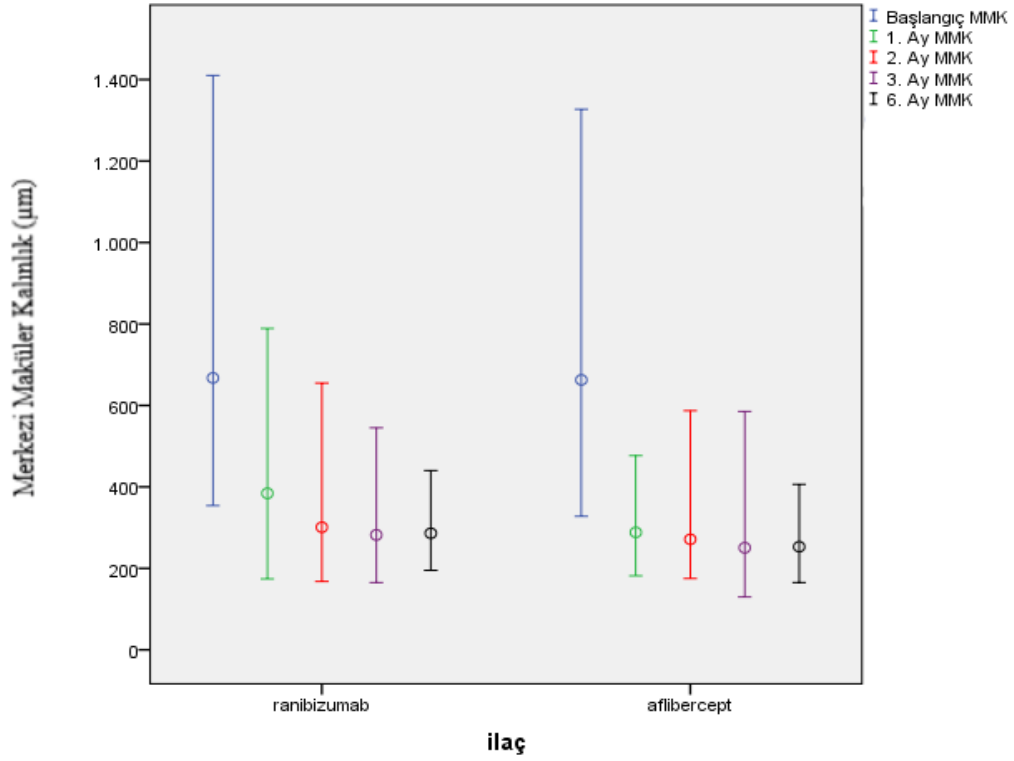
Tablo 4.2: Gruplardaki zamanla MMK değişimi

	İVR grubu	İVA grubu	Tüm grup	P değeri
Başlangıç MMK	667,52±234,45µm	662,64±237,76µm	665,08±233,70µm	0,942
İlk enjeksiyon sonrası MMK	384,28±127,79µm	288,40±66,91µm	336,34±111,11µm	0,016 *
İkinci enjeksiyon sonrası MMK	300,96±113,18µm	271,48±97,75µm	286,22±105,72µm	0,626
Üçüncü enjeksiyon sonrası MMK	282,12±89,75µm	250,52±88,50µm	266,32±89,65µm	0,674
Altıncı ay MMK	286,20±66,96µm	253,08±51,56µm	269,64±61,47µm	0,240

MMK: Merkezi maküla kalınlıkları



Şekil 4.7: Zamanla MMK değişiminin gruplar arasındaki dağılımı



Şekil 4.8: Olguların en büyük, en küçük ve ortalama MMK dağılımları

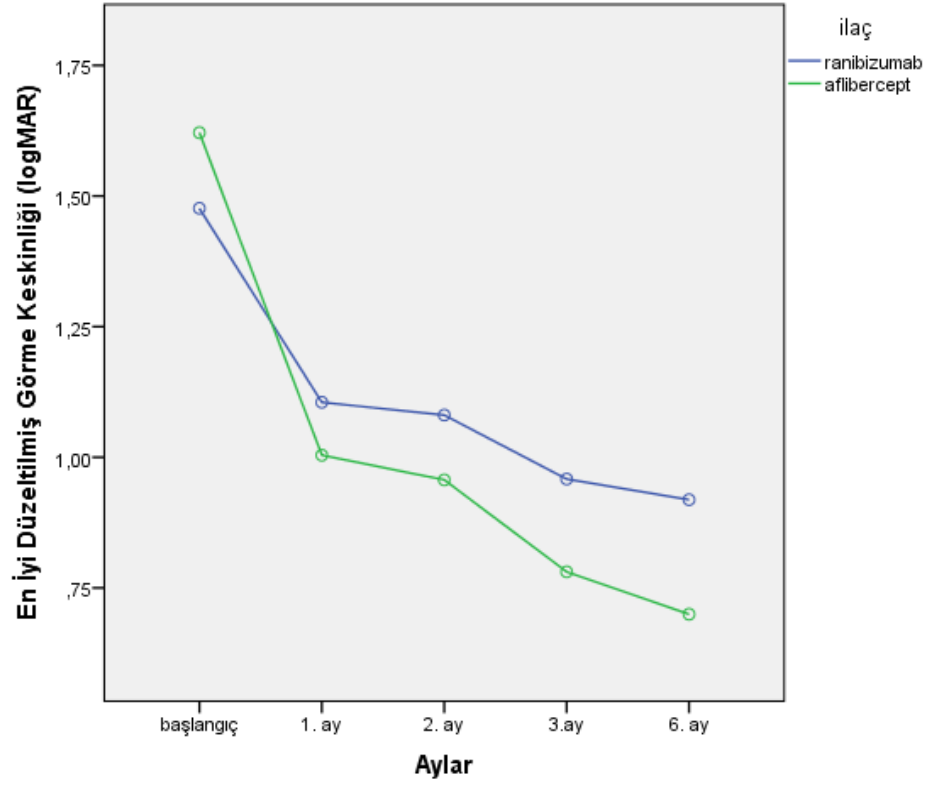
Gruplar arasında zamanla EİDGK değişimine baktığımız zaman; başlangıç EİDGK İVR grubunda $1,47 \pm 0,76$ logMAR, İVA grubunda $1,62 \pm 0,56$ logMAR olarak bulundu. Başlangıç EİDGK açısından gruplar benzerdi ($p=0,451$). İlk enjeksiyon sonrası EİDGK; İVR grubunda $1,10 \pm 0,73$ logMAR, İVA grubunda $1,00 \pm 0,77$ logMAR olarak saptandı. Bu değişim açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,638$). İkinci enjeksiyon sonrası EİDGK; İVR grubunda $1,08 \pm 0,79$ logMAR, İVA grubunda $0,95 \pm 0,67$ logMAR olarak saptandı. İki enjeksiyon arasındaki değişim gruplar arasında anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,555$). Üçüncü enjeksiyon sonrası EİDGK; İVR grubunda $0,95 \pm 0,76$ logMAR, İVA grubunda $0,78 \pm 0,74$ logMAR olarak bulundu. Bu değişimde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,411$). Altıncı ay kontrolünde EİDGK; İVR grubunda $0,91 \pm 0,77$ logMAR, İVA grubunda $0,69 \pm 0,78$ logMAR. Altıncı ay EİDGK açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,324$). Altı aylık süreçteki bu değişim açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

(p=0,057). Zamanla EİDGK değişimi tablo 4.3 ve şekil 4.9’da özetlenmiştir. Hastaların en büyük, en küçük ve ortalama EİDGK dağılımları şekil 4.10’da gösterilmiştir.

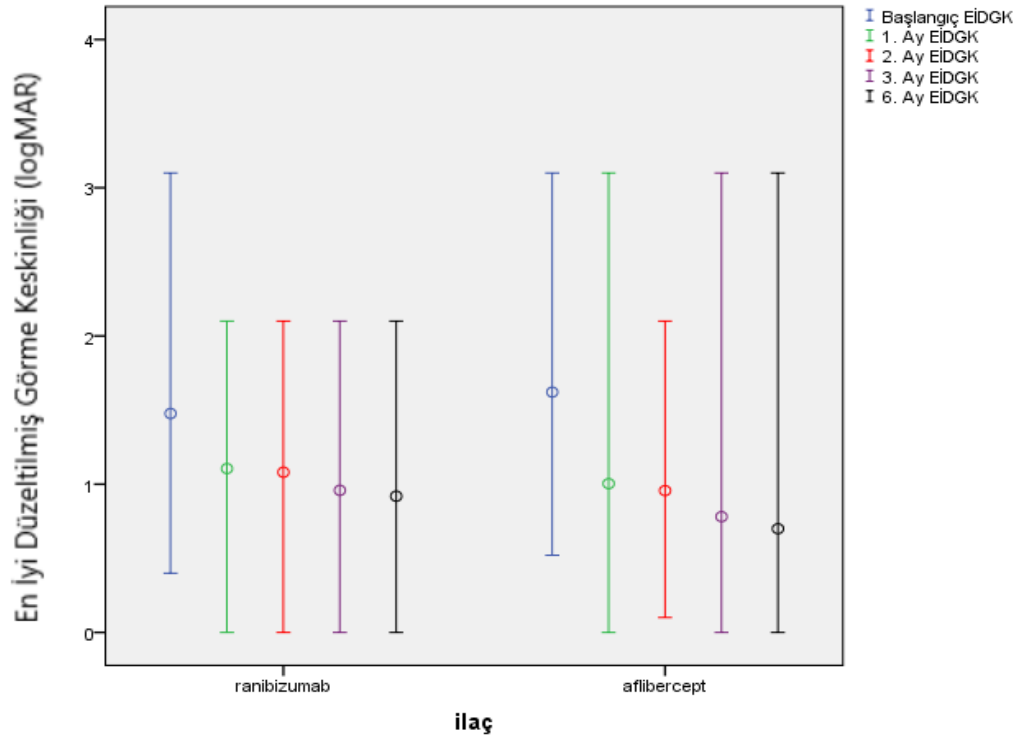
Tablo 4.3: Zamanla EİDGK değişimini gruplar arasındaki görünümü

	İVR grubu	İVA grubu	Tüm grup	P değeri
Başlangıç EİDGK	1,47 ± 0,76 logMAR	1,62 ± 0,56 logMAR	1,54 ± 0,67 logMAR	0,451
Birinci enjeksiyon sonrası EİDGK	1,10 ± 0,73 logMAR	1,00 ± 0,77 logMAR	1,05 ± 0,74 logMAR	0,638
İkinci enjeksiyon sonrası EİDGK	1,08 ± 0,79 logMAR	0,95 ± 0,67 logMAR	1,01 ± 0,73 logMAR	0,555
Üçüncü enjeksiyon sonrası EİDGK	0,95 ± 0,76 logMAR	0,78 ± 0,74 logMAR	0,86 ± 0,75 logMAR	0,411
Altıncı ay EİDGK	0,91 ± 0,77 logMAR	0,69 ± 0,78 logMAR	0,80 ± 0,77 logMAR	0,324

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

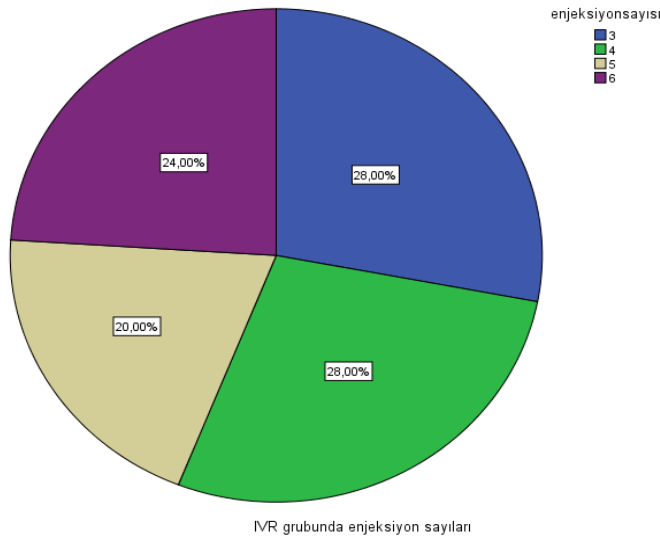
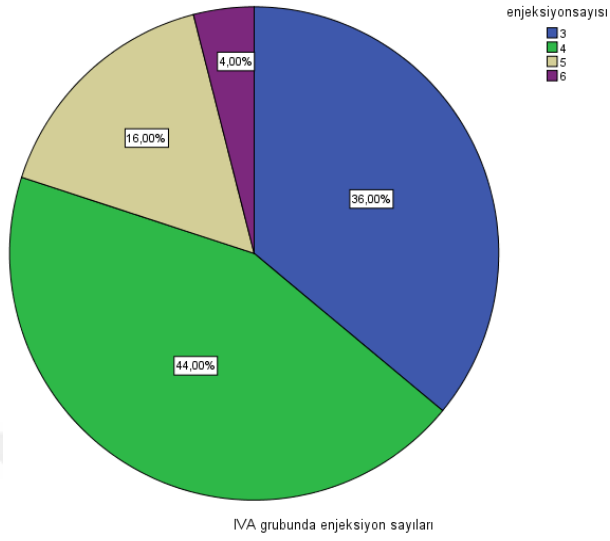


Şekil 4.9: Zamanla EİDGK değişiminin gruplar arasındaki dağılımı



Şekil 4.10: Hastaların en büyük, en küçük ve ortalama EİDGK dağılımları

Hastaların enjeksiyon sayılarına bakıldığında İVR grubunda ortalama enjeksiyon sayısı $4,40 \pm 1,15$ iken, İVA grubunda $3,88 \pm 0,83$ saptanmıştır. İki grubu kıyasladığımız zaman istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,074$). İVR grubunda hastaların %24'ü 6, %20'si 5, %28'i 4 ve %28'i 3 enjeksiyon almışken, İVA grubunda %4'ü 6, %16'sı 5, %44'ü 4, %36'sı 3 doz enjeksiyon almıştı. Enjeksiyon oranları şekil 4.11'de gösterilmiştir.

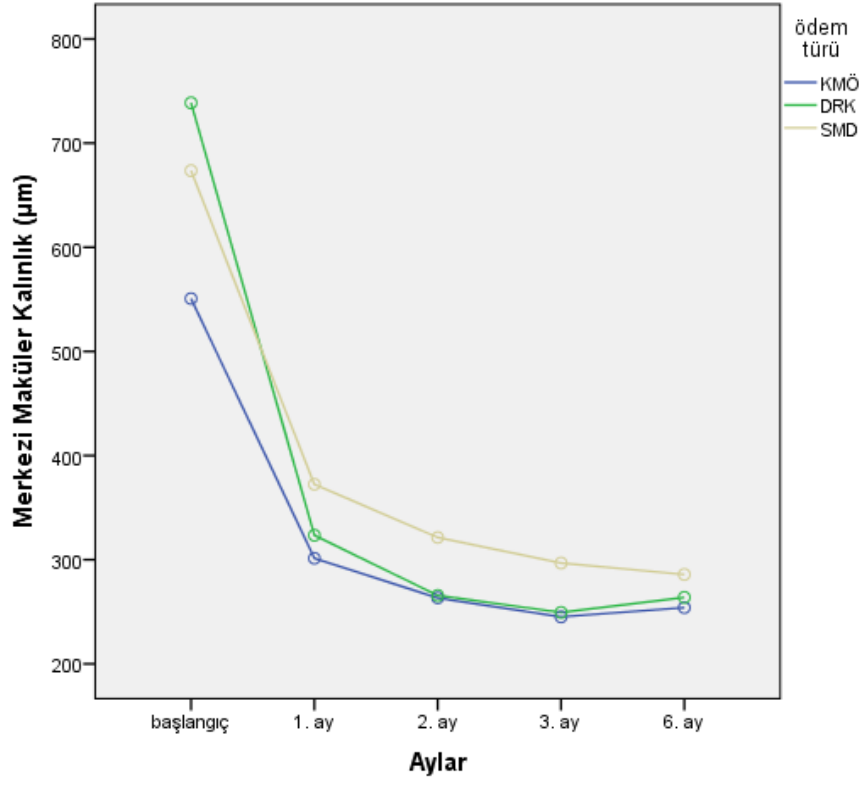


Şekil 4.11: İVA ve İVR gruplarında enjeksiyon sayısı oranları

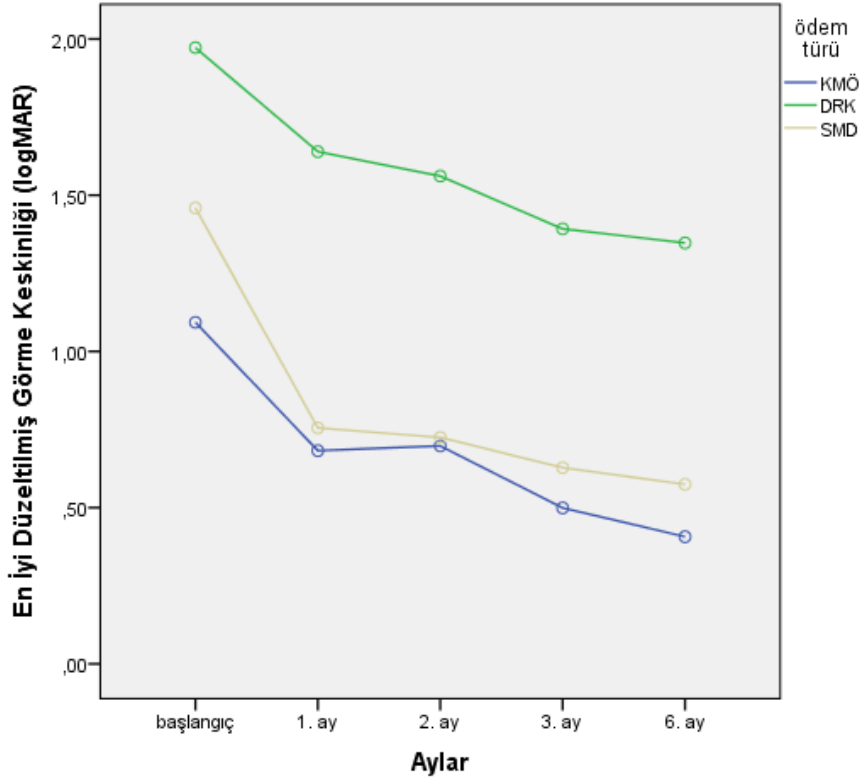
Gruplar arasında güvenilirlik açısından kıyaslama yapıldığında İVR grubunda yirmi üç fakik hastanın 2'sinde (%8,69), İVA grubunda yirmi üç fakik hastanın 3'ünde (%13,04) katarakt progresyonu izlendi. Gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,500$). Aynı zamanda İVR grubunda 3 hastada GİB'te yükselme izlenmiş; 1 hasta tek bir anti-glokomatöz ilaç ile, 1 hasta 2 adet anti-glokomatöz ilaç ile GİB kontrol

altına alınırken, bir hasta da GİB ilaç ile kontrol altına alınamamış ve hastaya trabekülektomi ameliyatı uygulanmıştır. İVA grubunda da 3 hastada GİB artışı izlenmiştir. Bu hastaların ikisinde iki anti-glokomatöz ilaç ile GİB kontrol altına alınabilmişken, bir hastada tek bir anti-glokomatöz ilaç yeterli olmuştur. İki grup arasında GİB artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,666$).

Hastalarda ödem türlerinin EİDGK ve MMK üzerine etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Tüm gruba bakıldığı zaman ödem türünün zamanla EİDGK ve MMK değişimi üzerine bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0,271$ ve $p=0,084$). Hastaların MMK değişimlerinin paralel olduğu gözlenmiştir. Bu durum şekil 4.12’de gösterilmiştir. Hastaların EİDGK değişimlerini ödem türü etkilemezken DRK grubunun başlangıç ve final EİDGK’larının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum şekil 4.13’de gösterilmiştir.

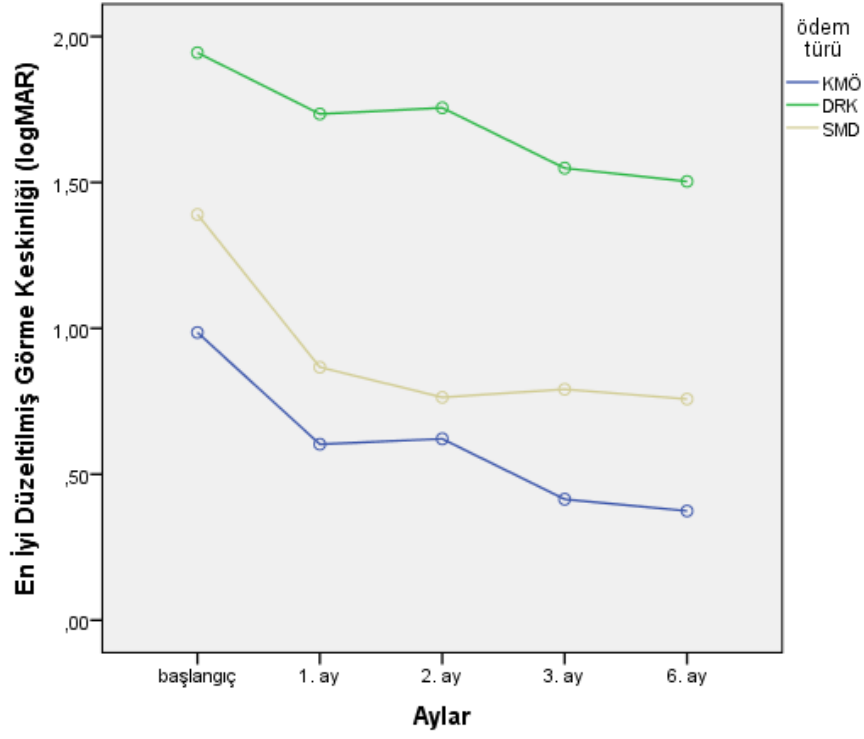


Şekil 4.12: Zamanla MMK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

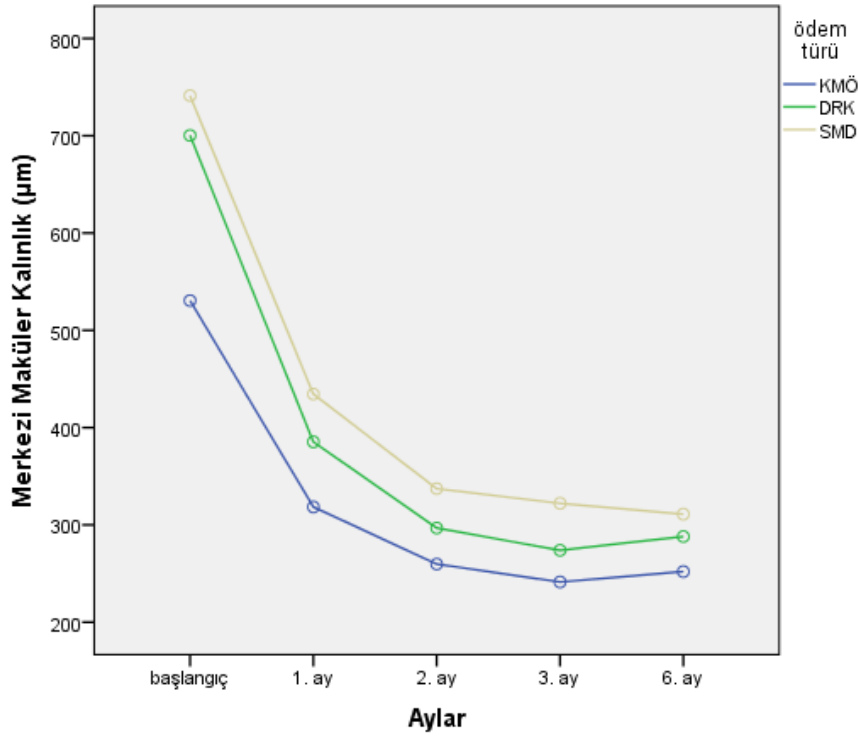


Şekil 4.13: Zamanla EİDGK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

Tedavide kullanılan intravitreal ilaca göre ödem grupları da ayrı ayrı değerlendirilmiştir. İVR grubunda zamanla EİDGK değişimi üzerine ödem türünün bir etkisi bulunmamaktadır ($p=0,303$). Ödem gruplarına göre EİDGK değişim grafiği İVR grubunda tüm grup grafiğine benzerdir. DRK grubunun görme düzeyleri İVR grubunda da düşük bulunmuştur. Bu durum şekil 4.14'te gösterilmiştir. Ödem gruplarının MMK değişimi üzerine etkisi İVR grubunda da bulunmamaktadır ($p=0,551$). Bu durum şekil 4.15'te gösterilmiştir.

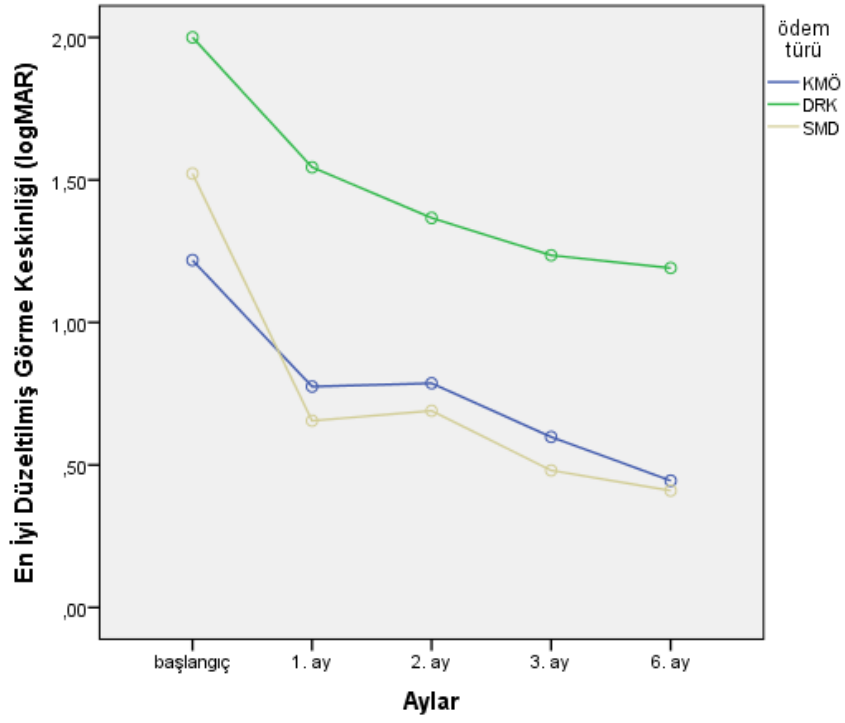


Şekil 4.14: İVR grubunda zamanla EİDGK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

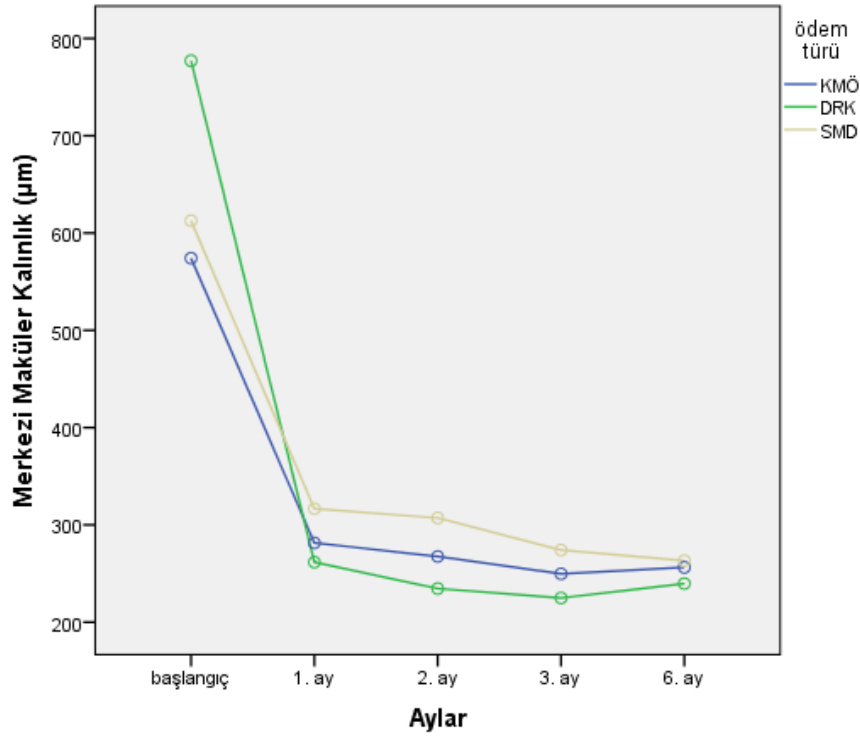


Şekil 4.15: İVR grubunda zamanla MMK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

İVA grubu değerlendirildiğinde ödem türünün EİDGK değişimi üzerine bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür ($p=0,549$). Yine İVA grubunda tüm gruba ve İVR grubuna benzer şekilde DRK'sı olan hastaların görme düzeylerinin düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum şekil 4.16'da gösterilmiştir. İVA grubunda ödem türünün MMK değişimi üzerine etkisi de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,090$). Bu durum şekil 4.17'de gösterilmiştir.

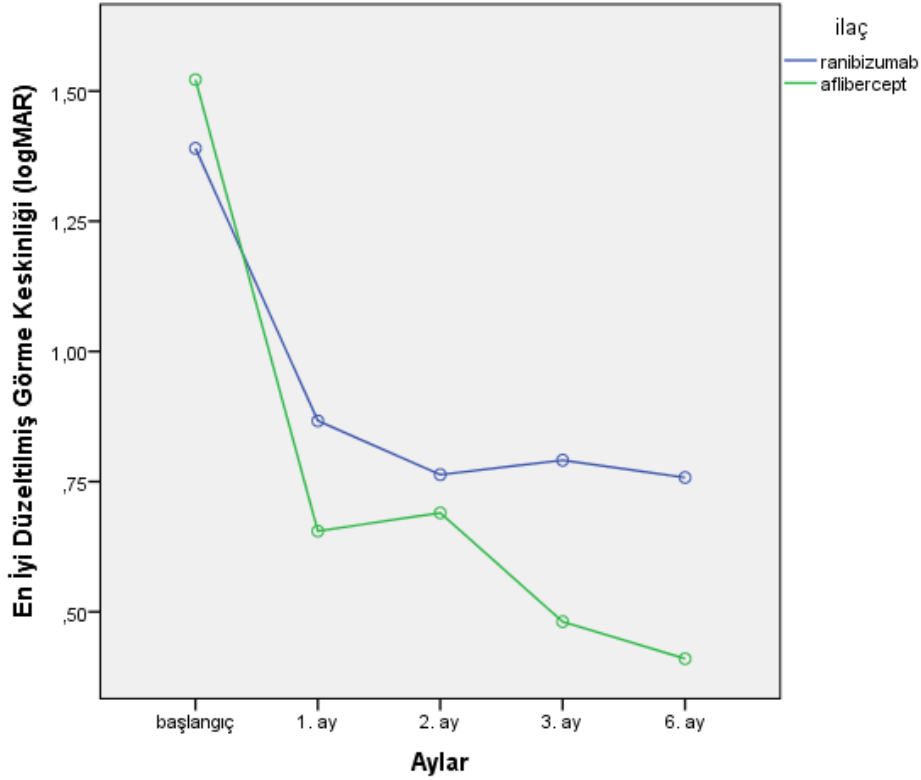


Şekil 4.16: İVA grubunda zamanla EİDGK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği



Şekil 4.17: İVA grubunda zamanla MMK değişiminin ödem türlerine göre dağılım grafiği

Seröz maküla dekolmanı olan hasta grubunda ilaçların etkisi kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,111$). Bu durum şekil 4.18’de gösterilmiştir.



Şekil 4.18: Seröz maküla dekolmanı (SMD) olan hastaların zamanla EİDGK değişiminin gruplara göre dağılım grafiği

Hastalarda iskemi olup olmasının ilaç tedavisine etki edip etmediği de araştırıldı. İVR enjeksiyonunun hem iskemik hem de iskemik olmayan hastalarda etkili olduğunu saptandı. Gruplar arasında EİDGK kazanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,575$). İVA enjeksiyonunun da hem iskemik hem de iskemik olmayan hastalarda etkili olduğu saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,308$).

Hastalarda final EİDGK üzerine prediktif faktörler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Final EİDGK üzerine hastaların başlangıç OKT'lerinde elipsoid zone

(EZ) bütünlüğünün korunması (beta katsayısı: 0,373, $p<0,001$), intakt bir ELM tabakasının varlığının bulunması (beta katsayısı:0,314, $p=0,011$) etkili bulunmuştur. Tüm parametreler backward yöntemiyle değerlendirildiğinde final EİDGK üzerine en önemli prediktif faktörler EZ bütünlüğü ve intakt ELM varlığıdır ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Prediktif değerlerin beta katsayıları ve p değerleri tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4: Final EİDGK üzerine etkili prediktif faktörler (pearson korelasyon analizi)

<i>Prediktif faktör</i>	<i>Beta katsayısı</i>	<i>P değeri</i>
<i>Yaş</i>	-0,23	0,793
<i>Cinsiyet</i>	-0,158	0,59
<i>Ödem türü</i>	0,195	0,292
<i>Başlangıç EİDGK</i>	0,24	0,850
<i>Başlangıç MMK</i>	0,131	0,175
<i>Enjeksiyon sayısı</i>	0,54	0,579
<i>İntakt ELM</i>	-0,314	0,011
<i>EZ bütünlüğü</i>	0,373	0,001
<i>Subretinal sıvı varlığı</i>	-0,253	0,176
<i>RVKT tipi</i>	0,61	0,480

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği MMK: Merkezi maküler kalınlık ELM: Eksternal limitan membran EZ: Elipsoid zone

Hastaların final MMK üzerine prediktif faktörler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Enjeksiyon sayısı (beta katsayısı: 0,506 $p<0,001$), başlangıç MMK (beta katsayısı: 0,256 $p=0,037$) final MMK üzerine etkili bulunmuştur. Backward yöntemiyle bu parametreler değerlendirildiğinde enjeksiyon sayısı en değerli prediktif değer olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Beta katsayıları ve p değerleri tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Final MMK üzerine etkili prediktif faktörler (pearson korelasyon analizi)

<i>Prediktif faktör</i>	<i>Beta katsayısı</i>	<i>P değeri</i>
<i>Yaş</i>	0,10	0,945
<i>Cinsiyet</i>	0,68	0,622
<i>Ödem türü</i>	-0,268	0,384
<i>Başlangıç EİDGK</i>	0,168	0,392
<i>Başlangıç MMK</i>	0,256	0,037
<i>Enjeksiyon sayısı</i>	0,506	<0,001
<i>Subretinal sıvı varlığı</i>	0,481	0,119
<i>RVKT tipi</i>	-0,48	0,742

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği MMK: Merkezi maküler kalınlık

5. TARTIŞMA

RVKT sistemik hastalığı olan 50 yaş üstü hastalarda sık görülmektedir. Bu sistemik hastalıklar arasında en sık görülenleri hipertansiyon, diyabetes mellitus ve aterosklerozdur (94,95). O'Mahaney ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, RVKT ve RVDT ile hipertansiyon varlığının arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (94). Bizim çalışmamızda hastaların 35'inde (%70) hipertansiyon, 11'inde (%22) diyabetes mellitus, 25'inde (%50) hiperlipidemi saptanmıştır.

RVT erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmektedir. RVT sıklıkla 50-70 yaşları arasında görülmektedir (96). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 64,34 yıl olarak bulunmuştur. Hastalarımızın 27'si (%54) kadın, 23'ü (%46) erkekti. 31 (%62) hastada sağ gözün, 19 (%38) hastada sol gözün etkilendiği izlendi. Çalışmamızda olgular yaş, cinsiyet ve tutulum tarafı açısından literatüre benzer saptandı.

Ranibizumab'ın RVKT'de kullanımıyla ilgili ilk çalışma CRUISE çalışmasıdır. Bu çok merkezli randomize bir çalışma olup ranibizumabın etkinliğinin ve yan etkilerinin araştırıldığı bir faz 3 çalışmadır. Bu çalışmada 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve sham enjeksiyon kıyaslanmıştır. 6. ayda gruplar kıyaslandığında 0,3 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta ortalama 12,7 harf kazanımı, 0,5 ranibizumab yapılan grupta ortalama 14,9 harf kazanımı, sham enjeksiyon yapılan grupta ortalama 0,8 harf kazanımı olduğu saptanmıştır. Ranibizumab tedavisi alan grupların sham enjeksiyona göre üstün olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların MMK kazanımlarına bakıldığında ranibizumab tedavisi alan gruplarda ilk enjeksiyon sonrası yedinci günde hızlı ve birinci ayda hızlı bir MMK kazanımı görülmüşken, sham enjeksiyon grubunda bu durum görülmemiştir (76). Bizim hasta grubumuzda da ranibizumab enjeksiyonunun EİDGK kazanımı üzerine etkili olduğu saptandı. Hastalarımızda ranibizumab enjeksiyonu sonrası altıncı ayda ortalama 0,56 logMAR harf kazanımı olduğu saptandı. İlk enjeksiyon sonrası

hastalarımızda birinci ay kontrolünde ortalama 283 µm MMK'da azalma olduğunu, bu azalmanın ilk ay sonunda hızla geliştiğini ve altıncı aya kadar ek enjeksiyonlarla korunduğu saptandı. Hem EİDGK kazanımı hem de MMK'da birinci aydaki hızlı azalma CRUISE çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. MMK'daki bu hızlı azalma olayın patolojisindeki ana sebebin VEBF salınımı olduğunu desteklemektedir. CRUISE çalışmasının devamı niteliğindeki HORIZON çalışmasında 12 aylık sonuçlar yayınlanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre azalmış takip süresi ve azalmış ranibizumab enjeksiyonunun sonucu olarak hastaların görmelerinde azalma saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızın uzun dönem sonuçları olmadığından bu durumu karşılaştıramıyoruz. Güvenlik ve yan etki açısından incelediğimizde CRUISE çalışmasında görülen iritis, vitritis, vitreus hemorajisi gibi yan etkiler bizim çalışmamızda gözlenmemiştir. CRUISE çalışmasına benzer şekilde iki hastamızda katarakt progresyonu izlenmiştir. 3 hastamızda GİB'te yükselme izlenmiş olup, bu hastaların biri tek anti-glokomatöz ilaç ile, biri iki anti-glokomatöz ilaç ile göz içi basınçları kontrol altına alınmıştır. Diğer hastada ise basınç artışı ilaçlarla kontrol altına alınamamış ve trabekülektomi uygulanmıştır. Hastaların hiçbirinde sistemik yan etki görülmemiştir. CRUISE çalışmasının eksik yönlerinden bir tanesi iskemik hastaların çalışmaya dahil edilmemesiydi. Biz çalışmamızda iskemik hastaları da dahil ettik ve onları da değerlendirdik. İskemik grupta da ranibizumabın iskemik olmayan grup gibi etkili olduğunu saptadık.

Ranibizumabın RKVT'deki etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışma ROCC çalışmasıdır (randomized study comparing ranibizumab to sham in patients with macular edema secondary to central Retinal vein Occlusion [CRVO]). Bu çalışma çok merkezli, randomize, prospektif ve plesobo kontrol çalışmasıdır. ROCC çalışmasında RVKT'ye bağlı MÖ'i bulunan 32 hastanın gözleri çalışılmıştır. Hastalar ardışık 3 aylık yükleme dozu sonrası ihtiyacına göre tekrar ranibizumab enjeksiyonu ile takip edilmişlerdir. Sonuçlar sham enjeksiyonu ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmada ranibizumab grubunu altı ayın sonunda ortalama 12 harf kazanımı sağlanmışken, sham grubunda altıncı ayda ortalama 1 harf kaybı izlenmiştir (97). Ranibizumab sham grubuna göre başarılı bulunmuştur. Bizim çalışmamız da ROCC çalışmasıyla benzerlik göstermektedir.

CRUISE ve ROCC çalışmalarında hastaların ranibizumab enjeksiyon sonuçlarıyla sham enjeksiyon sonuçları karşılaştırılmıştır. Sham enjeksiyonuyla kıyaslanmayan bir diğer çok merkezli randomize çalışma olan CRYSTAL çalışmasında hastalara üç doz aylık yükleme dozu sonrası takiplerde gerektiğinde enjeksiyon yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların on iki aylık takibinde ortalama 12,3 harf kazanımı sağladığı gösterilmiştir (98). VEBF retinal vasküler hastalıklara bağlı MÖ ve NV’de anahtar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda hipoksinin VEBF düzeylerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (99). Retinal vasküler hastalıklarda yapılan bir çalışmada, en yüksek VEBF seviyeleri iskemik tip RVKT hastalarında görülmüştür (100). İskemik olmayan tip RVKT hastalarında da yüksek miktarda VEBF artışı görülmüştür. Bunun sebebi iskemik olmayan tip hastalarda da değişken miktarda iskemik komponent bulunmasıdır (101). Bu düşünceyle iskemik tip RVKT hastalarının anti-VEBF tedaviye daha iyi yanıt verecekleri düşünülse de literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçlar görülmektedir. Funk ve ark. yaptıkları çalışmada iskemik olmayan tip RVKT hastalarında 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu sonrası tüm VEBF miktarının bloke edildiğini göstermişlerdir (102). Ancak bu durum terkarlayan enjeksiyonlarda aynı şekilde devam etmemiştir. Diğer bir çalışmada Pringer ve ark. hem iskemik tip hem de iskemik olmayan tip RVKT hastalarında intravitreal bevacizumab tedavisi sonrası altıncı ayda anlamlı görme kazanımı bildirmişlerdir (103). Ranibizumab ile yapılan çalışmalar arasından CYRSTAL çalışmasını CRUISE ve ROCC çalışmalarından ayıran önemli bir özelliği ise hem iskemik tip hem de iskemik olmayan tip RVKT hastalarında ranibizumabın etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada ranibizumabın etkinliğinin hem iskemik, hem de iskemik olmayan tip RVKT hastalarında eşit olduğu gösterilmiştir. Bu yönüyle CRYSTAL çalışması bizim çalışmamızı desteklemektedir. Biz de ranibizumabın hem iskemik hem de iskemik olmayan grupta eşit şekilde etkili olduğunu saptadık.

Brynskov ve ark. yaptıkları gerçek yaşam çalışmasında RVDT ve RVKT hastalarına ranibizumab enjeksiyonu yapmışlardır. RVKT dalında hastaların beşinci ay sonunda ortalama 5,7 harf kazanımları olmasında rağmen bu kazanım on ikinci ayda

ortalama 1,8 harf olarak saptanmıştır (104). Gerçek yaşam verilerindeki beşinci ay kazanımları bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzer saptanmıştır.

Diğer bir gerçek yaşam çalışmasında Vaz-Pereira ranibizumab ile bevacizumabın etkinliğini araştırmışlardır. Bu araştırmanın ranibizumab kolunda altıncı ve on ikinci aylarda görme kazanımının sağlandığı ve bu kazanımın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (105).

Japon hastalarda yapılan ve kısa dönem sonuçlarının yayınlandığı diğer bir çalışmada üçüncü ay sonunda hastaların ortalama 15 harftan daha fazla kazanım sağladıkları bildirilmiştir. Bu hastalarda MMK'da ortalama 442 µm azalma sağlamıştır. MMK'daki bu azalma 8. günde sağlanmış ve üç ay boyunca korunmuştur (106). Bu çalışma MMK'daki erken azalma yönünden bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Afliberceptin RVKT hastalarında kullanımıyla ilgili faz çalışmaları COPENICUS ve GALILEO çalışmalarıdır. Çok merkezli, randomize ve prospektif bir çalışma olan COPENICUS çalışmasında 189 hastanın gözü çalışılmıştır. 115 hastaya 2 mg intravitreal aflibercept enjeksiyonu, 84 hastaya sham enjeksiyonu yapılmıştır. Aflibercept grubunda hastalara ilk altı ay boyunca aylık enjeksiyon yapılmıştır. Aflibercept grubunda hastaların %56,1'i 15 veya daha fazla harf kazanmışken, sham grubunda bu oran %12,3'te kalmıştır. Hastalardaki bu harf kazanımı ilk enjeksiyon sonrasında kazanılmıştır. Aynı şekilde anatomik başarı açısından hastalar ilk enjeksiyon sonrası MMK'da yaklaşık 400 µm azalma sağlamışlar ve bu azalma 24 hafta boyunca korunmuştur (107). GALILEO çalışmasında ise 177 hasta randomize edilmiş ve yine 2 mg aflibercept alan gruba sham enjeksiyonu yapılan grup karşılaştırılmıştır. İntravitreal aflibercept alan gruba her 4 haftada bir 24 hafta boyunca enjeksiyon yapılmıştır. GALILEO çalışmasında intravitreal aflibercept enjeksiyonu alan grup ortalama 18 harf kazanımı sağlamışken, sham enjeksiyonu grubu ortalama 3,3 harf kazanımı olmuştur. İntravitreal aflibercept grubunda ilk enjeksiyon sonrası hastalarda yaklaşık 12 harflik bir kazanım olmuştur (108). GALILEO ve COPENICUS çalışmaları gibi bizim hastalarımız da altıncı ayın sonunda ortalama 0,93 logMAR görme kazanımı ve ortalama

409 µm MMK azalımı sağlamıştır. Aynı çalışmalara benzer şekilde ilk enjeksiyon sonrası hastalarımızda hızlı bir görme kazanımı ve MMK'da azalım sağlanmıştır. Hastalarımız ilk enjeksiyon sonrası ortalama 0,62 logMAR görme kazanımı ve 374 µm MMK'da azalma izlenmiştir. RVKT hastalarında yüksek miktarda VEBF salınımı olduğunu düşünürsek ilk enjeksiyona her iki grupta da hızlı yanıt alınımının olağan olduğunu söyleyebiliriz. Yalnız bu iki çalışmada altı yükleme dozu intravitreal aflibercept yapılmışken, bizim çalışmamızda üç yükleme dozu İVA yapılmıştır. Bu iki çalışmanın altı aylık sonuçlarında hastalar altı enjeksiyon almışken, bizim çalışmamızdaki ortalama İVA sayısı $3,88 \pm 0,83$ olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızın bu yönden diğer çalışmalardan farklı olduğunu görmekteyiz. Nitekim CRUISE, COPERNICUS ve GALILEO gibi endikasyon çalışmalarında hastalara hep 4 haftada bir olmak üzere altı ay boyunca yükleme dozu yapılmıştır. Literatürde giderek artan güncel yaşam çalışmaları ise bu durumun tartışmalı olabileceğini göstermektedir. Osaka ve ark. yaptıkları çalışmada, anti-VEBF tedavisi alan hastaların bir yükleme dozu alıp sonrasında PRN rejimiyle takip edilen hastalarla, aylık üç yükleme dozu sonrasında PRN rejimiyle takip edilen hastaların verilerini kıyaslamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda hem görme kazanımı hem de anatomik başarı açısından on ikinci ayda grupların arasında fark olmadığını gösterilmiştir (109). Biz de çalışmamızda güncel yaşam verilerini göz önüne alarak üç yükleme dozu sonrası PRN rejimiyle takip edilmiş hastaları çalıştık. Hastalarımızın daha az enjeksiyon sayısı ile benzer başarı göstermesi çalışmamızın CRUISE, COPERNICUS ve GALILEO çalışmalarına olan üstünlüğü olarak gösterilebilir.

COPERNICUS ve GALILEO çalışmalarının alt grup analizinde afliberceptin iskemik tip ve iskemik olmayan tip RVKT'de etkili olduğu gösterilmiştir. Nitekim bizim çalışmamızda da aynı bu iki çalışma gibi aflibercept hem iskemik tip hem de iskemik olmayan tip RVKT'de etkili bulunmuştur.

Aflibercept'in RVKT'ye bağlı MÖ tedavisinde bevacizumab ile kıyaslandığı bir çalışmada, İVA kolunda 180 hastanın gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalara her 4 haftada bir İVA enjeksiyonu yapılmış ve altı aylık sonuçları kontrol edilmiştir. Bu

çalışmada hastaların altıncı ay sonunda 15 harf kazanımı sağladıkları bildirilmiştir. Bu çalışmada afliberceptin bevacizumaba bir üstünlüğü bulunamamıştır (110).

Güncel literatürde naive RVKT hastalarında aflibercept ve ranibizumab tedavilerini kıyaslayan sadece birkaç adet çalışma bulunmaktadır. Chatziralli I. ve ark. yaptıkları çalışmada 62 naive RVKT hastasının gözleri araştırılmıştır ve 18 aylık sonuçları kıyaslanmıştır. Hastalar üç yükleme dozu sonrası PRN rejimiyle takip edilmişlerdir. Hastaların demografik özellikleri bakıldığında hipertansiyon İVR grubunda %70,6 İVA grubunda %75, hiperlipidemi İVR grubunda %58,8 İVA grubunda %60,7, diyabetes mellitus İVR grubunda %14,7 İVA grubunda %14,3 olarak bulunmuştur. Bu oranlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada altıncı ay sonucunda İVR grubunun ortalama EİDGK değeri $66,2 \pm 7,2$ harf iken, İVA grubunun $61,3 \pm 7,3$ harf bulunmuştur. İVR grubu daha iyi EİDGK ortalamasına sahip görülmektedir. Hastaların takiplerinde on ikinci ve on sekizinci ayda iki grup harf kazanımı ve MMK azalması açısından benzer bulunmuştur (111). Biz bu çalışmanın aksine altıncı ay sonucunda iki grup arasında görme kazanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ama aflibercept grubunun nispeten daha iyi bir görmeye sahip olduğunu saptadık ($p=0,057$). Anatomik başarı açısından iki grup arasında fark bulamadık. Yalnız bu çalışmadan farklı olarak ilk enjeksiyon sonrası İVA grubundaki MMK azalımı İVR grubundan daha iyi bulunmuştur. Hastaların başlangıç MMK'larının benzer olduğunu düşünürsek afliberceptin anatomik başarıyı daha hızlı yakaladığını söylebiliriz. Yapılan bir çalışmada ranibizumabın yarılanma ömrü tavşan ya da maymun gözünde 3 gün, afliberceptin yarılanma ömrü tavşan gözünde 4,58 gün bulunmuştur (112-114). Aflibercept grubundaki MMK azalımının daha hızlı olması yarılanma ömrünün daha uzun olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Chatziralli ve ark. çalışmalarında hastaları ödem türüne göre diffüz retina kalınlaşma ve kistoid maküler ödem olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Bu çalışmada KMÖ'lü hastaların DRK'lı hastalardan daha kötü görmeye sahip olduklarını saptamışlardır. Biz çalışmamızda DRK'lı hastaların başlangıç ve final EİDGK açısından daha kötü olduklarını saptadık. Bunun sebebini ise çalışmamızda DRK grubu hastalarında daha fazla elipsoid zone kaybı bulunmasına bağlıyoruz. Çalışmamızın

retrospektif olması ve bundan dolayı randomize edilememesinin eksik yönümüz olduğunu belirtmek istiyoruz. Bizim çalışmamızın Chatziralli ve ark.'ından asıl önemli farkı ise biz hastalarımızı ödem türüne göre üç gruba ayırdık; diffüz retinal kalınlaşma, kistoid maküler ödem ve seröz maküla dekolmanı. Üç grubu tek tek araştırdığımızda afliberceptin seröz maküla dekolmanı bulunan hastalarda nispeten daha etkili olduğunu saptadık. Daha önce diyabetik maküla ödeminde yapılan bir çalışmada Seo ve ark. ranibizumabın KMÖ'lü ve DRK'li hastalarda SMD'li hastalara oranla daha iyi sonuçlar verdiğini göstermişlerdir (115). Aynı çalışmada SMD'li hastaların daha fazla İVR enjeksiyonu gerektirdiği söylenmiştir. Kaiho ve ark. ise diyabetik maküla ödeminde yaptıkları çalışmada afliberceptin SMD olan grupta SMD olmayan gruba göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (116). Bu çalışmada SMD olan hastaların SMD olmayanlara göre daha az İVA enjeksiyonu oldukları saptanmıştır. Diğer bir çalışmada Shimizu ve ark. diyabetik maküla ödeminde İVR ve İVA kıyaslaması yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada SMD'li grupta her iki ilaç görme kazanımı açısından etkili olmasına rağmen İVA'nın etkisi altı ay sonrasında devam etmekteyken İVR'nin görme kazanımı üzerine etkisi devam etmemiştir (117). Tüm bu çalışmalar bizim bulgularımızı desteklese de bu etkiyi RVKT hastalarında araştırmak için daha fazla hasta sayılı, randomize, prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Diğer bir İVA-İVR başabaş kıyaslamasında Saishin ve ark. 21 hastanın gözünü araştırmışlardır. Bu çalışmada hastalara iki ayda bir İVR veya İVA tedavisi uygulanmıştır. Yaptıkları çalışmada altı ay sonunda görme kazanımı ve anatomik başarı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat İVR grubunda MMK dalgalanmaları izlenirken İVA grubunda bu dalgalanmalar izlenmemiştir. Bu çalışmada ilk enjeksiyondan iki ay sonra hastaların ön kamaralarından hüümör aköz alınarak VEBF düzeylerine bakılmıştır. Her iki grupta da VEBF düzeylerinde azalma sağlanmış olsada aflibercept alan 11 gözün 8'inde VEBF düzeyleri saptanamayacak seviyelere inmiştir. Ranibizumab alan hastalar da ise azalma sağlansa da VEBF saptanmıştır. Yazarlar İVR grubundaki MMK dalgalanmalarını buna bağlamışlardır. Afliberceptin yarılanma ömrü daha uzun olduğundan ve VEBF affinitesi daha iyi olduğundan iki ay boyunca VEBF'i

yeterli seviyede baskıların ranibizumab yeterli seviyede baskılayamamıştır (118). Bizim çalışmamızdaki ilk enjeksiyon sonrası İVA alan grupta anatomik başarının İVR alan gruba göre daha hızlı ve etkili olmasını açıklamaktadır.

Chatziralli ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada iskemik tip RVKT hastalarına ranibizumab ve aflibercept uygulayıp bu ilaçların iskemik tip RVKT’de etkili olup olmadıklarını araştırmışlardır. Bu çalışmada 24 ay sonundan anti-VEBF’lerin iskemik tip RVKT hastalarında da etkili oldukları gösterilmiştir (119). Biz de çalışmamızda uzun dönem olmasa da altıncı ayın sonunda her iki ilacın da iskemik tip RVKT hastalarında etkili olduklarını ve birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını saptadık. Her iki ilacın da VEBF inhibisyonu yaptıkları göz önünde bulundurulduğunda iskemik tip RVKT’de etkili olmaları anlaşılabilir.

Çalışmamızda iki grup arasında ortalama enjeksiyon sayısı açısından fark olmamasına rağmen İVR grubunda hastaların %46’sı beş ve üzeri enjeksiyon gerektirmişken, İVA grubunda bu oran %20 olarak saptanmıştır. Bu durumun afliberceptin yarılanma ömrünün daha uzun olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Son zamanlarda OKT bulgularının görme kazanımı üzerine etkisinin olup olmadığı sıkça tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda elipsoid zone’un fotoreseptör tabakası için önemli bir gösterge olduğu gösterilmiştir (120). Çeşitli hastalıklarda EZ’un görme üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (121-126). Wolf-Schnurbusch ve ark. yaptıkları çalışmada RVKT hastalarında EZ bütünlüğünün ve intakt bir ELM varlığının önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (127). Biz de çalışmamızda final EİDGK üzerine etkili en önemli prediktif faktör olarak EZ bütünlüğü ve intakt bir ELM olmasını bulduk. Daha önce RVKT ile yapılan çalışmalarda yaşın ve başlangıç EİDGK değerinin görme kazanımı açısından önemli bir prediktif değer olduğu bildirilmiştir (128,129). Januschowski ve ark. ise yaptıkları çalışmada yaşın bir prediktif faktör olmadığını bildirmişlerdir (130). Biz çalışmamızda yaşın ve başlangıç EİDGK’nın final EİDGK üzerine etkili olmadığını saptadık. Bunun bizim hasta grubumuzun sayısının azlığından

kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ach ve ark. yaptıkları çalışmada başlangıç MMK değerinin final EİDGK üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir (131). Wolf-Schnurrbusch ve ark. ise başlangıç MMK'nın final EİDGK ile herhangi bir korelasyonu olmadığını ve bunun fotoreseptör tabakasının bütünlüğünden kaynaklı olduğunu, maküler ödem gerilese bile fotoreseptör tabakası bozuk olanların görme kazanımını sağlamamasıyla açıklanabileceğini bildirmişlerdir (127). Biz de Wolf-Schnurrbusch ve ark. gibi başlangıç MMK'nın final EİDGK üzerine etkili olmadığı kanaatindeyiz. Fotoreseptör tabakası bütünlüğünün yani EZ bütünlüğü ve intakt ELM varlığının en önemli prediktif faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Scott ve ark. SCORE2 çalışmasının alt gruplarından bildirdikleri verilerde MMK kazanımı açısından başlangıç MMK'nın önemli bir faktör olduğu yer almaktadır (132). Anti-VEBF ilaçların maküler ödemi azaltmada etkili oldukları düşünüldüğünde başlangıçta fazla MMK'sı olanların MMK azalmalarının fazla olması doğal olacaktır. Aynı şekilde Ach T. ve ark. da başlangıç MMK'nın MMK kazanımı açısından önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir (131). Aynı şekilde diyabetik maküler ödemde yapılan bir çalışmada hastaların başlangıç MMK'larının yüksek olması daha fazla kazanım sağlayacağına işaret olarak bildirilmiştir (133). Bu durum literatürde “ceiling effect (tavan etkisi)” olarak açıklanmaktadır. Yani hastanın gelişebileceği alan ne kadar fazlaysa bununla doğrusal olarak kazanımı da artmaktadır. Biz de yaptığımız korelasyon analizinde MMK kazanımı üzerine başlangıç MMK'nın ve enjeksiyon sayısının etkili olduğunu saptadık. MÖ'nün azalmasında yapılan anti-VEBF ilaçlar etkili olduğundan enjeksiyon sayısı ile ödemdeki azalma miktarının korele olması normal bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

Oküler komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde İVR grubunda iki hastada İVA grubunda üç hastada katarakt progresyonu izlendi. Gruplar arasında bu açıdan bir fark yoktu. GİB artışı açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da 3 hastada GİB artışı izlendi. Sadece İVR grubundaki bir hastada GİB artışı ilaçlarla kontrol altına alınamamış ve cerrahi müdahale gerekmiştir. Çalışma hastalarımızda vitreus içine hemoraji, retina

dekolmanı veya endoftalmi gibi oküler komplikasyonlar görülmemiştir. Hastaların hiçbirinde sistemik bir komplikasyon izlenmemiştir.

Çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklı randomizasyon sağlanamaması çalışmamızın eksik yanıdır. Fakat hastaların yaş, başlangıç MMK ve EİDGK değerleri, cinciyet açısından benzer olması, tedavilerin ve takiplerin hep aynı kişiler tarafından yapılmasıyla bu eksiğin tamamladığını düşünüyoruz.



6. SONUÇLAR

Retinal ven kök tıkanıklığına bağlı maküler ödemin tedavisinde intravitreal ranibizumab ve intravitreal aflibercept enjeksiyonları sonrası hastaların görme keskinliklerinde ve OKT ile ölçülen maküla kalınlıklarında önemli kazanımlar izlendi.

- 1.) Ranibizumab grubunda hastaların maküla kalınlıklarında enjeksiyon sonrası takip süresince (1. 2. 3. ve 6. aylarda) istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma izlendi ($p<0,001$).
- 2.) Aflibercept grubunda hastaların maküla kalınlıklarında takip süresince istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma izlendi ($p<0,001$).
- 3.) Hastaların maküla kalınlığındaki azalmaları kıyaslandığında aflibercept grubunun ilk enjeksiyon sonrası daha etkili azalma sağladığı görüldü ($p=0,016$). Altı aylık takip süresinde iki grup arasında maküla kalınlığındaki azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,312$).
- 4.) Ranibizumab grubunda görme kazanımı açısından altı aylık süreçte istatistiksel olarak anlamlı bir ilerleme sağlanmıştır ($p<0,001$).
- 5.) Aflibercept grubunda görme kazanımı açısından altı aylık süreçte istatistiksel olarak anlamlı bir ilerleme sağlanmıştır ($p<0,001$).
- 6.) İki grup görme kazanımı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen aflibercept grubunun nispeten daha iyi görmelere sahip olduğu saptanmıştır ($p=0,057$).
- 7.) Ranibizumab grubunda iki hastada aflibercept grubunda üç hastada katarakt progresyonu izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,500$).
- 8.) Göz içi basıç artışı açısından her iki grupta da üçer hastada basıncı artışı izlenmiştir ($p=0,666$). Sadece ranibizumab alan bir hastada göz içi basıncı artışı ilaçlarla kontrol altına alınamamış ve cerrahi müdahale gerekmiştir.

Diğer hastalardaki göz içi basınç yüksekliği anti-glokomatöz ilaçlara kontrol altına alınmıştır.

- 9.) Ranibizumab alan grupta görme kazanımı ve anatomik başarı açısından ödem türleri arasında fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,303$ ve $p=0,549$)
- 10.) Aflibercept alan grupta görme kazanımı ve anatomik başarı açısından ödem türleri arasında fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,549$ ve $p=0,090$).
- 11.) Seröz maküla dekolmanı olan hastalarda aflibercept nispeten daha etkili bulunmuştur ($p=0,111$)
- 12.) Her iki ilaç da hem iskemik tip RVKT’de hemde iskemik olmayan tip RVKT’de etkili bulunmuştur.
- 13.) Hastaların final görme düzeyleri üzerine prediktif faktörler incelendiğinde elipsoid zone bütünlüğü ve intakt bir eksternal limitan membran varlığı en değerli prediktif faktörler olarak saptanmıştır (sırasıyla beta katsayısı= $0,373$ $p<0,001$ ve beta katsayısı= $0,314$ $p=0,011$).
- 14.) Hastaların anatomik başarı açısından prediktif faktörler incelendiğinde enjeksiyon sayısı ve başlangıç maküla kalınlığı düzeyleri en değerli prediktif faktörler olarak saptanmıştır (sırasıyla beta katsayısı= $0,506$ $p<0,001$ ve beta katsayısı= $0,256$ $p=0,037$)

RVKT’ye bağlı maküler ödemin tedavisinde intravitreal ranibizumab ve aflibercept tedavilerietkilidir.

7.KAYNAKLAR

- 1.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.
2. Lahey JM, Kearney JJ, Tunc M. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. Curr Opin Pulm Med 2003;9(5):385-92.
3. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology,117:313 – 319, 2010.
- 4.Jaulim A, Ahmed B, Chatziralli IP. Branch Retinal Vein Occlusion: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, Clinical Features, Diagnosis, And Complications. An Update Of The Literature. Retina 2013;33(5):901-10.
5. Son BK, Kwak HW, Kim ES, Yu SY. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion.Korean J Ophthalmol2017 Jun;31(3):209-216.
6. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A (2008) Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. Intern Med J 38:904–910.
7. Deobhakta A, Chang LK (2013) Inflammation in retinal vein occlusion. Int J Inflam 2013:438412.
8. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S (2009) Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. Ophthalmology 116:87–93.
9. Noma H, Mimura T, Masahara H, Shimada K (2014) Pentraxin 3and other inflammatory factors in central retinal vein occlusion andmacular edema. Retina 34:352–359.
10. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. (2002) Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. Arch Ophthalmol 120:1644–1650.
11. Jung SH, Kim KA, Sohn SW, Yang SJ (2014) Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 55:2290–2296.

12. Moore K, Persaud T. The Developing Human., Philadelphia, USA: W.B. Saunders: 1993; 423-29.
13. Spalton J, Hitchings A, Hunter AP. Atlas of Clinical Ophthalmology. Third Edition. Mosby: 2004; 398-408.
14. Kanski J.J.: Clinical Ophthalmology, İn Retinal Vascular Disease, ed by Kanski J.J., Sixth Edition. 2007; 606
15. Wilkinson C.P, Rice T.A: Michels Retinal Detachment 2nd edition.Mosby: 1997; 1-28.
16. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 1989
17. Schubert HD. Nöral retinanın yapısı ve fonksiyonu. Editör: Yetik H, Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 771–774.
18. SS Hayreh. Physiological anatomy of the retinal vasculature. In Besharse JC, Bok D: The retina and its disorders. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA 2011:653-60.
19. Remington LA. Clinical anatomy and physiology of the visual system, third edition. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA 2012:202-17.
20. Snell RS, Lemp AL. Clinical anatomy of the eye, second edition. Blackwell Science, Inc. MA, USA 1998:277-93.
21. Hayreh SS. The cilio-retinal arteries. Br J Ophthalmol 1963;47:71-89.
22. Hayreh SS, Fraterrigo L, Jonas J. Central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery occlusion. Retina 2008;28:581-94.
23. Archer DB, Gardiner TA, Stitt AW. Functional anatomy, fine structure and basic pathology of the retinal vasculature. In Joussen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ: Retinal vascular disease. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007:3-23.
24. Harris A, Bingaman D, Ciulla TA, et al. Retinal and choroidal blood flow in health and disease. In Ryan: Retina, the fourth edition. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA, 2006;1:83-102
25. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1990;15;109:298-302.
26. Pınar Aydın, Yonca A Akova Temel Göz Hastalıkları Bölüm 2. Baskı,Güneş Tıp Kitapevleri, 2011;559.

27. Bone R, Landrum J, Dixon Z, Chen Y, Llerena CB. Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. *Exp Eye Res.* 2000;71:239–45.
28. Augustin A, Loewenstein A. General Pathophysiology. In: Coscas G, eds. *Macular Edema: A Practical Approach*. Basel: Karger; 2010. p.10-2. 97
29. Pe'er J, Shweiki D, Itin A, Hemo I, Gnessin H, Keshet E. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest* 1995;72:638-45.
30. Rehak M, Hollborn M, Iandiev I, Pannicke T, Karl A, Wurm A, et al. Retinal gene expression and Müller cell responses after branch retinal vein occlusion in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2359-67
31. Akbatur HH. Maküla Ödemi Sınıflama. *Ret-Vit* 2000;8:4-6.
32. McIntosh R, Rogers S, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 117:1113- 1123, 2010.
33. Chopdar A. Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol., Jan*;102(1):85-87, 1984.
34. Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 115: 486 –491, 1997.
35. The Central Vein Occlusion Study Group A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: The Central Retinal Vein Occlusion Study Group N Report. *Ophthalmology*, 102:1434 – 1444, 1995.
36. Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol* 1993;21:213-17.
37. 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;105:765-71.
38. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313–19.

39. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. Arch Ophthalmol. 1996;114:545-54.
40. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol. 2001;131:61Y77.
41. Xu L, Jonas JB, Cui TT, You QS, Wang YX, Yang H, et al. The Beijing Eye Public Health Care Project. Ophthalmology. 2012;119:1167Y1174.
42. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch Retinal Vein Occlusion Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, Clinical Features, Diagnosis, and Complications. An Update of the Literature. Retina 2013;33:901–10.
43. Brodsky MC. Congenital optic disc anomalies. In: Yanoff M, Duker JS, eds. Yanoff & Duker Ophthalmology. Saint Louis: Mosby Company; 1998.p.1255-8.
44. Birchall CH, Harris GS, Drance SM, Begg IS. Visual field changes in branch retinal ‘vein’ occlusion. Arch Ophthalmol 1976;94:747-54.
45. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from nonischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1990;228:201-17.
46. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and hemorrhage in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol. 1986;104:34–41.
47. Bayraktar MZ. Santral retinal ven oklüzyonu. T Klin Oftalmoloji 1993;2:51-6.
48. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol., 104: 34-41, 1986.
49. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia, 2000; 2:9-25.

50. Brezinski ME, Tearny GJ, Bouma BE, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation*. 1996; 93: 1206-1213.
51. Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 487– 94.
52. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Kolder HE. Electroretinography in central retinal vein occlusion. Correlation of electro-retinographic changes with pupillary abnormalities. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 227:549 –561, 1989.
53. RCOPHTH, 07/2015. Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines. <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-RVO-Guidelines-July-2015.pdf>.
54. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol.*, 15; 98(3):271 – 282, 1984.
55. Hayreh SS, Rocas P, Pothajsky 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.
56. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005;19:65-71.
57. Sze PY, Iqbal Z. Glucocorticoid action on depolarization dependent calcium influx in brain synaptosomes. *Neuroendocrinology* 1994;59:457-65.
58. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA. Resolution of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide treatment of patients with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:856-60. 103
59. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-27.
60. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:247-48.

61. Degenring RF, Komppeter B, Keissig I, Jonas JB. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica Scand* 2003; 81:399-401.
62. Lattanzio R, Gimeno AT, Parodi MB, Bandello F. Retinal Vein Occlusion: Current Treatment. *Ophthalmologica* 2011;225:135-43.
63. 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.
64. 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.
65. Haller JA, Bandello F, Belfort R, 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
66. Li X, Wang N, Liang X, Xu G, Li XY, Jiao J, et al. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in Chinese patients: randomized, sham-controlled, multicenter study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Jan;256(1):59-69.
67. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation*. 1996;93:1493-95.
68. Senger D, Galli S, Dvorak A, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983–85.
69. Bhisitkul R: Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1542-47
70. Bennet MD. Pegaptanib for the treatment of ischemic retinopathy in patients with diabetes and retinal vascular occlusive disorders. *Retina* 2009;4:63-6.

71. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149: 147-54.
72. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:270-4.
73. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Yadav NK, Shetty BK, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143:601-6.
74. Ito Y, Saishin Y, Sawada O, Kakinoki M, Miyake T, Sawada T, et al. Comparison of single injection and three monthly injections of intravitreal bevacizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2015;9:175–180.
75. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, BRAVO Investigators 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.
76. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, CRUISE Investigators et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33. 107
77. 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.
78. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, COPERNICUS Investigators 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.
79. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2015;122(3):538–44.doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.031.
80. McAllister IL, Douglas JP, Constable IJ & Yu DY. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for non-ischaemic central retinal vein occlusion: evaluation of the complications and their risk factors. *Am J Ophthalmol* 1998;126:219-29.

- 81-Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica* 2005;219:267-71.
82. Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, Letson AD, Rehmar AJ. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. A retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 2001;21:408-15.
83. Opremcak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurz DE. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* 2006;26:297-305.
- 84.Hasselbach HC, Ruefer F, Feltgen N, Schneider U, Bopp S, Hnasen LL, et al. Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1145-56.
85. Peyman GA, Kishore K & Conway MD. Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischaemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:605-14. 108
86. Quiroz-Mercado H, Sanchez-Buenfil E, Guerrero- Naranjo JL, Ochoa-Contrera D, Ruiz-Cruz M, Marcellino G, et al. Successful erbium:YAG laserinduced chorioretinal venous anastomosis for the management of ischaemic central retinal vein occlusion. A report of two cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:872-5
87. Berker N, Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:245-52.
88. 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.
89. Yamamoto S, Saito W, Yagi F, Takeuchi S, Sato E, Mizunoya S. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheath-otomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;138: 907-14.
90. Mandelcorn MS & Nrusimhadevara RK. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular oedema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina* 2004;24:348-55.

91. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, Fekrat S. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1329-32.
92. Radetzky S, Walter P, Fauser S, Koizumi K, Kirchhof B, Joussen AM.. Visual outcome of patients with macular oedema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:273-8.
- 93 Weiss JN & Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2003;108:2249-57
- 94.O'Mahoney P, Wong T, Ray J. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126: 692–699.
95. 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;49: 4297–4302.
- 96.Morley MG, Heier JS: Venous obstructive disease of the retina. In *Ophthalmology*. Yanoff M, Duker JS, eds. Mosby: St. Louis, MO. 2004;864-871.
97. Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal veinocclusion: results from the sham-controlled ROCC study.*Am J Ophthalmol*. 2010 Sep;150(3):310-4.
- 98.Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Mones J, Tadayoni R, et al. Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Results of the CRYSTAL Study.*Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1101-11.
99. Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, Yeo KT, Yeo TK, Allende R, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med*. 1995 Jan;1(2):182-93

100. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1480-7.

101. 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 Mar;26(3):279-84.

102. 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.

103. Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, Kook D, Hofer A, Strauss RW, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina*. 2007 Oct;27(8):1004-12.

104. Brynskov T, Kemp H, Sørensen TL. Intravitreal ranibizumab for retinal vein occlusion through 1 year in clinical practice. *Retina*. 2014 Aug;34(8):1637-43.

105. Vaz-Pereira S, Marques IP, Matias J, Mira F, Ribeiro L, Flores R. Real-world outcomes of anti-VEGF treatment for retinal vein occlusion in Portugal. *Eur J Ophthalmol*. 2017 Feb 28:0.

106. Kamei M, Terasaki H, Yoshimura N, Shiraga F, Ogura Y, Grotzfeld AS, et al. Short-term efficacy and safety of ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion in Japanese patients. *Acta Ophthalmol*. 2017 Feb;95(1):e29-e35.

107. 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 May;119(5):1024-32.

108. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013 Mar;97(3):278-84..

109. Osaka R, Muraoka Y, Miwa Y, Manabe K, Kobayashi M, Takasago Y, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: 1 Initial Injection versus 3 Monthly Injections. *Ophthalmologica*. 2018;239(1):27-35.

110. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, et al. SCORE2 Investigator Group Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 23;317(20):2072-2087.

111. Chatziralli I, Theodossiadi G, Moschos MM, Mitropoulos P, Theodossiadi P. Ranibizumab versus aflibercept for macular edema due to central retinal vein occlusion: 18-month results in real-life data. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Jun;255(6):1093-1100.

112. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:726–33.

113. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007;114:2179–82.

114. Christoforidis JB, Williams MM, Kothandaraman S, Kumar K, Epitropoulos FJ, Knopp MV. Pharmacokinetic properties of intravitreal I-124-aflibercept in a rabbit model using PET/CT. *Curr Eye Res.* 2012;37:1171–4.
115. Seo KH, Yu SY, Kim M, Kwak HW. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns. *Retina* 2016;36:588–595
- .
116. Kaiho T, Oshitari T, Tatsumi T, Takatsuna Y, Arai M, Shimizu N, et al. Efficacy of One-Year Treatment with Aflibercept for Diabetic Macular Edema with Practical Protocol. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7879691.
117. Shimizu N, Oshitari T, Tatsumi T, Takatsuna Y, Arai M, Sato E, et al. Comparisons of Efficacy of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1747108.
118. Saishin Y, Ito Y, Fujikawa M, Sawada T, Ohji M. Comparison between ranibizumab and aflibercept for macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2017 Jan;61(1):67-73.
119. Chatziralli I, Theodossiadis G, Parikakis E, Mitropoulos PG, Theodossiadis P. Long-Term Anatomical and Functional Outcomes in Patients with Ischemic Central Retinal Vein Occlusion Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmic Res.* 2017;58(4):203-208.
120. Wong IY, Iu LP, Koizumi H, Lai WW. The inner segment/outer segment junction: what have we learnt so far?. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23:210–218.
121. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, Yamaike N, Sakamoto A, Kotera Y, et al. Foveal photoreceptor layer in eyes with persistent cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2018;145:273–280.

122. Murakami T, Tsujikawa A, Ohta M, Miyamoto K, Kita M, Watanabe D, et al. Photoreceptor status after resolved macular edema in branch retinal vein occlusion treated with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143:171–173.
123. Eandi CM, Chung JE, Cardillo-Piccolino F, Spaide RF. Optical coherence tomography in unilateral resolved central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2005; 25:417–421.
124. Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Abdollahi A, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:87–99.
125. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3349–3354.
126. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment–outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:63–67.
127. Wolf-Schnurrbusch UE, Ghanem R, Rothenbuehler SP, Enzmann V, Framme C, Wolf S. Predictors of short-term visual outcome after anti-VEGF therapy of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 May 18;52(6):3334–7.
128. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion: the Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:486–491

129. Chen JC Klein ML Watzke RC Handelman IL Robertson JE . Natural course of perfused central retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol*. 1995;30:21–24.

130. Januschowski K, Feltgen N, Pielen A, Spitzer B, Rehak M, Spital G, et al. Bevacizumab Study Group Venous Occlusion. Predictive factors for functional improvement following intravitreal bevacizumab injections after central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Mar;255(3):457-462.

131. Ach T Hoeh AE Schaal KB Scheuerle AF Dithmar S. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:155–159.

132. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, King J, et al. ; SCORE2 Investigator Group. Baseline Factors Associated With 6-Month Visual Acuity and Retinal Thickness Outcomes in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion or Hemiretinal Vein Occlusion: SCORE2 Study Report 4. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jun 1;135(6):639-649.

133. Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, et al. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1153–1161.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Alper Halil BAYAT

1988’de Iğdır’da doğdum.

1994-2002 MEB Iğdır İnönü İlköğretim Okulu’nda eğitim

2002-2006 MEV Iğdır Anadolu Lisesi’nde eğitim

2006-2013 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde eğitim

2013-2014 Iğdır İl Sağlık Müdürlüğü 112 Komuta Kontrol Merkezi pratisyen hekim

2014 Iğdır Devlet Hastanesi Pratisyen Hekim

2014- Halen SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği’nde asistan hekim olarak görev yapmaktayım