



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI

NAİV RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI
HASTALARINDA PERİPAPİLLER RETİNA SİNİR
LİFİ TABAKASINDAKİ İNCELMENİN
KARŞILAŞTIRILMASI: DEKSAMETAZON
İNTRAVİTREAL İMPLANT'A KARŞI
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB

Dr. İbrahim İsmet SERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ- 2025



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI

NAİV RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI
HASTALARINDA PERİPAPİLLER RETİNA SİNİR
LİFİ TABAKASINDAKİ İNCELMENİN
KARşILAşTIRILMASI: DEKSAMETAZON
İNTRAVİTREAL İMPLANT'A KARşI
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB

Dr. İbrahim İsmet SERT

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cemal ÖZSAYGILI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ- 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde, iyi bir göz hekimi olmam için klinik ve cerrahi tecrübesiyle yol gösteren aynı zamanda tezimi yazma aşamasında her zaman yanımda olan, tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Cemal ÖZSAYGILI' ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyuncaengin bilgisinden faydalandığım, iyi ve nitelikli bir göz hekimi olabilmem için özveriyle varlıklarını hissettiğim, mesleki tecrübelerini ve hayata dair deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan, hem teorik hem de cerrahi bilgimin oluşmasında büyük emeği ve katkısı olan; kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mustafa ATAŞ'a, Doç. Dr. Ender SIRAKAYA'ya, Doç. Dr. Semra KOCA'ya, Doç. Dr. Zeynep DURU'ya, Doç. Dr. Soner GÜVEN'e, Doç. Dr. Sedat ARIKAN'a ve Prof. Dr. Pembegül BOZGÜL'e saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde eğitimime katkı sağlamış, bilgi ve tecrübelerini bizlerle her fırsatta paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Deniz KILIÇ'a, Prof. Dr. Sertan GÖKTAŞ'a ve Doç. Dr. Necati DURU'ya,

Oküloplasti alanındaki teorik bilgisini benimle paylaşan, cerrahi deneyimlerini hiç sakınmadan bana öğreten ve iyi bir hekim olmamda üzerimde büyük emeği olan Op. Dr. Alperen AĞADAYI'ya, Kornea ve Kontakt Lens Birimindeki katkıları için Op. Dr. Nisa KAHRAMAN'a ve ayrıca Üvea Biriminde de bilgisini esirgemeyen Op. Dr. Hatice ERGÜN'e, orbital travma ve oküloplasti alanındaki katkıları için Op. Dr. Bedirhan ALABAY'a en kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, özlemle hatırlayacağımız pek çok hatıra biriktirdiğimiz ve artık bir ailenin parçası haline geldiğimiz desteklerini esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma; büyük özveri ile çalışan değerli hemşire, sekreter ve personelimize en içten sevgilerimi sunarım.

Bugün hayatımda ve mesleğimde ulaştığım bu noktaya gelmemde en büyük emeği olan, zorlu geçen eğitim sürecinde bana olan maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakârlık ve özveriye gösteren, hayatımın her anında yanımda olan değerli anneme, babama ve abime, özellikle tez sürecimde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen başta Dr. İsmail Furkan ŞİMŞEK olmak üzere değerli arkadaşlarıma, asistanlık sürecimde desteğini esirgemeyen ve bir aile olduğumuz tüm asistan doktor arkadaşlarıma, eğitim öğretim sürecimde emeği geçen ve yol gösteren tüm öğretmenlerime en kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. İbrahim İsmet SERT
KAYSERİ, 2025

KISALTMALAR

μ	: Mikron
anti-VEGF	: Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
BRVO	: Branch Retinal Vein Occlusion
CRVO	: Central Retinal Vein Occlusion
DÇ	: Disk Çapı
DEX	: Deksametazon
DM	: Diabetes Mellitus
DRP	: Diyabetik Retinopati
EİDK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ERM	: Epiretinal Membran
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GHT	: Ganglion Hücre Tabakası (GCL)
GİB	: Göz İçi Basınç
HIF-1a	: Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1a
IVB	: İntravitreal Bevacizumab
IVD	: İntravitreal Deksametazon implant
İLM	: İç Limitan Membran
İNT	: İç nükleer tabaka (Layer)
İPT	: İç Pleksiform Tabaka (Layer)
İVTA	: İntravitreal Triamsinolon Asetonid
KMÖ	: Kistoid Maküler Ödem
KNV	: Koroid Noavaskülarizasyonu
LFK	: Lazer Fotokoagülasyon
LogMAR	: logarithm of the minimum angle of resolution
MÖ	: Maküler Ödem
N	: Nazal
Nİ	: Nazal İnférieur
NS	: Nazal Süperior
NV	: Neovaskülarizasyon
OHT	: Oküler Hipertansiyon

OKT	: Optik Koherens Tomografi
OKT-A	: Optik Koherens Tomografi- Anjiografi
OSB	: Optik Sinir Başı
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
RGH	: Retina Ganglion Hücreleri
RPK	: Radyal Peripapiller Kapiller
PPV	: Pars Plana Vitrektomi
PRN	: Pro re nata (gerektiğinde tedavi)
pRSLT	: Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
RVT	: Retinal Ven Tıkanıklığı
RVDT	: Retinal Ven Dal Tıkanıklığı
SD-OKT	: Spektral-Domain OKT
SMK	: Santral Maküler Kalınlık
SRA	: Santral retinal arter
SRV	: Santral Retinal Ven
SRAT	: Santral Retinal Arter Tıkanıklığı
SRVT	: Santral Retinal Ven Tıkanıklığı
T	: Temporal
TB	: Tedavi Başlangıcı
TD-OKT	: Time-Domain OKT
TI	: Temporal İnferior
TS	: Temporal Süperior
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme (Growth) Faktörü
VH	: Vitreus Hemorajisini
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YBMD	: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RETİNA EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ	3
2.2. RETİNA ANATOMİSİ	3
2.2.1. Retina	3
2.2.1.1. İç Limitan Membran (İLM)	5
2.2.1.2. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)	6
2.2.1.3. Ganglion Hücre Tabakası (GHT)	6
2.2.1.4. İç Pleksiform Tabaka (İPL)	6
2.2.1.5. İç Nükleer Tabaka (İNL)	6
2.2.1.6. Dış Pleksiform Tabaka (DPT)	7
2.2.1.7. Dış Nükleer Tabaka (DNT)	7
2.2.1.8. Dış Limitan Membran (ELM)	7
2.2.1.9. Fotoresptör Tabaka (IS/OS bandı: iç ve dış segmentleri)	7
2.2.1.10. Retina Pigment Epiteli (RPE)	8
2.2.1.11. Retinanın Kanlanması ve Vasküler Anatomisi	11
2.2.2. Maküla (Area Santralis)	12
2.2.3. Vitreus	13
2.2.4. Koroid ve katmanları	14
2.3. OPTİK SİNİR	14
2.3.1. Optik Sinir ve Lamina Kribozanın Anatomik ve Fizyolojik Özellikleri	14
2.3.2. Optik Sinir ve Lamina Kribozanın Vasküler Yapısı	16
2.4. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI	17
2.4.1. Epidemiyoloji	17
2.4.2. Sınıflandırma	18
2.5. RETİNAL VEN DAL TIKANIKLIĞI (RVDT)	20
2.5.1. Epidemiyolojisi	20
2.5.2. RVDT Risk faktörleri	20

2.5.3. Patogenez	22
2.5.4. Klinik Bulgular (RVDT Klinik- Oftalmoskopik Bulguları)	23
2.5.5. Klinik Tanısı	24
2.5.5.1. OKT Bulguları	25
2.5.5.2. FFA Bulguları	27
2.5.6. RVDT Ayırıcı Tanısına Giren Hastalıklar	28
2.5.7. Sistemik Araştırma ve Laboratuvar Değerlendirmesi.....	28
2.5.8. RVDT Komplikasyonları	29
2.5.8.1. RVDT’de Maküler Ödem ve Patogenezi	29
2.5.8.2. Neovaskülarizasyon	30
2.5.8.3. Seröz Maküla Dekolmanı.....	31
2.5.9. Retinal Ven Tıkanıklığı (RVT / RVDT) Tedavisi	31
2.5.9.1. Gözlem	31
2.5.9.2. Lazer Fotokoagülasyon (LFK).....	31
2.5.9.3. İntravitreal Anti- VEGF Tedavi	33
2.5.9.3.1. Pegaptanib (<i>Macugen, OSI Eyetech</i>).....	34
2.5.9.3.2. Bevacizumab (<i>Avastin; Genentech, San Francisco, U.S.A</i>)	34
2.5.9.3.3. Ranibizumab (<i>Lucentis®</i>)	36
2.5.9.3.4. Aflibercept (<i>Eylea®</i>).....	37
2.5.9.3.5. Faricimab (<i>Vabysmo™, Genentech, San Francisco, CA</i>),	38
2.5.9.4. İntravitreal Steroid Uygulamaları	39
2.5.9.4.1. Triamsinolon Asetonid.....	39
2.5.9.4.2. Deksametazon (DEX) İmplant (<i>Ozurdex®, Allergan</i>).....	40
2.5.9.5. Cerrahi Tedaviler	41
2.5.9.5.1. Vitrektomi ile Arteriyovenöz Kılıfotomi (Sheatotomy)	41
2.5.9.5.2. Vitrektomi	42
2.5.9.6. Diğer Tedavi Yöntemleri	42
2.5.9.6.1. İzovolemik Hemodilüsyon	42
2.5.9.6.2. Antikoagulan Tedavi.....	43
2.5.9.6.3. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)	43
2.5.9.6.4. Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması	44
2.5.10. RVDT Prognozu	44
2.6. OKT ve RSLT GÖRÜNTÜLEME	44
2.6.1. OKT Çalışma Prensipleri	44
2.6.2 Time-Domain, Spektral-Domain ve Swept Source OCT.....	45
2.6.3. RSLT (RNFL) Kullanımı	46

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	48
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri;.....	48
3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;.....	48
3.1.3 Hasta Değerlendirmesi	50
3.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ PARAMETRELERİ (SMK VE RSLT KALINLIĞI) VE DEĞERLENDİRİLMESİ	51
3.3. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON TEKNİĞİ.....	54
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ (YÖNTEM)	54
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇLAR	93
KAYNAKÇA	94

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: RVT risk Faktörleri (57).	19
Tablo 2: Tanımlayıcı (Yaş, cinsiyet vb.) Özellikler, Demografik Veriler ve Takiplerdeki Tedavi Dozu, İskemi ve ERM Gelişiminin Gruplara Göre Karşılaştırılması- Ortak Tablo.....	57
Tablo 3: Tedavi gruplarının GİB değerleri (mmHg) ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması	59
Tablo 4: EİDGK -LogMAR değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması	60
Tablo 5: Grupların santral maküla kalınlıklarının (μm) ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması	62
Tablo 6: Grupların Mean (Global 360) RSLT Değerlerinin Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması	63
Tablo 7: Grupların TS RSLT Değerlerinin Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması	65
Tablo 8: Grupların Temporal (T) RSLT Değerlerinin (μm) Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması	66
Tablo 9: Grupların Temporal İ inferior (TI) RSLT Değerlerinin (μm) Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması	68
Tablo 10: Grupların Ortalama Nazal İ inferior (NI) RSLT Değerlerinin (μm) Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması	70
Tablo 11: Grupların Nazal (N) RSLT Değerlerinin (μm) Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması	71
Tablo 12: Grupların Nazal Süperior (NS) RSLT Değerlerinin (μm) Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması	72
Tablo 13: GİB (TO) ile RSLT Kalınlığı Arasındaki Korelasyonlar (Anti VEGF-Bevacizumab).....	73
Tablo 14: GİB (TO) ile RSLT kalınlığı Arasındaki Korelasyonlar (DEX implant). 74	

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Üveal ve Retinal anatomi (24).....	4
Şekil 2: Retina Tabakalarının ve Hücre Tiplerinin Histolojisi (26).	5
Şekil 3: Histolojik kesitte retinanın katmanları	10
Şekil 4: Retina Katmanlarının OKT kesit görüntüsü (38).	11
Şekil 5: Foveal Anatomi ve Maküla bölgeleri topografik gösterimi (41).	13
Şekil 6: Lamina kribroza mikroskop görüntüsü (52).....	16
Şekil 7: Optik sinir ve lamina kribzonun kanlanması şematik gösterimi (Hayreh'e göre) (54). (Kısaltmalar: A: araknoid, C: koroid, CAR ve CRA: santral retinal arter, Col. Br.: kollateral dallar, CRV: santral retinal ven, D: dura, LC: lamina cribrosa, ON: optik sinir, PCA: posterior siliyer arter, PR: prelaminar bölge, R: retina, S: sklera, SAS: subaraknoid boşluk)	17
Şekil 8: Sol inferior RVDT olan hastanın fundus fotoğrafı- Kayseri Şehir Hastanesi Arşivinden (Alt temporal arkuat ven trasesine uyan tipik (kıymık hemorajiler) alev şekilli ve nokta-benek hemorajiler, atılmış pamuk lekesi şeklinde yumuşak eksudalar)	24
Şekil 9: Sol inferior RVDT SD-OKT maküler ödem görüntüsü (Kayseri Şehir Hastanesi arşivinden)	26
Şekil 10: Sol inferior RVDT SD-OKT ve RNFL (RSLT) görüntüsü (Kayseri Şehir Hastanesi arşivinden)	26
Şekil 11: Sırasıyla iskemik olmayan (soldaki), iskemi ve vasküler sızıntısı olan (sağdaki) farklı RVDT hastalarının FFA görüntüleri (Kayseri Şehir Hastanesi arşivinden).....	28
Şekil 12: Scatter LFK yapılmış RVDT olgusunun FFA fotoğrafı (Kayseri Şehir hastanesi arşivinden)	33
Şekil 13: Görme keskinliğinin ondalık, metrik ve logaritmik dönüşüm tablosu.....	51
Şekil 14: OKT'nin Peripapiller RSLT kalınlığı klasifikasyonu (solda 7 kadran (G, TS, T, TI, NI, N, NS) şeklinde, sağda grafiksel olarak görülmektedir (Kayseri Şehir Hastanesi arşivinden alınmıştır).	52

Şekil 15: Solda İnfrared görüntüde sağ göz maküla ön yüz görüntüsü üzerine yerleştirilmiş ETDRS ızgarası. Sağda 1, 3 ve 6 mm çaplı eşmerkezli dairelere sahip ETDRS ızgarası (Kayseri Şehir Hastanesi arşivinden alınmıştır).....	53
Şekil 16: Grupların ortalama GİB Değerlerinin (mmHg) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişim Grafiği.....	60
Şekil 17: Grupların EİDK (BCVA) Değerlerinin (LogMAR) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği.....	61
Şekil 18: Grupların SMK Değerlerinin (μ m) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği	63
Şekil 19: Grupların Mean (Global) RSLT Değerlerinin (μ m) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği.....	64
Şekil 20: Grupların TS RSLT Değerlerinin (μ m) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği	66
Şekil 21: Grupların Temporal RSLT (μ m) Değerlerinin Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği.....	67
Şekil 22: Grupların TI RSLT Değerlerinin (μ m) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği	69
Şekil 23: Grupların NI RSLT Değerlerinin (μ m) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği	70
Şekil 24: Grupların Nazal RSLT Değerlerinin (μ m) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği.....	72
Şekil 25: Grupların NS RSLT Değerlerinin (μ m) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği	73

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, daha önce tedavi almamış (naiv) Retinal Ven Dal Tıkanıklığı (RVDT) hastalarında gelişen maküla ödemi (MÖ) tedavisinde, intravitreal Deksametazon implant (IVD) ve intravitreal Bevacizumab (IVB- Anti-VEGF) uygulamalarının 12 aylık süreçte etkinliklerini ve peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası (pRSLT) kalınlığı üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017- Ocak 2024 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde RVDT tanısı almış, 18-80 yaş arası tüm hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 23 IVD ve 35 IVB tedavisi alan toplam 58 hasta dâhil edildi. Hastaların Optik Koherens Tomografi (OKT), RSLT ve Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) görüntüleri değerlendirildi. Başlangıçta ve takiplerde; santral maküla kalınlığı (SMK), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basınç (GİB), iskemi ve epiretinal membran (ERM) gelişimi/progresyonu, tedavi dozu, OKT ve RSLT kalınlıkları kaydedildi. OKT'de RSLT kalınlıkları, tedavi grupları birbirleriyle ve sağlıklı kontrol grubuyla (27 sağlıklı kişi) karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS v30.0 programıyla yapıldı.

Bulgular: Her iki tedavi ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları benzerdi. Tedavi grupları en sık ek hastalık (Hipertansiyon-HT), iskemi gelişimi ve tutulan vasküler segment (Temporal Süperior-TS) yönünden benzerdi. Uygulanan medyan doz IVB grubunda 6, IVD grubunda 3 olup, aralarında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). ERM gelişimi/progresyonu IVB grubunda %5,7, IVD grubunda %26,1 oranında olup, aralarında anlamlı fark bulundu ($p=0,048$). GİB, IVB grubunda 9. ve 12. aylarda ($p=0,005$; $p<0,001$), IVD grubunda ise 3., 6., 9. ve 12. aylarda anlamlı şekilde arttı ($p<0,001$). GİB'de 12 aylık değişim IVD grubunda IVB'ye göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). 12. ayda her iki grupta SMK anlamlı olarak azaldı ($p<0,005$), gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. LogMAR görme keskinliği her iki grupta iyileşme gösterdi; 9. ayda IVD grubunda IVB'den anlamlı daha yüksek olup ($p=0,029$), 12. ayda gruplar arasında fark gözlenmedi. IVB grubunda mean RSLT kalınlık azalması kontrol grubuna göre anlamlıydı ($p=0,002$), IVD grubunda anlamlı değildi. Her iki tedavi grubunda son ölçülen mean RSLT kalınlıkları kontrol grubundan anlamlı olarak ince

değildi. Her iki tedavi grubunda 12. ayda TS RSLT kalınlığı başlangıca göre anlamlı olarak azaldı ($p=0,007$; $p=0,004$), ancak 12. ayda tedavi gruplarının TS RSLT kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak ince değildi. IVB grubunda 6. ve 12. aylarda T RSLT değerleri başlangıca göre anlamlı düşük bulundu ($p=0,001$; $p=0,003$), ancak IVD grubunda anlamlı bir değişim saptanmadı. 12. ayda tedavi gruplarının T RSLT kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak ince değildi. IVB grubunda 6, 9, ve 12. aylarda TI RSLT değerleri başlangıca göre anlamlı şekilde düşüken ($p=0,002$; $p<0,001$; $p<0,001$), IVD grubunda 12 aylık süreçte TI RSLT’de anlamlı inceleme gözlenmedi. 12. ayda üç grup arasında TI RSLT kalınlıkları açısından anlamlı fark bulunmadı. Tedavi sürecinde N, NI ve NS kadrantlarında RSLT kalınlık azalması açısından tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. TB-12. ay arası GİB artışı ile RSLT azalması arasında; IVD grubunda tüm kadrantlarda ($p<0,001$), IVB grubunda ise özellikle TS, TI, T ve mean kadrantlarında ($p<0,005$) çok güçlü negatif korelasyon saptandı. 12. ayın sonunda her iki tedavi grubunda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir RSLT incelmesi gözlenmedi.

Sonuç: RVDT’ye bağlı MÖ tedavisinde IVB ve IVD’nin fonksiyonel ve anatomik sonuçları benzerdir. RSLT kalınlığında özellikle etkilenen kadrantlarda azalma saptansa da uzun vadede sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir inceleme olmadığı ve her iki tedavinin de güvenli olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Retinal Ven Dal Tıkanıklığı, Optik Koherens Tomografi, Retina Sinir Lifi Tabakası, Deksametazon İntravitreal implant, İntravitreal Bevacizumab.

ABSTRACT

Aim: This study aims to compare the efficacy of intravitreal Dexamethasone implant (IVD) and intravitreal Bevacizumab (IVB- Anti-VEGF) in the treatment of macular edema (ME) secondary to previously untreated (naïve) Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) over a 12-month period, as well as their effects on peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (pRNFL) thickness.

Materials and Methods: The records of all patients aged 18–80 years who were diagnosed with BRVO at the Ophthalmology Clinic of Kayseri City Hospital between January 2017 and January 2024 were retrospectively analyzed.

A total of 58 patients were included in the study, with 23 receiving IVD treatment and 35 receiving IVB treatment. The patients' optic coherence tomography (OCT), RNFL, and fundus fluorescein angiography (FFA) images were evaluated. At baseline and follow-ups, central macular thickness (CMT), intraocular pressure (IOP), best-corrected visual acuity (BCVA), ischemia and epiretinal membrane (ERM) development/progression, treatment dose, OCT and RNFL thicknesses were recorded. RNFL thicknesses on OCT were compared between treatment groups and the healthy control group (27 healthy people). Statistical analyses were performed using SPSS v30.0.

Results: The gender and mean age distribution were similar among the treatment and control groups. The treatment groups were comparable in terms of the most common comorbidity (Hypertension- HT), ischemia development, and affected vascular segment (Temporal Superior- TS). The mean number of injections was significantly different between the IVB group (6 injections) and the IVD group (3 injections) ($p < 0.001$). The incidence of ERM development/progression was 5.7% in the IVB group and 26.1% in the IVD group, showing a significant difference ($p = 0.048$). IOP significantly increased in the IVB group at the 9th and 12th months ($p = 0.005$; $p < 0.001$), and in the IVD group at the 3rd, 6th, 9th, and 12th months ($p < 0.001$). The 12-month change in IOP was significantly higher in the IVD group compared to the IVB group ($p < 0.001$). At the 12th month, CMT significantly decreased in both treatment groups ($p < 0.005$), with no significant difference between the groups. LogMAR visual acuity improved in both groups; at the 9th month, it was significantly

higher in the IVD group than in the IVB group ($p = 0.029$), while no difference was observed between the groups at the 12th month. The mean RNFL thickness reduction in the IVB group was significantly greater than in the control group ($p = 0.002$), whereas no significant reduction was observed in the IVD group. The final mean RNFL thicknesses in both treatment groups were not significantly thinner than those in the control group. At the 12th month, the TS RNFL thickness significantly decreased compared to baseline in both treatment groups ($p = 0.007$; $p = 0.004$); however, it was not significantly thinner than in the control group. In the IVB group, the T RNFL values at the 6th and 12th months were significantly lower than at baseline ($p = 0.001$; $p = 0.003$), whereas no significant change was observed in the IVD group. At the 12th month, the T RNFL thickness in the treatment groups was not significantly thinner than in the control group. In the IVB group, TI RNFL values at the 6th, 9th, and 12th months were significantly lower than at baseline ($p = 0.002$; $p < 0.001$; $p < 0.001$), whereas no significant thinning was observed in the IVD group over 12 months. At the 12th month, there was no significant difference in TI RNFL thickness among the three groups. During the treatment process, no significant differences were found between the treatment and control groups in terms of RNFL thickness reduction in the N, NI, and NS quadrants. A strong negative correlation was observed between the increase in IOP from baseline to the 12th month and RNFL thinning in all quadrants in the IVD group ($p < 0.001$), and particularly in the TS, TI, T, and mean quadrants in the IVB group ($p < 0.005$). By the end of the 12th month, no significant RNFL thinning was observed in either treatment group compared to the control group.

Conclusion: The functional and anatomical outcomes of IVB and IVD in the treatment of ME secondary to BRVO are comparable. Although RNFL thinning was observed, particularly in the affected quadrants, long-term evaluation indicated no significant thinning compared to the healthy control group, suggesting that both treatments are safe.

Keywords: Branch Retinal Vein Occlusion, Optical Coherence Tomography, Retinal Nerve Fiber Layer, Dexamethasone Intravitreal Implant, Intravitreal Bevacizumab.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), retinal vasküler hastalığın yaygın bir nedenidir, Diabetik retinopatiden (DRP) sonra en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT, %1,6), santral retinal ven tıkanıklığına (SRVT, %0,3) göre 4-6 kat daha yaygın görülmektedir. Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, arterioskleroz, yüksek göz içi basıncı (GİB)/glokom varlığı risk faktörleridir (1,2). İki yıl içinde %7,7, 4 yıl içinde %11,9 ihtimal ile diğer gözde RVT gelişebilir (3).

RVT gelişen gözde mikrovasküler değişiklikler, perfüze olmayan alanlar (kapiller oklüzyon) ve kollateral damar oluşumu gibi retinanın hem derin hem de yüzeysel kapiller tabakalarında patolojik değişimler görülmektedir (4,5). Benzer vasküler dolaşım yetersizliği optik koherans tomografi anjiyografi (OKTA) aracılığı ile radyal peripapiller kapillerde (RPK) de gözlenmiştir (6).

Histolojik ve klinik incelemeler, RPK ağın, normal gözlerde optik sinir başı (OSB) etrafındaki retina sinir lifi tabakası (RSLT) beslenmesinden sorumlu olabileceğini göstermiştir. Ayrıca RPK ağ boyutunun RSLT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Peripapiller damar yoğunluğu ve perfüzyon yoğunluğunda azalma ile birlikte pRSLT kalınlığında non glokomatöz azalma geliştiği saptanmıştır (7). RPK yoğunluğu ile pRSLT kalınlığı arasında anlamlı ve pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (8).

Radyal peripapiller kapillerler, RSLT'nin iç kısmında yer alan kılcal damarlardır. OSB'den 4-5 mm'ye kadar ana retinal damarların yolları boyunca uzanırlar (9). Uzun paralel yollara ve nadir anastomozlara sahip olan bu kılcal damarların, artan GİB'e veya hemodinamik bozukluklara karşı daha savunmasız olabileceği ve bu nedenle diğer retina kapiller ağlarından önce etkilenebileceği öne sürülmektedir (10). Vasküler disfonksiyon OSB perfüzyonunda azalmaya ve bunun sonucunda pRSLT kalınlığında azalmaya yol açmaktadır (11).

Yapılan bir çalışmada ortalama pRSLT kalınlıklarında azalma kontrol grubunda -0,41 $\mu\text{m}/\text{yıl}$, RVT grubunda diğer gözlerde -0,68 $\mu\text{m}/\text{yıl}$ ($p < 0.001$) olarak anlamlı bulunmuştur (12).

Retinal ven dal tıkanıklıklarının medikal tedavisinde intravitreal steroidler ile intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörleri (anti-VEGF) bozulan vasküler dolaşıma ve inflamasyona sekonder gelişen maküla ödemi tedavi ederken; iskemik retinal alanlardan istenmeyen neovaskülarizasyon gelişimini önlemek ve gelişmiş neovaskülarizasyonu geriletmek için retinal lazer uygulamalarından yararlanılmaktadır (13). Hastalığın tanısında, tedavisinde ve takibinde optik koherens tomografi (OKT) ve RSLT görüntüleme her muayenede rutin kullanılmaktadır (14). Literatürde tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonlarının RPK üzerine etkisi bulunmadığı bildirilmektedir. RPK'nin vasküler yoğunluklarının, derin parafoveal, yüzeysel ve derin perifoveal vasküler yoğunluklarla anlamlı bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (15,16). Ancak tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonlarının RPK yoğunluğunu ve OSB beslenmesini etkileyerek pRSLT kalınlığı üzerine etkisi araştırılmaya değerdir. Çünkü RVDT'de anti-VEGF enjeksiyonları sonrası perifoveal yüzeysel vasküler yoğunlukta azalma gösteren çalışmalar mevcuttur (17). Ayrıca intravitreal enjekte edilen steroidin antienflamatuar ve nöroprotektif etkisi sayesinde pRSLT üzerinde olumlu etki yaratması olası gözükmemektedir (18–20). RVDT'de tedavi rejimlerinin (Bevacizumab, anti-VEGF) ve Deksametazonun (DEX implant) pRSLT üzerine etkisini bildiren bire bir karşılaştırmalı çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada Naiv (daha önce tedavi almamış) RVDT hastalarında gelişen maküla ödeme yönelik sadece intravitreal Deksametazon implant ile tedavi olmuş ve sadece intravitreal Bevacizumab ile tedavi olmuş, başlangıçtan itibaren her 3 ay aralıklarla kontrolleri olan ve en az 12 ay takibi bulunan hastalarda; tedavi öncesi ve takiplerdeki bulguları, yaş, cinsiyet, tutulan taraf (sağ/sol göz), tutulan retinal ven dalı (superior/inferior temporal), tedavi (Bevacizumab/Deksametazon), tedavi dozu (göz içi enjeksiyon sayısı), görme keskinliği (LogMAR), GİB, santral maküler kalınlık (SMK) ve peripapiller RSLT; Merkezi (Mean), Temporal superior (TS), Temporal (T), Temporal Inferior (TI), Nazal Inferior (NI), Nazal (N) ve Nazal Superior (NS) olarak 7 kadran kalınlığını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Retina embriyolojik olarak embriyonik proensephalonun (ön beyin) bir çıkıntısı olan optik vezikülden meydana gelir. Olgunlaşmış retina çift katlı nöroepitelyal yapısı orjinal optik çukurun uçtan uca dizilişini temsil eder (21). Retina gelişiminin ilerleyen aşamalarında optik vezikül önemli bir rol oynar. Kendi üzerine katlanarak, retina hücreleri ile retina pigment epitel (RPE) hücrelerini karşı karşıya getirir. Bu süreçte, hücreler arasında sıkı bir yapışıklık bulunmaz ve potansiyel bir subretinal boşluk oluşur. Optik vezikül, invajinasyonla optik çukuru meydana getirirken, oftalmik arterin distal ucu embriyonik fissürün içine doğru ilerler ve fissür kapanmaya başladığında oftalmik arterin marjinal bölgesi çevrelenmiş olur (22). Retinanın gelişiminde üçüncü ay önemli bir aşamadır. Önce iç retina, en son ise dış retina hücreleri oluşur. Müller hücreleri ilk oluşan hücreler arasındadır ve retina bütünlüğü için kritiktir. Müller hücreleri matürasyon sürecinin başlarında, retinanın en iç kısmında bulunan İLM (iç limitan membran) ile etkileşimde bulunarak gelişir. Süreç ilerledikçe diğer retinal katmanlarla bağlantı kuran müller hücrelerinin sayısı ve boyutu giderek artar. Dördüncü gebelik ayında, nükleer tabakalar oluşmaya başlar, iç ve dış nöroblast tabakaların birbirleriyle etkileşimi, iç nükleer tabakayı meydana getirir. Doğumdan sonra altıncı aya kadar retina matürasyonu devam eder ve bu dönemde fovea gelişir. Retina vasküler sistemi Gestasyonun sekizinci ayında gelişmeye başlar. Makula matürasyonunun en son tamamlanan retina kısmıdır (21).

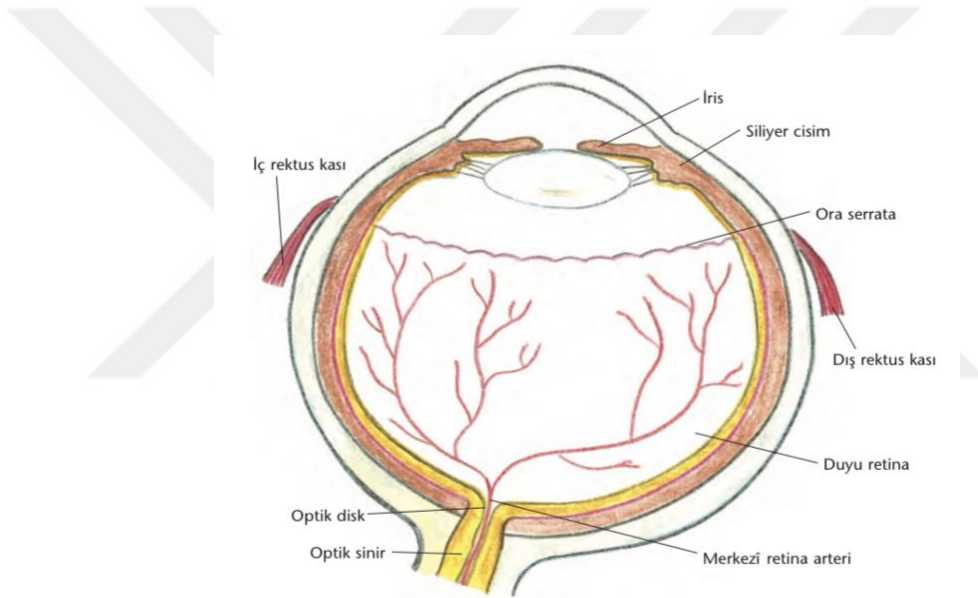
2.2. RETİNA ANATOMİSİ

2.2.1. Retina

Göz küresini en içten saran, şeffaf bir membran yapısında olan retina renksizdir. Koroidin damar yapısından dolayı fundus muayenesinde parlak kırmızı renginde görülür. Nörosensöryel retina tabakaları duyuşal inervasyona sahip değildir, retina hastalıkları bu nedenle ağrısızdır.

Optik sinir çevresinde en kalın olan retina 0.56 mm, ekvatorunda 0.2 mm, ora serratada 0.1 mm kalınlıktadır. Ora serratada perifer retina non-pigmente silier epitel ile devam eder. Sinir lifi tabakası dışında arka kutupta retina optik sinir başında sonlanır. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) ise optik sinir olarak devam eder (23).

Retina; vorteks venlerinin skleraya giriş noktalarından hayali bir çizgi geçtiği kabul edildiğinde, periferik (anterior) ve santral (posterior) olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Periferik retina, ince yapılı ve damarsız bir dokuya sahip olup, vitreus tabanı ve zonüllerle yakın bir ilişkisi bulunduğundan klinik açıdan önem taşır. Santral retina ise ekvatorun arkasında yer alır ve fundus muayenesinde genellikle gözlemlenen kısımdır. Retina ve üveanın anatomisi Şekil 1'de gösterilmiştir (24).

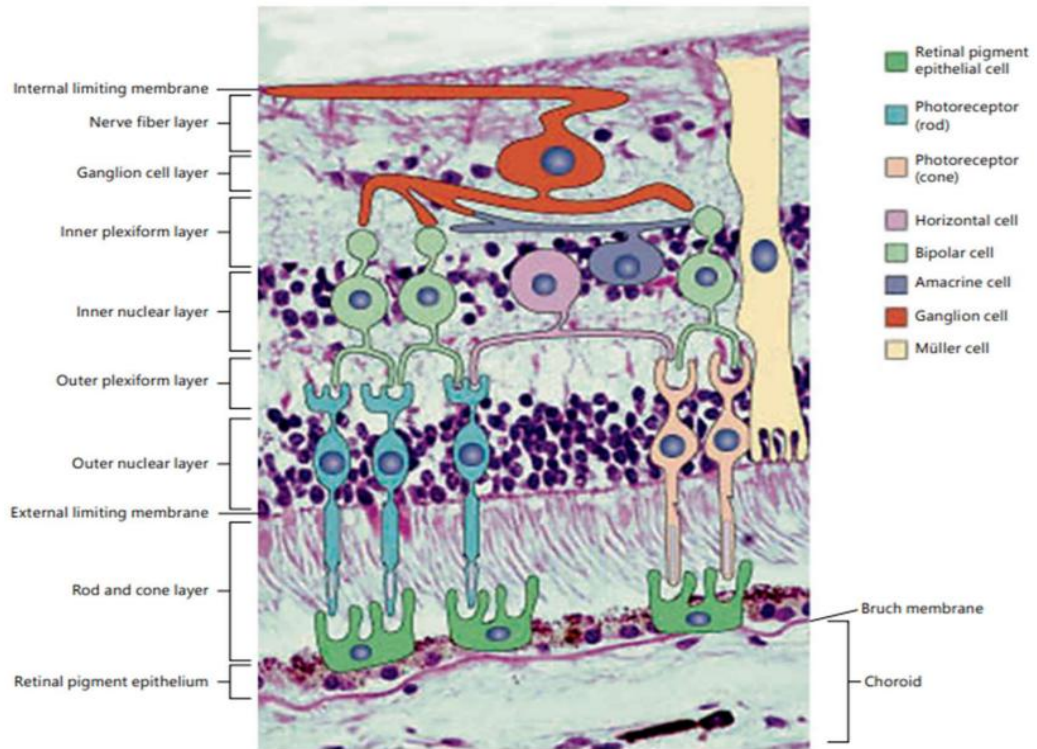


Şekil 1: Üveal ve Retinal anatomi (24)

Kalınlığı 100-300 mikron arasında değişen retina, histolojik olarak içten dışa doğru aşağıdaki katmanlardan oluşmaktadır (Şekil 2):

1. İç Limitan Membran (İLM)
2. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)
3. Gangliyon Hücre Tabakası (GHT)
4. İç Pleksiform Tabaka (İPT)
5. İç Nükleer Tabaka (İNT)

6. Dış Pleksiform Tabaka (DPT)
7. Dış Nükleer Tabaka (DNT)
8. Dış Limitan Membran (ELM)
9. Fotoresptör Hücre Tabakası
10. Retina Pigment Epiteli (RPE) (25,26).



Şekil 2: Retina Tabakalarının ve Hücre Tiplerinin Histolojisi (26).

2.2.1.1. İç Limitan Membran (İLM)

Gerçek bir membran yapısına sahip olan İLM, müller hücrelerinin bazal çıkıntılarıyla oluşur. Dayanıklılığı, hiyaloid membranla olan bağlantılar sayesinde artar. İLM, içten dışa doğru lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna olmak üzere üç katmandan oluşur (27). Bu bazal membran yapısı, laminin, fibronektin, Tip I ve Tip IV kollajen gibi yüksek miktarda adezyon proteini içerir. Vitreomaküler

arayüz hastalıklarında, örneğin epiretinal membran oluşumunda, İLM'nin rol oynadığı düşünülmektedir (28).

2.2.1.2. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)

Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur. Fovea centralis'ten çıkan aksonlar doğrudan medial yönde ilerleyerek optik sinire ulaşır ve papilomaküler bant oluşur. Myelinsiz özellikteki bu aksonlar lamina kribrozadan sonra miyelinli özellik kazanır. Yüzeyel kapiller pleksus bu tabakadadır (29). Sinir lifi tabakası, periferik retinada en ince, optik disk çevresinde ise en kalındır. Santral retinal arter ve venin ana dalları da bu tabaka içinde seyreder. RSLT' nin kalınlığı OKT ile ölçülebilir (Şekil 4) ve RSLT'nin optik diski etkileyen hastalıklarda ve glokom takibinde önemli bir yeri mevcuttur (25).

2.2.1.3. Ganglion Hücre Tabakası (GHT)

Retina ganglion hücreleri (RGH) retinanın çıkış nöronlarıdır. RGH'ler, iç pleksiform tabakada bulunan bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yaparak sırasıyla uyarıcı ve inhibitör sinaptik girdiler alırlar. Ganglion hücre aksonları, optik sinir yoluyla beyindeki retinoreseptif hedeflere projekte olur ve görsel bilginin işlenmesini sağlar (30).

2.2.1.4. İç Pleksiform Tabaka (İPL)

İç kısımdan gelen ganglion hücrelerinin dendritleriyle, daha dış retinadaki bipolar ve amakrin hücrelerin aksonlarının sinaps yaptığı bölgedir (26). Bu sinapslar yoluyla nöronal sinyal, ganglion hücrelerine aktarılır (25)

2.2.1.5. İç Nükleer Tabaka (İNL)

Horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin çekirdeklerini (nükleuslarını) ve bipolar hücre gövde ve nükleuslarını içerir (25). Ayrıca, iç pleksiform tabaka hücreleri ve yer değiştirmiş ganglion hücreleri de bu katmanda bulunabilir, İNL foveada bulunmaz (24).

2.2.1.6. Dış Pleksiform Tabaka (DPT)

Bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yapan fotoreseptör hücrelerinin (rod ve kon) aksonal uzantılarından oluşan tabakadır.

Görsel iletimin belirli bir entegrasyonu DPT’de, retinadaki ilk sinapsta gerçekleşir (31,32). Maküla bölgesindeki fotoreseptörlerin aksonal uzantıları, uzun ve eğik bir yön izlediğinden, bu alandaki DPT’ye "Henle tabakası" adı verilmiştir. Dış pleksiform tabaka, retina ile koroidal dolaşıma uzak bir konumda yer aldığından, retina içi birikintiler bu tabakada sıklıkla birikmektedir (33). Ayrıca Henle tabakası kistoid maküla ödeminde oluşan kist formasyonundan ve maküler star formasyonundan sorumludur (23,33).

2.2.1.7. Dış Nükleer Tabaka (DNT)

Rod çekirdekleri daha iç, kon nükleusları dış kısımda olmak üzere fotoreseptör hücrelerin (rod ve kon) çekirdeklerinden oluşan tabakadır (23,33)

2.2.1.8. Dış Limitan Membran (ELM)

Dış limitan membran, gerçek bir membran özelliği taşımaz. Müller hücre uzantıları ile fotoreseptörler arasındaki sıkı bağlantıların kesişim alanıdır. Günümüzde 3. kan-retina bariyeri olarak tanımlanan ELM aynı zamanda bir difüzyon bariyeri olarak işlev görür (23).

2.2.1.9. Fotoreseptör Tabaka (IS/OS bandı: iç ve dış segmentleri)

Görme sürecini, retinadaki fotoreseptör hücreleri tarafından fotonun toplanması ve ışığın (foton) bu hücrelerle etkileşime girmesi başlatır. Aydınlıkta fotonları toplayıp renkli görmeyi sağlayan koniler ve loş ışıktaki hareketi algılayan rodler (çubuk) olmak üzere fotoreseptör hücreler iki türdür. Işık belirli reaksiyonlarla bu tabakada elektriksel iletiye dönüşür. Çubuk hücreleri ışığa karşı son derece hassastır ancak düşük bir foton doygunluk eşiğine sahiptir, koni hücreleri ise nispeten düşük bir duyarlılığa ancak yüksek bir doygunluk eşiğine sahiptir. Bu hücrelerin; fotoreseptör iç kısım, fotoreseptör dış kısım, çekirdek ve sinaptik terminal olmak üzere dört ana kısmı mevcuttur. Işık absorbe edildiği ve reaksiyonlara girmeye başladığı tabaka dış

segmenttir. Metabolik aktivitenin ve sentezin daha yoğun olduğu kısım ise iç segmenttir. Bipolar ve horizontal hücrelerin uyarılmasındaki yapıları içeren ve glutamatın salgılanmasında sorumlu olan kısım ise sinaptik terminaldir (34)

Ortalama bir insanın retinası 4,5-6 milyon civarı koni ve 80-120 milyon civarı rod içerir. Gündüz ışığında görmeden ve renk ayırımından koniler sorumludur. Boyları ortalama 65 mikron (μm)'dur, kalınlıkları 5-8 μm 'dur. Yüzde 50 kadarı makülada yer edinmiştir ve foveada yoğun bulunurlar. Foveada bulunan miktar periferik retinadaki miktara göre yaklaşık 100 kat daha fazla olup 200.000/mm²'dir. Koniler fotopigmentlerinde farklı yapıda olan 3 çeşit opsin içerirler ve 3 alt gruptur;

- L konlar 564 nm (kırmızı) dalga boyunu,
- M konlar 533 nm (yeşil) dalga boyunu,
- S konlar 437 nm (mavi) dalga boyuna absorbe edebilirler.

Santral foveada sadece kırmızı (564 nm) ve yeşil konlar (533 nm) bulunur. Rodlar ve mavi konlar (437 nm) santral foveada yoktur. Kon yoğunluğu en fazla olan bölge foveal bölgededir. Perifoveal alanda rodlar yoğunlaşmaktadır. Konların sadece %7'si S konlardan (mavi) oluşmaktadır, çoğunluğu L (kırmızı) ve M (yeşil) konlardan meydana gelir (35).

Rod hücreleri fovea bölgesinde bulunmaz, fotoreseptör hücrelerinin yaklaşık %95'ini oluşturur ve yoğunlukları periferik alanlarda giderek artar. Boyutları yaklaşık 100 mikrondur. İleri düzey ışık hassasiyeti ile bir fotona dahi duyarlıdır. Karanlıkta ışığa adaptasyon yetenekleri, konilere kıyasla yaklaşık 1000 kat daha yüksektir. Renklere duyarlı olmayan rod hücreleri, gündüz görme süreçlerinde etkili değildir (23). Rod hücrelerinde, 500 nm dalga boyuna duyarlı rodopsin adı verilen bir pigment bulunur ve bu pigment, karanlıkta ve loş ışık koşullarında görme fonksiyonunun gerçekleşmesinde rol oynar (35).

2.2.1.10. Retina Pigment Epiteli (RPE)

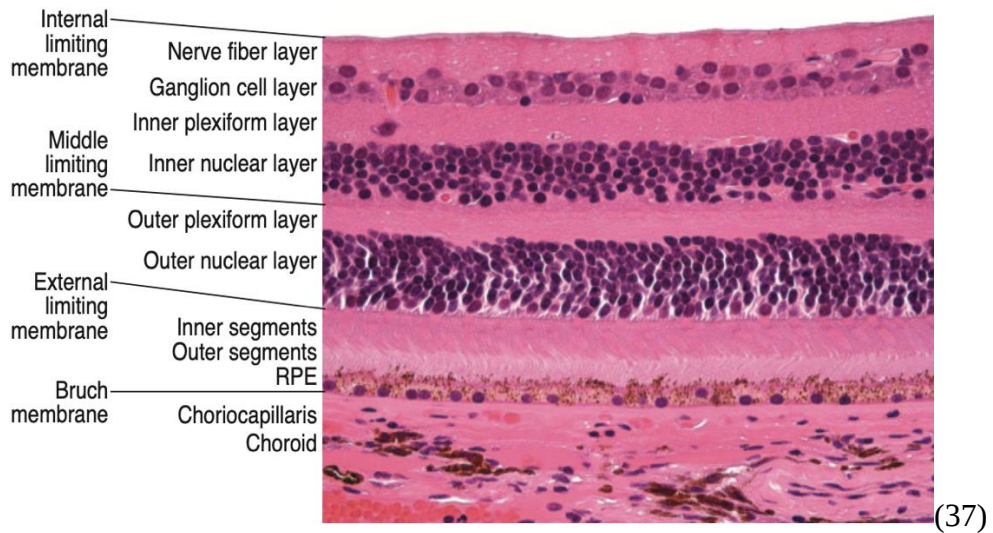
Retina pigment epiteli, tek sıra hegzagonal hücrelerden oluşan ve oldukça polarize olmuş, özelleşmiş tek katmanlı bir epitel dokusudur (Şekil 3). Melanin üreten

diğer hücrelerde olduğu gibi RPE hücreleri, melanin pigmentlerinin biyosentezi ve depolanmasında rol oynayan melanozom adı verilen lizozomla ilişkili organellerle karakterizedir. Fundusun özgün görünümünü pigment üretimi sağlamaktadır (36). RPE, retina metabolizmasında bir dizi önemli görevi yerine getirir. Bu görevler şu şekilde sıralanabilir:

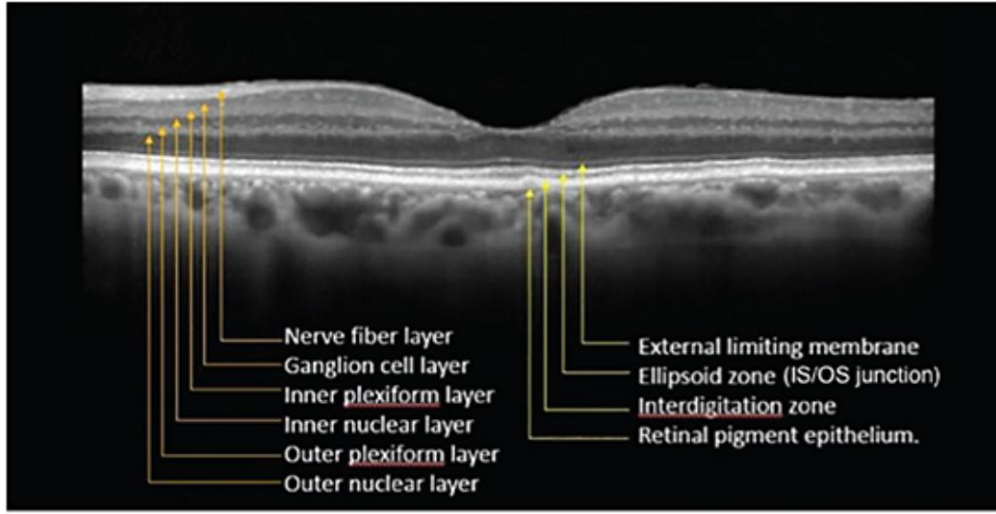
- **Işık rezorbsiyonu:** Melanin granülleri, göz içine giren fotonları absorbe ederek ışık saçılmasını önler ve optik kaliteyi artırır.
- **Fotoreseptör Dış Segment (OS) Fagositozu:** Fotooksidasyon sırasında toksik moleküller oluşur ve dış segmentte dejenerasyon yapar. Fototransdüksiyonun sürdürülebilmesi için, bu toksik moleküllerin biriktiği dış segmentin fagositoza uğrayarak yeniden yapılandırılması gereklidir; bu işlevi RPE fagositozla lizozomlarda yerine getirir. Kalan debrisler lipofuskine dönüşür.
- **Vizüel Pigment Üretiminin Sürekliliği:** Fotoreseptör ile RPE arasında gerçekleşen taşıma mekanizmaları ve oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları bu pigmentlerin geri dönüşümünü ve vizüel siklusun devamlılığını sağlar.
- **Vitamin A Depolanması:** Fotoreseptörler ve RPE arasındaki oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında yer alan vitamin A'nın rolü, görsel siklusta önemlidir.
- **Sitokin ve Büyüme Faktörlerinin Salgılanması ve hasar yanıtı:** RPE, hücresel fonksiyonları düzenleyip hücresel yaşamı sürdürebilmek için sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar. Bunlar arasında en bilinenleri "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF) ve "Pigment Epithelium Growth Factor" (PEGF) dir. VEGF, koroidal endotel hücreleri için sağkalım sinyalizasyonu sağlarken, koryokapillaris endotel fenestrasyonunda görev alır, PEGF ise fotoreseptörler için antianjiyojenik ve nöroprotektif bir ortam yaratır.
- **Oksidatif Stresin Koruma:** RPE, proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu inhibe eden nörotrofin gibi nöroprotektif maddeler salgılar. Antiapoptotik moleküllerin ekspresyonunu artırarak hücrelerin hayatta kalmasını destekler.
- **Besin, Sıvı ve İyon Taşınımı:** RPE, besin ve sıvıların dolaşımdan dış retinaya iletilmesini ve retina dış yarısının beslenmesini, metabolik süreçlerin

sonucunda oluşan atıkların retinadan dolaşıma (koriokapillaris) transportunu sağlar.

- **İmmün Sistemle İlgili Görevler:** RPE, subretinal alandaki immüniteyi düzenler. RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (tight junction), major histokompatibilite antijenlerinin (MHC) düşük ekspresyonu, RPE tarafından salgılanan büyüme faktörleri ve immünsupresif sitokinler, subretinal alanda lenfatik drenajın olmaması bu immün ayrıcalıklı yapı oluşumuna katkıda bulunur.
- **Dış Kan-Retina Bariyerinin Oluşturulması:** Retina dokusunu sistemik dolaşımdan ayıran dış kan-retina bariyerlerini RPE hücreleri, birbirlerine sıkı bağlantılarla (tight junction) tutunarak oluşturur (23).
- **Retinal Yapışıklığın Sağlanması** RPE'nin mikrovillusları ile fotoreseptör dış segmenti ile iç içe geçmesi, fotoreseptörler arası matriksin bağlanma özellikleri, subretinal sıvının koroide aktif taşınması ve pasif hidrostatik kuvvetler RPE-retina arasındaki adezyonu sağlar.
- **Avasküler Dış Retinanın Sağlanması:** PEGF ve endostatin gibi faktörler salgılayarak subretinal alanın avasküler kalmasını sağlar (25)



Şekil 3: Histolojik kesitte retinanın katmanları



Şekil 4: Retina Katmanlarının OKT kesit görüntüsü (38).

2.2.1.11. Retinanın Kanlanması ve Vasküler Anatomisi

Retinanın yaklaşık 2/3'lük iç kısmı santral retinal arter (SRA) tarafından beslenirken, dış 1/3 retinayı koroid besler. Retina, iki ana kaynaktan kan alır: Santral retinal arter ve siliyoretinal arterler.

Santral Retinal Arter (SRA): Oftalmik arterin ilk dalıdır ve optik sinirle birlikte göze girer. Lamina kribroza bölgesinde yaklaşık 170 -200 µm çapa sahiptir. Optik sinir başından çıktıktan hemen sonra üst ve alt papiller dallara ayrılır. Bu dallar daha sonra nazal ve temporal kadran dallarına ayrılır ve retinayı besler. Retinal arterlerin üst ve alt yarıya anatomik olarak dağılması genellikle tüm retina boyunca korunur. Retinal damarlar normalde horizontal rapheden karşı yarıya geçmez. Santral retinal arter, önemli anastomozları olmayan bir end (uç) arterdir, yani tıkanıklık durumunda alternatif kan akışı yolları sınırlıdır.

Siliyoretinal Arterler: Arka (posterior) siliyer arterlerden köken alır. Optik sinir başının temporal kenarından makulaya doğru uzanır. Santral retinal arter tıkanıklığında tutulmadıysa sınırlı bir alanı besleyebilir. Varlığı kişiden kişiye değişkenlik gösterir.

Retinal Venler: Esas olarak venüller ve retinal venler iç retinada bulunur, bazen arterlerle iç içe geçerler. Retinal venöz drenaj, genellikle arteriyel beslenmeyi

takip eder. Venlerin çapı arterlerinkinden ortalama 2/3 kat daha büyüktür. Arter ve ven çaprazlaştığında, arter genellikle venin önünde yer alır ve iki damar genellikle ortak bir adventisyal kılıfı paylaşır. Nazal damarlar temporale göre daha düz bir seyir izler. Bu yüzden temporalde nazale göre daha fazla arteriyovenöz çaprazlaşma görülür. Arteriovenöz çaprazlaşma bölgeleri, RVT en sık meydana geldiği yerlerdir. Retinal venler, optik sinirin damarlarının da drenajının boşaldığı ana boşaltıcı santral retinal vene (SRV) ve oradan da oftalmik vene dökülür.

Retinanın kanlanması, görme fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Santral retinal arter, ven veya siliyoretinal arterlerdeki herhangi bir tıkanıklık, ciddi görme kaybına yol açabilir (39).

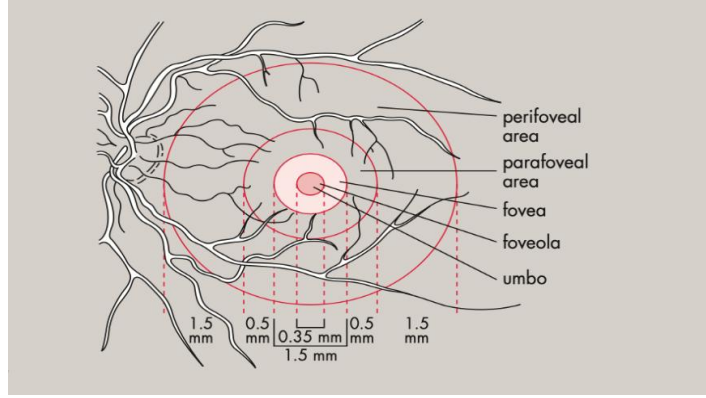
2.2.2. Maküla (Area Santralis)

Optik disk ve temporal vasküler arkuatlar arasında yer alan 5.5 mm çapındaki bir alandır. Fovea; retinanın santral 1.5 mm çapındaki merkezinde yer alan bir çukurluk olup, bu yapı bir taban, eğim, kenarla tanımlanır. Taban, merkezde yer alan "umbo" adı verilen bir bölgeye karşılık gelir (40). Retina alanı içinde en yüksek görme keskinliğinin olduğu, foveanın ve makülanın tam merkezini oluşturan bölge umbodur, 150-200 µm çapında bir çukurluktur.

Foveola, 350 µm çapında olan, fovea tabanı ile çevrili bir yapıdır. Yoğun olarak düzenlenmiş konilerden oluşan bu alan avaskülerdir (Şekil 5).

Parafovea, fovea kenarını çevreleyen, 0,5 mm genişliğinde bir bant şeklinde tanımlanır. Bu bölgedeki retina, 7-11 kat bipolar hücre ve 4-6 kat ganglion hücresi içeren düzenli bir katman yapısına sahiptir.

Perifovea, parafoveayı çevreleyen 1,55 mm genişliğinde bir halka şeklinde olup, bu bölge de altı kat bipolar hücre ve birden fazla kat ganglion hücresi içerir (40,41).



Şekil 5: Foveal Anatomi ve Maküla bölgeleri topografik gösterimi (41).

2.2.3. Vitreus

Şeffaf jelimsi bir yapıda olan vitreus, total göz hacminin yüzde 80'ini kaplar. Vitreus lens proteinleri üzerindeki reaktif oksijen radikallerinin azaltarak katarakt oluşumuna engel olmakta ve fotonların retinaya geçişi için saydamlığın devamını sağlamaktadır. Solid ve viskoelastik yapısı sayesinde hızlı göz hareketleri esnasında göz bütünlüğünün sağlanmasına yardımcı olur (42,43). Erişkin bir insan gözünde 4 gram ağırlık ve ortalama 4 ml'lik bir hacim oluşturur. Vitreusun %98'i sudur, kalan %2'si solid yapıları (kollajen gibi yapısal proteinler, ekstraselüler matriks komponentleri ve diğer çeşitli bileşenler) içerir.

Esas yapısal proteini kollajendir. Yoğun hyaluronan moleküller dilue kollajen ağları arasında dağılır. Tüm kollajen içeriğinin yaklaşık %75'ini Tip 2 kollajen oluşturur. Yüzde 15 yoğunluğunda ise Tip 9 kollajen bulunur. Vitreus kollajeni ile kıkırdak arasında benzerliklerden dolayı doğumsal kollajen tip 2 metabolizma bozuklukları, artrooftalmopatiye yol açar (44). Hyaluronanın yapısı; hyalositler, silier cisim ve müller hücrelerinden oluşur (45).

Kollajen fibriler matriks ile sarmaşık bir ağ yapıdadır (46). Retinada Müller hücreleri tarafından vitreusun bazı komponentleri sentezlenir. Embriyonik hayatta normal retinal bir gelişim süreci, düzgün vitreus sentezi için gereklidir. Ancak iyi gelişmiş bir retina üzerinde, vitreus şeffaf bir jel yapısını alabilmektedir. Familial eksüdatif vitreoretinopati (FEVR), prematüre retinopatisi (ROP) gibi gelişimsel

bozukluklarda, tam olgunlaşmamış periferik retina üzerinde, visköz (sulu) yapıda jel formunu tam kazanamamış vitreus yer alır (23).

2.2.4. Koroid ve katmanları

Vücuttaki en vaskülerize dokulardan olan koroid, gözün en çok vasküler kanlanmaya sahip tabakasıdır. Dış retinanın vasküler kanlanmasından ağırlıklı olarak koroid sorumludur. Koroidal vasküler yapının yapısal ve işlevsel olarak bütünlüğü, sağlıklı retina işlevi için elzemdir. Koroidal kan akımında azalma veya anormal kan hacmi RPE ve fotoreseptör disfonksiyonuna ve kaybına neden olabilir. Kan akışı ve ısı yayılımıyla termoregülasyon, kan akışının vazomotor kontrolüyle GİB modülasyonu ve ışık emilimi koroidin olası diğer işlevleri arasındadır. Ayrıca koroid uveoskleral yolla aköz humorun ön kamaradan drenajında önemli rol oynar. Histolojik açıdan, koroid iç taraftan dışa doğru beş ana katmandan oluşur;

Bruch Membranı (RPE ile endotel arasında yer alır),

Koriyokapillaris (kılcal damar tabakası),

Sattler Tabakası (orta çaplı kan damarlarının bulunduğu tabaka),

Haller Tabakası (büyük çaplı kan damarlarını içeren tabaka),

Suprakoroid (koroid ve sklera arasındaki geçiş bölgesi) (39).

2.3. OPTİK SİNİR

2.3.1. Optik Sinir ve Lamina Kribozanın Anatomik ve Fizyolojik Özellikleri

Retinadaki ganglion hücre aksonlarının bir araya gelmesiyle oluşan optik sinirin optik kiazmaya kadar uzanan kısmı, dört bölüme ayrılır; intraoküler (optik disk), intraorbital, intrakanaliküler ve intrakranial (47).

Optik sinir başının ve göz içi optik sinirin çapı yaklaşık 1.5 -2 mm'dir ve göz küresini terk ettiği noktada 3-4 mm'ye kadar genişleyebilir. Glial doku ve leptomeninkslerin varlığı, akson miyelinasyonu bu genişlemeyle ilişkilidir.

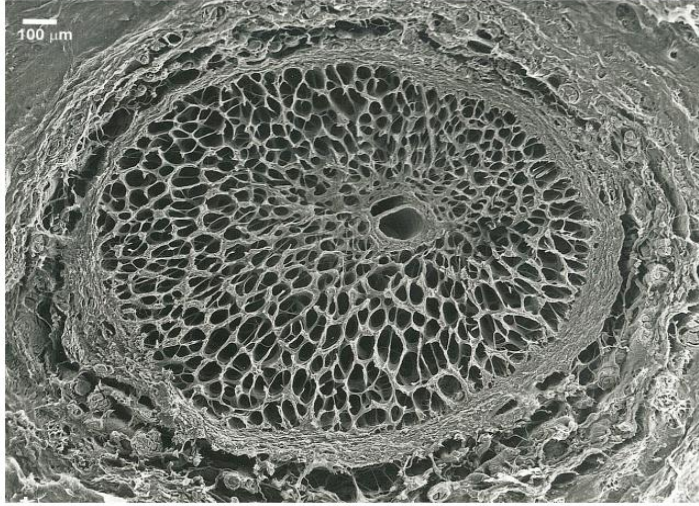
Optik sinir başı; RGH aksonlarının birleşerek optik siniri oluşturduğu bölgedir. Yaklaşık 0.7-1 mm uzunluğundaki optik sinir başı, önden arkaya doğru dört kısımdan meydana gelir; yüzeysel sinir lifi tabakası, prelaminar bölge, lamina kribroza ve retrolaminar bölge.

Yüzeysel Sinir Lifleri Tabakası: Ganglion hücre aksonlarının devamından oluşan bu tabaka retina ile optik sinir arasında devamlılık gösterir. Optik sinir başından retinayı terk ederek devam ederler (48).

Prelaminar Bölge: Astrositler, glial hücre uzantıları ve miyelinsiz sinir liflerinden oluşan prelaminar bölgenin kanlanması, Zinn-Haller halkası ve kısa siliyer arterin posterior koroidal dalları tarafından sağlanır (49,50).

Lamina Kribroza: Bağ doku elemanlarından kollajen (Tip 6, tip5, tip3 ve tip1), laminin, fibronektin ve elastin içeren bu yapıda, sinir liflerinin geçtiği çok sayıda delik (fenestrasyon) bulunur (Şekil 6). Optik sinir başının farklı bölgelerinde bu deliklerin dağılımı ve boyutu değişiklik gösterir. Santral retinal arter ve ven, lamina kribrozanın santralindeki büyük deliklerden geçer (51).

Retrolaminar Bölge: Astrositlerin yanı sıra bu bölgede, aksonların miyelinizasyonunu sağlayarak sinir iletim hızını artıran oligodendrositler de bulunur.



Şekil 6: Lamina kribroza mikroskop görüntüsü (52).

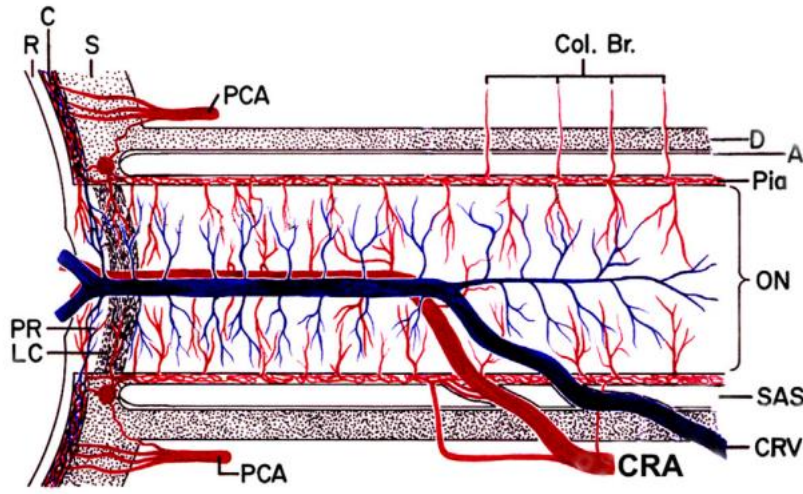
2.3.2. Optik Sinir ve Lamina Kribrozanın Vasküler Yapısı

İnternal karotis arterin bir dalı olan oftalmik arter ve onun dalları tarafından optik sinirin kanlanması sağlanır. Santral retinal arter oftalmik arterin ilk dalı olup, optik sinire girerek retina iç tabakalarını ve optik siniri besler. Optik sinirin arteriyel kanlanması, oftalmik arterin dalları olan arka (posterior) siliyer arterler tarafından sağlanır. Arka siliyer arterler genellikle lateral ve medial dallara ayrılır, sonra da kısa arka siliyer arterlere dallanır. Kısa arka siliyer arterler, özellikle optik sinirin ön kısmını besler ve peripapiller koroidi beslemek için göz küresinin posteriorundaki perinöral skleradan geçerler. Zinn-Haller halkası olarak da bilinen bu arterler, perinöral sklerada yer alır. Kesintili olabilen bir arteriyel halka oluşturur (53). Yüzeyel sinir lifi tabakası çoğunlukla santral retinal arterin rekürren retinal arteriolleri tarafından kanlanır. Peripapiller sinir lifi tabakasından çıkan bu küçük damarlar, optik sinir başının merkezine doğru ilerler ve peripapiller damarlar olarak adlandırılır. Bu damarların kapiller dalları, retina disk kenarında retinal kapillerlerle birleşir. Eğer bir silioretinal arter varsa, temporal sinir lifi tabakası da buradan kan alabilir.

Prelaminar bölge, esas olarak kısa arka siliyer arterlerin ve Zinn-Haller halkasının doğrudan dalları tarafından beslenir.

Lamina kribroza bölgesi de Zinn-Haller halkasının dalları ve kısa arka siliyer arterler tarafından beslenir. Pial arterlerin bu damarlarla küçük bağlantıları vardır. Kısa arka siliyer arterlerin dalları ve optik disk çevresinde seyreden pial arterlerin dalları retrolaminar bölgeye kanlanma sağlar.

Santral retinal ven (SRV) aracılığıyla anterior optik diskteki venöz drenaj gerçekleşir. Prelaminar, laminar ve retrolaminar bölgelerdeki venöz drenaj ise santral retinal vene akan aksiyel kollarla veya SRV'in kendisi ile olur (50,53).



Şekil 7: Optik sinir ve lamina kribzonun kanlanmasının şematik gösterimi (Hayreh'e göre) (54). (Kısaltmalar: A: araknoid, C: koroid, CAR ve CRA: santral retinal arter, Col. Br.: kollateral dallar, CRV: santral retinal ven, D: dura, LC: lamina cribrosa, ON: optik sinir, PCA: posterior siliyer arter, PR: prelaminar bölge, R: retina, S: sklera, SAS: subaraknoid boşluk)

2.4. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI

2.4.1. Epidemiyoloji

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), retinal vasküler hastalığın DRP'den sonra gelen en sık sebebidir. Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT, %1,6), SRVT'ye (%0,3) göre 4-6 kat daha yaygın olarak görülmektedir. Hipertansiyon (HT), ateroskleroz, hiperlipidemi, diabetes mellitus (DM), yüksek GİB, glökom varlığı başlıca risk (Tablo

2.1) oluşturan faktörlerdir (1,2). Retinal ven tıkanıklığı geçiren bir kişide iki yıl içinde %7,7, dört yıl içinde %11,9 ihtimal ile diğer gözde de RVT gelişebilir (3).

2.4.2. Sınıflandırma

Retinal ven tıkanıklıkları **santral (SRVT), hemi (HRVT) ve dal retinal ven tıkanıklıkları (RVDT)** olarak ayrılabilir. Santral retinal venin herhangi bir dalında oluşan venöz tıkanıklık RVDT olarak adlandırılır. Santral retinal ven gövdesinin süperior ve inferior dala ayrılmaya başladığı proksimal kısmında oluşan tıkanıklıklar RVT'nin bir alt tipi olan HRVT olarak kabul edilir.

Retinanın kanlanma durumuna göre **iskemik** ve **iskemik olmayan** tip şeklinde de alt grup olarak sınıflandırılabilir. Perfüzyonun görülmediği alanlar SRVT'da on optik disk çapından (DÇ) büyükse, HRVT / RVDT'de ise 5 DÇ'den büyükse iskemik tip kabul edilir. İç nükleer tabakanın dış kısmına kadar uzanan retinal damarlar (arterler) iç retinayı beslerken koroidal damarlar dış retinayı besler, retinanın arteriyel beslenmesinde ikili bir kan kaynağı vardır (55) ve bu damarlar arasında anastomoz bulunmaz (56). Retinal ven tıkanıklıkları anatomik konumlarına göre, retinal kadranslardan birini boşaltan majör dal venlerinden biri etkilendiğinde **majör** veya makula içindeki daha küçük venüllerden biri tıkalı olduğunda **maküler** olarak da sınıflandırılabilir (14).

Tablo 1: RVT risk Faktörleri (57).

RVT risk Faktörleri:	
Oküler risk faktörleri:	Sistemik risk faktörleri:
Düşük oküler perfüzyon	Hipertansiyon (HT)
Glokom	Hiperlipidemi
Eksternal retrobulber bası; Endokrin (tiroid) orbitopati, orbital neoplazi	Diabetes Mellitus (DM)
Retinal arterioler bulgular: Fokal arterioler daralma ve arteriovenöz çentiklenme	Aterosklerozla ilişkili hastalıklar: Obezite, İskemik kalp hastalığı, sigara kullanımı, yüksek vücut kitle indeksi
	Hematolojik Neoplaziler: Multipl myeloma, polistemia vera, lösemi
	Sistemik Vaskülit: sistemik lupus eritematozus (SLE), Sarkoidoz, Sifiliz
	Hiperkogülabilité sendromları: Antifosfolipid sendromu, protein S eksikliği
	İlaç kullanımı: Oral kontraseptifler, hipotansif ilaçlar ve diüretikler

2.5. RETİNAL VEN DAL TIKANIKLIĞI (RVDT)

2.5.1. Epidemiyolojisi

Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) insidansı %0,44 ile %1,6 arasında değişmekle birlikte en sık görülen RVT türüdür (55). 2010 yılında 49869 hasta ile yapılan bir meta analize göre RVT'nin tahmini prevalansı %0,52, RVDT'ninki %0,442 ve SRVT'nin %0,08 olduğu ifade edilmiştir.

RVDT'nin cinsiyetle bir ilişkisi saptanmamış ancak ırk ile daha yüksek bir prevalans ilişkisi olduğu bulunmuştur. En sık hispanikler ve sonrasında azalan sırayla asyalılar, siyahlar olmak üzere en düşük oranda beyazlarda görülmüştür. RVDT'nin prevalansı beyazlarda %0,282, siyahlarda %0,353, asyalılarda %0,498 ve hispaniklerde %0,598 bulunmuştur (58). RVDT'lerin bilateral görülme oranı yüzde beş ila yüzde on arasında değişir. Yaşla birlikte insidansı artar. 2010 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre 40-49 yaş arasında görülme oranı %0,15, 50-59 yaş arasında %0,45, 60-69 yaş grubunda %1,11 ve 70-79 yaş arasında ise görülme olasılığı %1,27 olarak bildirilmiştir (58).

2.5.2. RVDT Risk faktörleri

RVDT için olası risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

Kalp-damar hastalıkları: Arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı, Diabetes Mellitus (DM)

Kan pıhtılaşma bozuklukları: Hiperhomosisteinemi, aktif protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu), Antitrombin III eksikliği, Protrombin (Faktör II) gen mutasyonu, Antifosfolipid sendromu

Hiperviskozite sendromu: Waldenström makroglobulinemisi, polisitemia vera, multipl miyelom, lösemi

Sistemik veya oküler vaskülit: Behçet hastalığı, Sarkoidoz, Sistemik lupus eritematozus (SLE)

Reolojik bozukluklar: Artmış kan viskozitesi, yüksek hematokrit seviyeleri, artmış eritrosit agregasyonu, azalmış eritrosit deformabilitesi (şekil değiştirebilme yeteneği)

Diğer risk durumları: Makroanevrizma, hipermetropluk, glokom, obezite, tiroid bozuklukları, COVID-19 (yeni koronavirüs hastalığı), sigara kullanımı, oral kontraseptif (OKS) kullanımı (59,60).

Retinal ven dal tıkanıklığı yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, oküler hipertansiyon ve glokom gibi pek çok oftalmik ve sistemik risk faktörüne sahip bir durumdur (61,62). Retinal ven dal tıkanıklığı ile ilgili yapılan bir çalışmada hipertansiyon, yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, fokal arteriyol daralması ve arteriovenöz çentiklenmenin, azalmış göz perfüzyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipertansif bulguları olmayan ve kontrol altındaki hastalarda, RVDT ile bağımsız olarak ilişkilendirilen faktörler arteriovenöz çentiklenme ve fokal arteriyoller daralma olarak belirtilmiştir (55). Retinal ven tıkanıklığı'nin sistemik HT, DM ve HL ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için 2008'de yayınlanan bir meta-analizde, HT ve HL ile RVDT arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Bununla beraber aynı çalışmada, SRVT ile DM arasında gözlemlenen ilişkinin aksine RVDT ile DM arasında herhangi bir ilişki gözlemlenmemiştir (63,64). Ancak diyabetin hem RVT hem RVDT riskini arttırdığına dair görüşler de mevcuttur (65). Retinal ven dal tıkanıklığı ile diğer risk faktörleri olan glokom ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (63,66). Özellikle 50 yaşından küçük hastalarda RVDT nadirdir ve bu hastalarda VKİ ile arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (67). Farklı meta-analizlerde hiperkoagülabilité, trombofilik risk faktörleri ve RVDT arasındaki ilişki incelenmiş olup; çalışmalarda hiperhomosisteinemi ve anti-kardiyolipin antikorları ile RVDT'nin arasında önemli bir ilişki olduğu görülmüştür. Faktör V Leiden mutasyonu, MTHFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz) gen mutasyonu, protein C ve S eksiklikleri, antitrombin eksikliği ve protrombin gen mutasyonlarının yatkınlığı arttırdığı düşünülmekle birlikte RVDT ile aralarındaki ilişki konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Anti-kardiyolipin antikorları; özellikle SLE, anti-fosfolipid sendromu ve Behçet hastalığı gibi durumlardaki tıkanıklarla ilişkilidir (66,68,69).

2.5.3. Patogenez

Olguların çoğunda altta yatan faktör arteriyel hastalıktır. Aterosklerotik değişikliklerin (özellikle arteriovenöz geçiş) endotel hücre hasarı ve tromboz yoluyla venül tıkanıklığına yol açtığı düşünülmektedir. RVDT olgularının çoğunda (%97,6-100) kalın duvarlı arter ince duvarlı venin önünde seyreder (70–72). Arter ve ven ayrıca çaprazlaşma yerlerinde bu geçişlerde ortak bir adventisyal kılıfı paylaşır ve bu da geçişlerde ven tıkanıklığına yatkınlığa katkıda bulunur. Arterioskleroz, arterin sertliğini artırır ve bu da arteriovenöz geçişlerde RVDT'nin mekanik patogenezini destekler (71,73). Sert arter tarafından vene mekanik bası ve venin sıkıştırılması, arteriovenöz geçişlerde türbülanslı kan akışına ve ven duvarındaki intima, media, endotel tabakalarında hasara yol açarak ven tıkanıklığına sebep olur (74,75). Ayrıca hiperkoagülabilité, anormal kan akışı ve endotel hasarından oluşan Virchow triadı vasküler tromboza yatkınlık oluşturur (76). Nadiren Behçet hastalığı, Toxoplazmozis, oküler Sarkoidoz, Eales hastalığı gibi özellikle inflamasyona yol açan oküler hastalıklar sekonder RVDT'ye yol açabilir (77).

Süperotemporal (TS) RVDT'nin diğer kadranlara kıyasla daha yüksek görülme sıklığının, TS'de daha fazla sayıda arteriovenöz geçiş (çaprazlaşma) olmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Bu durum aynı zamanda arteriovenöz çentiklenmenin RVDT'de patofizyolojik bir neden olduğu hipotezini desteklemektedir. Göz Hastalığı Vaka Kontrol Çalışma Grubu çalışmasında RVDT'li hastaların önemli ölçüde daha fazla arteriovenöz geçişe sahip olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca RVDT'li 106 gözde yapılan bir çalışmada, 105'inde tıkanıklık bölgesinde arter, venin önünde yer almaktaydı (74).

RVDT'deki görme kaybının en önemli nedeni maküler ödemdir. Çoklu inflamatuvar kaskadların maküler ödemin patogenezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir; VEGF, interlökin-1 alfa, interlökin-6, interlökin-8, monosit kemoreaktant protein-1 (MCP-1), tümör nekroz faktör (TNF) alfa gibi inflamatuvar ve anjiyojenik faktörler patogenezde rol oynar (78). RVDT'li hastalardan vitreus örnekleri, kontrollerle karşılaştırıldığında VEGF, IL-8, IL-6 ve MCP-1'in artmış seviyeleri

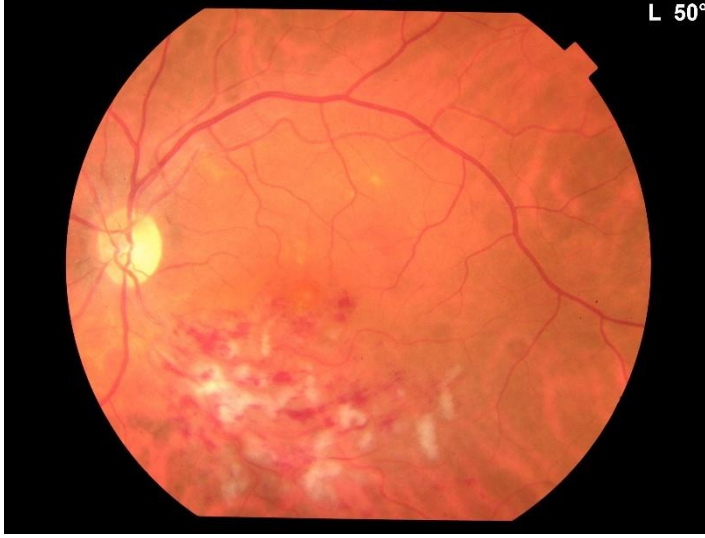
gösterilmiştir (79–81). RVDT’de endotel hücreleri, müller hücreleri ve retinal epitel hücrelerinden aşırı VEGF üretilir, bu da vasküler geçirgenlik artışına neden olarak maküler ödem gelişiminde rol oynar (82).

2.5.4. Klinik Bulgular (RVDT Klinik- Oftalmoskopik Bulguları)

RVDT’de görme kaybının başlıca nedeni maküla ödemi ve maküla iskemisidir. Görme kaybı etkilenen venin bulunduğu bölgeye ve izlediği yola (trasesine) göre değişmekle birlikte; nazal dal tıkanıklıklarında görme başlangıçta ve erken dönemde etkilenmeyebilir ancak temporal RVDT etkilenen bölge ve maküla tutulumuna bağlı erken görme kaybı gelişebilir.

Akut dönemde tıkanan venin izlediği yola uyan bölgede retina ödemi, yumuşak eksudalar, intraretinal hemorajiler, venlerde dilatasyon ve kıvrımlanma görülebilir (Şekil 8). Maküler ven tıkanıklıklarına göre büyük dal tıkanıklıklarında; maküla ödemi, seröz dekolman ve sekonder epiretinal membran (ERM) daha fazla görülür.

Kronik dönemde ise mikroanevrizmalar, kapiller dilatasyon, kollateral ve telenjiektatik damar oluşumları meydana gelir (83). Tıkanıklık iskemikse klasik olarak, iskemik olmayan RVDT'ye kıyasla intraretinal kanama dağılımı daha yaygın kama şeklinde bir görünümü vardır. Arteriovenöz geçişte kanama bulunabilir ve bu “Bonnet işareti” olarak adlandırılır (84). RVDT’de hastalar oklüzyonun yeri ve şiddetine bağlı olarak çeşitli ani ağrısız görme kaybı veya görme alanı defekti ile başvururlar. Nadiren, özellikle tedavisiz geç başvuran RVDT’li hastalarda iris, açığı ve retina neovaskülarizasyonu görülebilir. Belirti ve bulgular arasında rubeozis iridis, vitreus hemorajisi ve neovasküler glokom görülebilir (14).



Şekil 8: Sol inferior RVDT olan hastanın fundus fotoğrafı- Kayseri Şehir Hastanesi Arşivinden (Alt temporal arkuat ven trasesine uyan tipik (kıymık hemorajiler) alev şekilli ve nokta-benek hemorajiler, atılmış pamuk lekeleri şeklinde yumuşak eksudalar)

2.5.5. Klinik Tanısı

Akut dönemde RVDT'nin teşhisi genellikle klinik muayenede oftalmoskopi ile konulabilir. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) ve OKT ile de makula ödeminin, iskemik ve anatomik değişikliklerin daha iyi görüntülenmesi sağlanır.

Hastalarda görme kaybı başlangıç zamanını ve sistemik risk faktörlerini de içeren detaylı bir öykü alındıktan sonra görme keskinliğinin tespiti ve detaylı fundoskopi muayene bulgularına dayanarak RVDT tanısı klinik olarak konulabilir. Bazen arada kalın vakalarda ya da RVDT'yi sınıflandırmak ve iskemik alanları tespit etmek için OKT ve FFA ile daha ileri düzeyde araştırmalar gerekebilir. Rubeozis ve neovasküler glokomun erken belirtilerini tespit etmek için ilk ve sonraki muayenelerde iris ve açının dikkatli bir şekilde muayenesi yapılmalıdır. İskemi alanları FFA kullanılarak değerlendirilebilir. Makula ödeminin (MÖ) yaygınlığı ve komplikasyonların varlığı fundoskopik muayene veya FFA ile tespit edilebilir. OKT çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliğini ve makula ödeminin çözülmesini izlemek, RVDT patogenezi açıklamak ve retina kalınlığının kantitatif ölçümleri için yaygın olarak kullanılır, özellikle MÖ'yi tespit ve takipte en iyi yöntem olarak kabul edilir. (14,83).

2.5.5.1. OKT Bulguları

OKT vücuttaki dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler alabilen non-invaziv ve non-kontakt bir görüntüleme tekniğidir. Çalışma prensibi B-mod ultrasonografiye (USG) benzer, USG'den farkı non-kontakt olması ve ses yerine ışık kullanılmasıdır. OKT ile nicel ölçümler yapılabilir. Diod laser ışığı (830 nm, infrared dalga boyuna yakın ışık) kullanarak optik reflektivite ölçülür (38).

RVDT'de başlangıçtaki makula ödeminin miktarının bilinmesi, tedavi gerekliliği ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır.

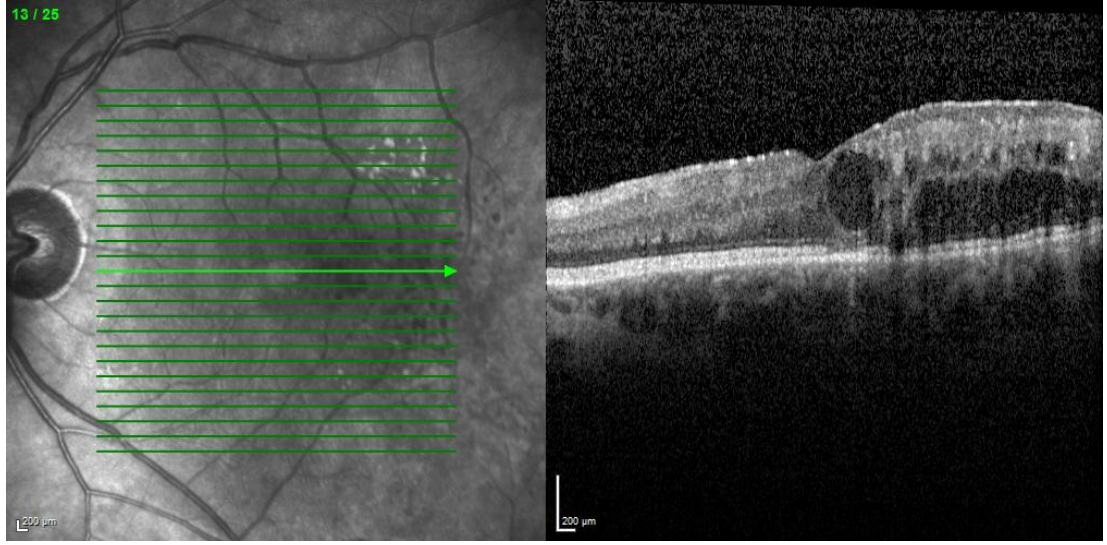
RVDT'de OKT'de özellikle etkilenen kadranda kistoid makula ödemi (KMÖ), fovea kontüründe kayıp, makula kalınlığında artış, retina içinde sıvı birikimi, seröz retina dekolmanı (SRD), makula deliği, ERM izlenebilir (85,86).

RVDT'de görme keskinliğini etkileyen en önemli faktör makula ödemidir (Şekil 9 ve 10). Ayrıca literatürde OKT'de foveada sert eksuda, subfoveal dekolman ve fotoreseptör tabakasındaki hasar bulgularıyla kötü görsel prognoz arasında ilişki bulunmuştur (85).

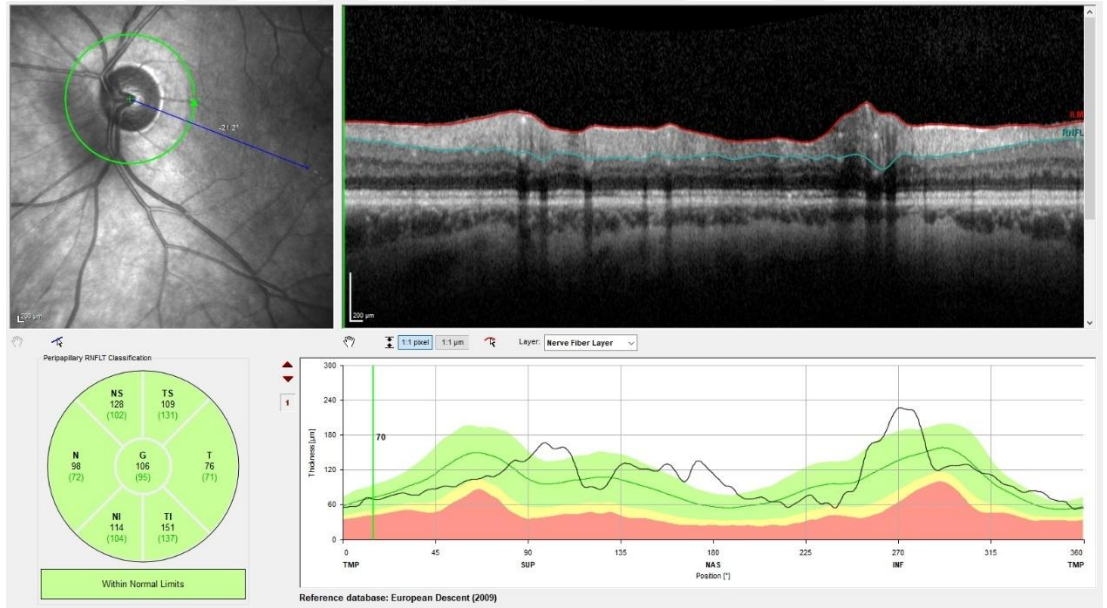
OKT'de retina içi sıvı birikim alanları ve SRD hiporeflektivite gösterir iken, ERM alanları hiperreflektivite gösterir. Kistoid makula ödemindeyse birbirlerinden hiperreflektif septalarla ayrılmış hiporeflektif kistik boşluklar görülür (85).

Özellikle tedaviye geç başlanan durumlarda, refrakter (dirençli) makula ödemi olgularında OKT'de; tedavi öncesi daha yüksek santral retina kalınlığı, diske daha yakın retinal ven tutulum yeri, DPT değişiklikleri, ELM bozulması ve mikroanevrizmalar görülebilir (87).

Maküler hemoraji, iskemi ve atrofi de kalıcı görme kaybına yol açabilen diğer bulgulardır (88).



Şekil 9: Sol inferior RVDT SD-OKT maküler ödem görüntüsü (Kayseri Şehir Hastanesi arşivinden)



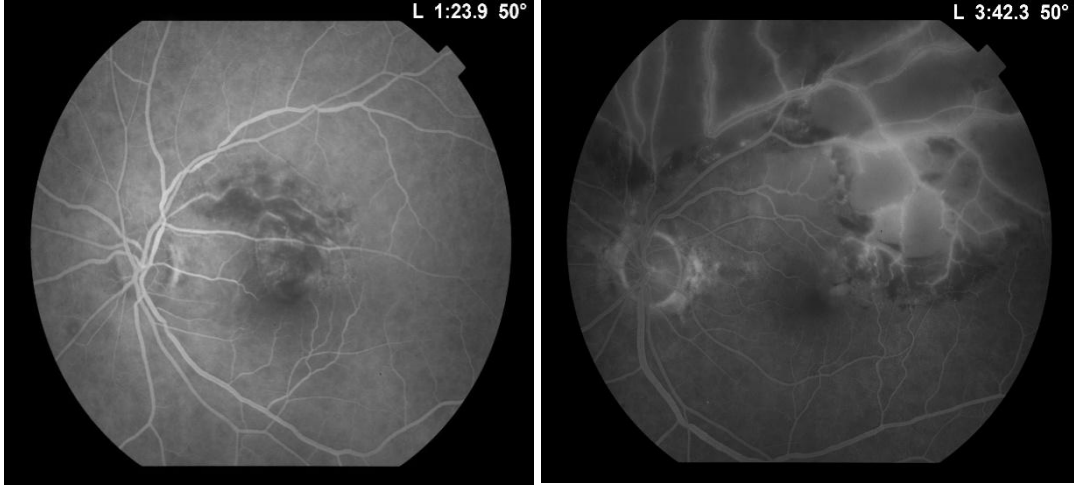
Şekil 10: Sol inferior RVDT SD-OKT ve RNFL (RSLT) görüntüsü (Kayseri Şehir Hastanesi arşivinden)

2.5.5.2. FFA Bulguları

İntravenöz floresein boyası kullanılarak öncelikle retinal vasküler yapıların olmak üzere RPE ile koroidal vasküler dolaşım ile ilgili de veri ve görüntülerin kaydını sağlayan invaziv tanısal bir testtir. Fundus floresein anjiyografi hem tanı koymada hem RVDT tedavisine rehberlik etmede faydalıdır (89).

Akut fazda venöz dolum etkilenen damarda hemen her zaman gecikmiştir. Bazen arterioller dolum da ciddi RVDT'lerde gecikebilir. Hemoraji ve iskemiye bağlı hipofloresans yaygın bulgulardır (Şekil 11). Kıvrımlı ve dilate damarlar görülebilir. Etkilenen bölgeye yakın ven duvarları olmak üzere retinal damarlar floresein ile boyanabilir. Neovaskülarizasyon geliştirse anjiogramda bol miktarda lokalize sızıntı alanı görülürken kollateral damarlar geliştirse bu damarlar floresein sızdırmaz. Maküla ödemi gelişmişse FFA'da net bir şekilde görülebilir, oklüzyon alanına göre tüm foveayı ve etkilenen kadranı tutabilir (77).

Çalışmalarda iskemik RVDT'de neovaskülarizasyon (NV) riskini sınıflandırmak için en az 5 disk çapı (DÇ) retinal non-perfüzyonu kabul eden kriterler kullanılmıştır (90,91). En az 5 DÇ'lik non-perfüzyon alanına sahip gözlerin %36'sında NV gelişmiştir (92). İskemik RVDT'li hastalarda zamanla ortaya çıkabilecek potansiyel diğer NV'leri izlemek için kontrollerde düzenli aralıklarla FFA yapılabilir. Mikroanevrizmalar FFA ile tespit edilebilir, sızıntı alanları bazı mikroanevrizmaların tespitini önleyebilir. Mikroanevrizmalar genellikle dirençli ve kalıcı maküla ödemi ile ilişkilidir (88).



Şekil 11: Sırasıyla iskemik olmayan (soldaki), iskemi ve vasküler sızıntısı olan (sağdaki) farklı RVDT hastalarının FFA görüntüleri (Kayseri Şehir Hastanesi arşivinden)

2.5.6. RVDT Ayırıcı Tanısına Giren Hastalıklar

- Hipertansif Retinopati
- Diyabetik Retinopati
- Radyasyon Retinopatisi
- Retinal Anjiomatöz proliferasyon
- Maküler Telenjiyektazi (77).

2.5.7. Sistemik Araştırma ve Laboratuvar Değerlendirmesi

Özellikle SRVT geçiren ve 50 yaşın altındaki genç hastalarda olmak üzere, RVT/RVDT risk faktörleri yoksa hastanın tıbbi öyküsü, kan basıncı değerlendirilmesi ve fizik muayeneyi içeren genel tıbbi bir değerlendirme yapılmalı ve tam kan sayımı, biyokimya profili, koagülasyon faktörleri, lipid profili, Hemogloblin A1c testleri istenmelidir. Tıbbi öyküde ve bulgulara kanama profilinde bir bozukluk, hiperviskozite durumu, kan diskrazisi şüphesi varsa ileri hematolojik değerlendirme açısından Hematoloji ve Romatolojiyle birlikte değerlendirme gerekebilir. Gerekli durumlarda ileri laboratuvar tetkikleri; antifosfolipid antikor, lupus antikogulanı,

antitrombin 3, faktör V leiden, protein C, protein S, serum protein elektroforezi, kompleman faktörleri, homosistein seviyelerini içermelidir. İnflamasyon ve pars planit bulguları mevcutsa otoimmün vaskülit araştırılmalı, ilaç kullanımı ve kadınlarda OKS kullanımı sorgulanmalıdır (77).

2.5.8. RVDT Komplikasyonları

Retinal ven tıkanıklığı ve RVDT’de görme azalmasının nedenleri ve görülebilen başlıca komplikasyonlar arasında; maküler ödem, maküla iskemisi, retinal neovaskülarizasyon, makroanevrizmaların oluşumu, fovea üzerinde kanama, retinal telenjiyektazi, seröz retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, ERM, maküla deliği (maküler hole), neovasküler glokom, traksiyonel ve regmatojen retina dekolmanı yer almaktadır (14,88).

2.5.8.1. RVDT’de Maküler Ödem ve Patogenezi

Maküler ödem, RVDT’nin sık karşılaşılan ve görmeyi tehdit eden bir komplikasyonudur. Yüz dokuz RVDT vakası üzerine yapılan bir çalışmada, büyük (majör) RVDT’li hastaların %90’ı ve maküler RVDT’li hastaların %97’sinde MÖ gelişmiştir. RVDT ve MÖ vakalarının yaklaşık %50’sinde bir yıl içinde kendiliğinden düzelebilirken, uzun süreli hipoksiye bağlı ödem, kalıcı görme kaybına yol açabilir. RVDT’de maküler bölgede kapiller kan akışının azalır. Ateroskleroz, hipoksiye yol açarak, hipoksik dokulardan hipoksi-indüklenebilir faktör-1a (HIF-1a) sentezine yol açar. HIF-1a, endothelin-1 ve VEGF üretiminde artışa ve endotel geçirgenliğinin artmasına, kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açarak MÖ ve eksüda oluşumunu tetikler. Vasküler endotelial büyüme faktörü ve interlökin-6 (IL-6) seviyelerindeki artışın, RVDT’deki MÖ’nün şiddeti ve perfüzyon eksikliği olan alanın büyüklüğü ile korele olduğu saptanmıştır. RVDT sonrası VEGF mRNA’sının rat modelinde 3. günde, fare modelinde 7. günde nöroretina hücrelerinde yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve interlökin-8 (IL-8) gibi çeşitli proinflamatuvar faktörlerin, vitreus sıvısında yüksek seviyelerde bulunduğu ve bu durumun, damar duvarı yıkımına, retina-kan bariyerinin bozulmasıyla artan endotel

permeabilitesine yol açarak ödemin oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Retina pigment epiteli hücreleri ve müller glial hücreler tarafından gerçekleştirilen sıvı klerensinin azalması maküler ödemin gelişimine katkıda bulunabilir. Müller hücrelerinin disfonksiyonel hale geldiği bir RVDT rat modelinde; hücrelerin gliozisine bağlı potasyum kanallarının inaktive olduğu belirlenmiştir. Bu inaktivasyon interstisyel potasyum iyonlarının birikmesine ve müller hücrelerinde aquaporin-4 kanalı aracılı sıvı alımı azalmasına yol açmıştır. Diğer bir patogenetik mekanizma ise venüllerdeki hidrostatik basınç arttığında, tıkanıklıklar nedeniyle damarlar üzerinden sıvı sızmasının artacağını öngören Starling yasasına dayanır. Noma ve arkadaşları, vasküler permeabilite ile ilişkili VEGF ve çözünebilir VEGF-2 seviyelerinin maküler ödemde vitreus sıvısında arttığını ve bununla ödemin şiddeti arasında bir korelasyon bulunduğunu tespit etmiştir (14,88)

2.5.8.2. Neovaskülarizasyon

Kronik MÖ ve NV'a bağlı vitreus hemorajisi (VH) görme keskinliğinde azalmaya yol açan yaygın nedenlerdir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyelerindeki artış neovaskülarizasyonu uyarır. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, 308 hastanın %3,9'unda NV geliştiği ve bu durumun, ana dal arterinde dolum defekti (iskemi) bulunan RVDT hastalarında daha sık görüldüğü belirtilmiştir; bu grubun %21,4'ü NV göstermiştir. RVDT hastalarında disk kanamaları gözlemlenmiş olup, bu durumun normotansif glokoma sahip hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir. RVDT'de neovasküler glokomun SRVT'ye göre daha nadiren görüldüğü belirtilmiştir (14). Neovasküler komplikasyonlar, RVDT'de kapiller nonperfüze etkilenen alanın daha küçük olmasından dolayı daha az görülmektedir. Retinal NV, anterior segment NV'ye göre daha sık görülmektedir. Hayreh ve Zimmerman NV'nin yalnızca majör RVDT'de meydana geldiğini belirtmişlerdir (88). Ayrıca, retinal NV'ler vitreus traksiyonuna ve traksiyonel retina yırtıklarına yol açabilir. RVDT olgularında oklüzyon bölgesinde ve ekstrafoveal bölgede vitreus traksiyonu gelişebilir. Regmatojen retina dekolmanı, seröz retinal dekolmanına kıyasla daha az yaygındır ve 214 RVDT hastasının 230 gözünde yapılan bir retrospektif çalışmada; retinal yırtıkların total %3 insidansının içinde %1,3'lük bir insidansla regmatojen retina dekolmanı bildirilmiştir (14).

2.5.8.3. Seröz Maküla Dekolmanı

Artan VEGF seviyelerinin, seröz retina dekolmanı olasılığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüzdokuz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; SRD, majör RVDT vakalarında, maküler RVDT'ye kıyasla daha yaygın bulunmuştur. Maküler 39 RVDT vakasının 8'inde (%21), majör 70 RVDT vakasının 44'ünde (%63) SRD gözlemlenmiştir. Diğer bir retrospektif çalışmada ise 111 hastada SRD insidansı %20 olarak bulunmuştur (14).

2.5.9. Retinal Ven Tıkanıklığı (RVT / RVDT) Tedavisi

RVDT tedavisinde amaç; MÖ, neovaskülarizasyon ve maküler iskemi dahil olmak üzere görme kaybına neden olan komplikasyonlara yöneliktir. Sistemik risk faktörleri değerlendirilerek optimize edilmelidir. Antikoagülasyon ve antiplatelet kullanımının RVDT'nin yönetiminde kanıtlanmış bir faydası yoktur (13).

2.5.9.1. Gözlem

Görme keskinliğinin (GK) nin etkilemediği durumlarda, iskemi ve NV yok ise, retinal ödemin foveayı ve maküla çevresini tehdit etmediği durumlarda hastalar tedavisiz takip edilebilir. RVDT'de spontan gerileme SRVT'ye göre daha sık görülür (93).

2.5.9.2. Lazer Fotokoagülasyon (LFK)

Anti VEGF ajanlar kullanılmaya başlanmadan önce, BVOS (Branch Vein Occlusion Study) grubu tarafından yapılan çalışmalarda lazer fotokoagülasyon (LFK), MÖ veya retinal NV olan RVDT tedavisinde altın standart olarak kabul edilmekteydi (90,94).

Grid LFK, görme keskinliği 20/40 veya daha düşük olan ve en az 3 ay boyunca görme iyileşmesi göstermeyen, perfüze MÖ olan hastalarda düşünülebilir. Lazer fotokoagülasyonu uygulanmadan önce, makülada kapiller nonperfüzyonun etkilenen alanını ve sızıntı kaynağını belirlemek için FFA yapılır. Ayrıca, görme kaybının

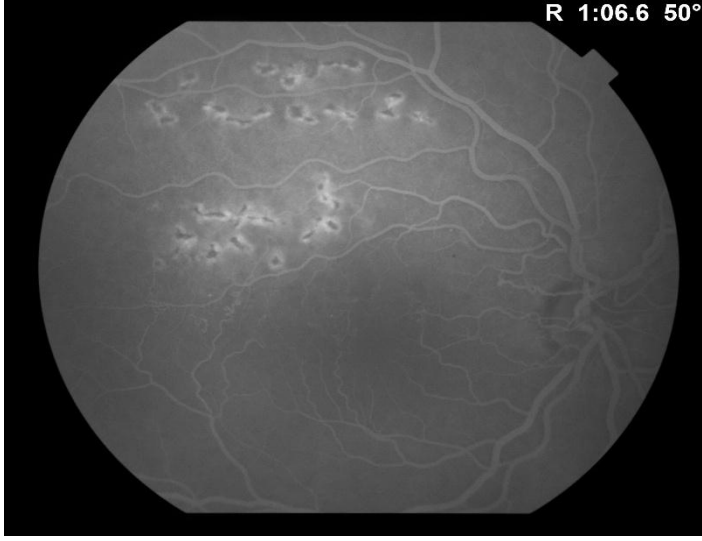
maküler ödemden mi yoksa foveal avasküler bölgenin genişlemesiyle ilişkili iskemiden mi kaynaklandığı değerlendirilmelidir. Grid (ızgara) LFK önerilen parametreleri; 0,1 saniye süreyle, orta beyazlıkta yanık oluşturacak güçte, 100 µm çapında spot boyutudur. FFA, MÖ'nün çözülmesini ve ek lazer tedavisinin gerekliliğini değerlendirmek için 2-4 ay arayla tekrar edilebilir. LFK, sızıntı alanı üzerine ızgara şeklinde uygulanır, büyük damar arkadlarına kadar veya periferik alanlara kapiller boşluk bölgesinin kenarına yapılmaz.

LFK'nın etki mekanizmasının, MÖ yakınlardaki kapiller yatakların tahrip edilerek arteriyel kan akışının azalması ve geriye kalan kapillerlerin daha az yoğun, sağlam kılcal damar yataklarına boşalmasına imkân sağlanması olarak düşünülmektedir.

Sektöryel LFK vitreus hemorajisini (VH) önlemek için de kullanılmaktadır. BVOS grubunun sonuçlarına göre; retinal kapiller nonperfüzyonu 5 DÇ fazla olan RVDT hastalarına, NV gelişmeden önce bir kez scatter (saçılım) LFK önerilmektedir. BVOS verileri, NV gelişmeden önce yapılan scatter LFK'in VH'yı önlemede, NV gelişiminden sonra yapılan uygulama kadar etkili olduğunu göstermektedir (90).

Scatter LFK için önerilen parametreleri 0,1-0,2 saniye süreyle, orta beyazlıkta yanık oluşturacak güçte, spot boyutu 200-500 µm çapında önerilmektedir (Şekil 12). Scatter lazeri, FFA'deki kapiller non-perfüzyon alanına periferik olarak, foveanın merkezinden en az iki DÇ uzaklıkta ve ekvatora kadar uygulanması önerilir (13,88).

Grid LFK uygulaması ile koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis, lazer skarlarının genişlemesi ve görme alanı kayıpları gibi komplikasyonlar nedeniyle eşik altı mikropulse diod lazerler geliştirilmiştir. Eşikaltı mikropulse LFK'nın daha çok RPE'yi hedef aldığını, nöral retina ve daha derin yapılarda ortaya çıkabilecek negatif termal hasarı azalttığı birçok çalışmada belirtilmektedir (95,96).



Şekil 12: Scatter LFK yapılmış RVDT olgusunun FFA fotoğrafı (Kayseri Şehir hastanesi arşivinden)

2.5.9.3. İntravitreal Anti- VEGF Tedavi

VEGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ailesinin bir üyesidir. VEGF gen ailesinde, kromozom 6p12'de bulunan VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasenta büyüme faktörü (PIGF) yer alır (97).

Anjiyogeneizde önemli role sahip bir mediatör olan VEGF, 45 kDa'lık bir moleküldür. Homodimerik, heparin bağımlı ve glikoprotein yapıda olan VEGF'in; aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 veya VEGF A, B, C, D, E şeklinde adlandırılan birçok alt grubu vardır. Gözde en fazla VEGF 165 izoformu bulunur (97,98). VEGF; pıhtılaşma ve trombolitik yollarda bulunan moleküllerin ekspresyonu, sitokin sentez ve salınımı, düz kas hücre hiperplazisinin düzenlemesi ve endotel hücrelerinin biyolojik birçok fonksiyonlarında rol alır. VEGF endotel hücreleri üzerinde yer alan ve tirozin kinaz yapısındaki VEGFR-1(Flt-1) ve VEGFR-2 (KDR) reseptörleri ile hücre içi sinyal iletim yollarını harekete geçirerek etki eder (99). Endotel hücreleri, RPE, perisitler ve müller hücreleri hipoksi durumunda VEGF üretebilirler. Artan VEGF, kan-retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini arttırarak retina ödeme ve endotel hücre proliferasyonuna sebep olur (100).

RVT, proliferatif DRP, neovasküler glokom ve ROP göz içi artmış VEGF düzeyleri bildirilmiştir (101).

RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavi etmek için Ranibizumab (Lucentis), Aflibercept (Eylea), Bevacizumab (Avastin), ve Faricimab (Vabysmo) olmak üzere çeşitli anti-VEGF ajanları mevcuttur.

2.5.9.3.1. Pegaptanib (*Macugen, OSI Eyetech*)

Pegaptanib etki mekanizması VEGF165'e bağlanarak, VEGF165'in reseptörü olan VEGFR2 ile bağlanmasına engel olmaktır. Anti-VEGF tedavilerde ilk olarak piyasaya çıkan Pegaptanib (Macugen, OSI Eyetech) 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış olup, göz hastalıklarından yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) ve koroid neovaskülarizasyonu için kullanılmıştır. Ancak etkisinin kısıtlı olmasından dolayı sonrasında yerini farklı jenerasyon anti-VEGF tedavilere bırakmıştır (102). Bennet, DRP ve RVDT ile ilgili çalışmasında, 7 RVDT'ye sekonder MÖ bulunan vakanın altı aylık takibinde GK'da artış, retina perfüzyonunda düzelme ve MÖ'de azalma olduğunu bildirmiştir (103). Wroblewski ve ark.'ları ise 2010 yılında yayınladıkları 18 RVDT olgusunu içeren bir çalışmada, 6 hafta arayla 1.mg ve 0,3 mg dozlarında pegaptanib uygulamış ve 54 haftalık takipte MÖ'de azalma ve GK'de artış bildirmiştir (104).

2.5.9.3.2. Bevacizumab (*Avastin; Genentech, San Francisco, U.S.A*)

Etkisini, VEGF'e özgül olarak bağlanarak ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize ederek gösteren, rekombinant hümanize (insan kaynaklı) bir monoklonal antikordur. Fab ve Fc olmak üzere iki antijen bağlama bölgesine sahiptir. Metastatik kolon kanseri tedavisinde adjuvan olarak kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır. (105). Bevacizumabın özellikle 2005'ten sonra; YBMD tedavisinde, neovaskülarizasyon ve vasküler sızıntı ile ilişkili olan birçok göz rahatsızlığı tedavisinde off-label (etiket dışı) kullanımı artmıştır (106). 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada RVT'li olgularda (9 SRVT, 12 RVDT) intravitreal 1,25 mg Bevacizumab enjeksiyonu uygulanarak kısa süreli MÖ azalması, görmede artış saptanmış ve elektroretinografi (ERG)'de olumsuz bulgu izlenmemiştir (107). Bevacizumab etkisini endotel hücrelerinin yüzeyindeki VEGF-R-1 (Flt-1) ve VEGF-R-2 (KDR) reseptörlerine bağlanarak VEGF'in buraya bağlanmasını önleyerek

gösterir (108). Bir deneysel hayvan çalışmasında Bevacizumabın makülaya, optik sinire ve retinal damarlara hızla nüfuz ederek enjeksiyondan 1 gün sonra foveadaki fotoreseptörlerin içinde birikmesi gösterilmiş olup, bu durum RVDT ve RVT'ye bağlı MÖ tedavisinde gözlenen hızlı etkiye kanıt oluşturabilir (109).

Bevacizumab dozunun etkinliği Wu ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada değerlendirilerek, bu çalışmada 2,5 mg ve 1,25 mg dozları karşılaştırılmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDK) ve santral alan kalınlığı üzerinde iki doz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 6. ayda, 1,25 mg grubunda ortalama EİDK artışı 5,1 satır, 2,5 mg grubunda ise 4,5 satır olarak bulunmuştur (110). RVT/RVDT tedavisinde intravitreal tek doz Bevacizumabın etkinliğinin ortalama 6-8 hafta arasında sürdüğü belirtilmiştir (111). Ayrıca Bevacizumab RVT'de neovasküler glokoma sekonder iris NV'u tedavisinde de yararlıdır (112). Bevacizumab ile ilişkili belirtilen sistemik yan etkiler; yara iyileşmesinde gecikme, gastrointestinal sistem kanaması, burun kanaması, hipertansiyon, tromboemboli, lökopeni, proteinüri, halsizlik ve ishaldir (113). İlacın intravitreal uygulandığında sistemik geçişi ve dozu düşük olduğundan sistemik ve göze ait yan etkileri nadirdir (111). Ancak Bevacizumab enjeksiyonu sonrası bir olguda 2 gün sonra retinal arter dal tıkanıklığı geliştiği ve başka bir olguda ise başlangıçta non-iskemik olan SRVT'de Bevacizumab enjeksiyonu sonrası iskemi geliştiği bildirilmiştir (114,115). Bevacizumabın çoğunlukla kendi farmakolojisinden olmayan ancak uygulama tekniği, yeri ve özeniyle ilgili göze ait komplikasyonlar; katarakt, vitre içi hemoraji, retina dekolmanı ve endoftalmi olarak sayılabilir (116).

RVDT'ye bağlı MÖ tedavisinde 1,25 mg intravitreal Bevacizumab (IVB) kullanımını değerlendiren birçok küçük prospektif çalışma mevcuttur. Russo ve arkadaşlarının yaptığı daha büyük bir çalışmada, 30 RVDT'li gözde rastgele seçilerek grid (ızgara) lazer tedavisi (Grid lazer tedavisi başlangıçta uygulanmış ve 3. ayda yeniden değerlendirilerek gerekirse tedaviye devam edilmiştir) veya intravitreal Bevacizumab (1, 3, 6 ve 12. aylarda uygulanmış) tedavisi uygulanmış olup, 12. ayda Bevacizumab grubunda ortalama EİDK artışı 15 harf (0.31 logMAR) olurken, grid lazer grubunda bu artış 10 harf (0.20 logMAR) olarak bildirilmiştir (117). Bu çalışmadaki ortalama görsel kazanç, RVDT ile ve VIBRANT ve HORIZON çalışmalarındaki ortalama EİDK kazanımlarıyla benzerdir (118,119).

BERVOLT çalışmasında ise, RVDT ve SRVT'ye bağlı MÖ'de Bevacizumab'ın güvenliğini ve etkinliği retrospektif olarak incelenmiş olup; 1,25 mg Bevacizumab ile tedavi edilen RVDT grubunda EİDK'daki ortalama genel değişimin 13 harf (0,25 logMAR) düzeylerinde olduğu ve önemli bir olumsuz yan etki olmadığı bildirilmiştir (120).

2.5.9.3.3. Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab VEGF-A'nın tüm aktif formlarını inaktive ederek etkisini gösteren, rekombinant olarak üretilen hümanize edilmiş, 48 kilo daltonluk (kDa), Fc parçası çıkarılmış monoklonal bir antikordur. Fc kısmı çıkarılmış Ranibizumabın yarılanma ömrü azalmış olup sistemik yan etkileri yönünden daha güvenli olduğu ve retina içine daha iyi penetre olduğu kabul edilmektedir. İlk olarak YBMD hastalarında gelişen koroid neovaskülarizasyonu (KNV) tedavisinde FDA onayı almıştır (121). RVDT/RVT tedavisi için FDA onayı alan ilk anti VEGF Ranibizumabdır (122,123).

BRAVO (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion) çalışması ve CRUISE (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Central Retinal Vein Occlusion) çalışması olarak bilinen RVT'ye bağlı MÖ'de ranibizumabın etkisine bakılan iki büyük araştırmada; 6 aylık izlenimde sham enjeksiyonu, 0,3 mg ve 0,5 mg Ranibizumab karşılaştırılmış; sham grubuna göre Ranibizumab grubunda SMK ve GK'da iyileşme daha fazla görülmüştür. BRAVO çalışmasında ayrıca Ranibizumab grubunda grid lazere daha az ihtiyaç duyulmuştur. HORIZON (Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Long-term Follow-up) çalışması ise bu çalışmaların devamı niteliğinde olup, Ranibizumab'ın uzun dönemdeki etkilerine bakılmıştır. SRVT'de azalmış GK ile azalan Ranibizumab kullanımı ve kontrol muayanesi arasında bağlantı olduğu, RVDT'si olan hastalarda GK'nin daha stabil olduğu görülmüştür. Hastaların aylık takiplerine GK ve MÖ durumu stabil olana kadar devam edilmesi ve takip süre aralıklarının kademeli olarak artırılması gerektiği belirtilmiştir (118,122,123).

SHORE çalışmasında MÖ olan 202 RVT hastası 15 ay boyunca takip edilmiştir. Aylık Ranibizumab enjeksiyonları ile Pro re nata (PRN, gerektiğinde tedavi) enjeksiyonlarının dezavantajları ve avantaj karşılaştırılmış olup; her iki grup da SMK ve görme kazancı açısından benzer bulunmuştur (124). Bir çalışmada intravitreal

Ranibizumab enjeksiyonu sonrası bir olguda, SRAT geliştiği bildirilmiş olup, VEGF inhibisyonu ile retinal arter oklüzyonu riskinde artış olabileceği yönünde görüş belirtilmiştir (114). Bevacizumab ve Ranibizumabın sistemik dolaşıma geçmesinden dolayı diğer gözde de enjeksiyon yapılmaksızın etkili olabileceği bildirilmiştir (125).

2.5.9.3.4. Aflibercept (Eylea®)

Aflibercept; 115 kDa büyüklüğünde, insan VEGF reseptör 1'in ikinci parçası ve VEGF reseptör 2'nin üçüncü parçasının taklidiyle, insan immünoglobulin G1'in Fc bölümünün birleşiminden oluşan rekombinan bir reseptör füzyon proteinidir (126).

VEGF-A ve VEGF-B isoformlarına yüksek afinite ile bağlanarak etkisiz hale getirir. İn vitro ortamda, diğer intravitreal anti-VEGF'lere göre VEGF-A'ya afinitesi daha yüksektir. Ayrıca Aflibercept damar permeabilitesinde önemli olan, PIGF'ü bağlar ve etkisiz hale getirir (127). İlk kez 2011 yılında YBMD tedavisinde FDA onayı almış olup, DRP ve RVT'ye bağlı MÖ tedavisi için daha sonra kullanım onayı almıştır (128). Yarılanma ömrü uzun olmasından dolayı, düşük dozlar ile uzun süreli etki sağladığı düşünülmektedir. Kuzey Amerika'da yapılan COPENICUS (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion) çalışmasında, SRVT'ye bağlı MÖ olan 189 hastadan 75 hastaya sham enjeksiyonu ve 114 hastaya intravitreal Aflibercept tedavisi uygulanmış olup; tedavinin altıncı ayında Aflibercept tedavisi uygulanan grupta, sham grubuna göre GK'da anlamlı artış ve MÖ'de belirgin azalma bildirilmiştir. Aflibercept grubunda NV görülmemiş olup, bir hastada ise endoftalmi ve bir hastada da SRAT görülmüştür (126). COPENICUS çalışmasına benzer sonuçlar GALLİLEO (Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion) çalışmasında da bulunmuş olup, bu çalışmada da SRVT'de afliberceptin MÖ'de belirgin düzelme ve GK'da anlamlı artış sağladığı görülmüştür (129,130). VIBRANT (VEGF Trap-Eye: Investigation of Biologic and Radiographic Assessment of Neovascularization in the Treatment of Retinal Diseases) çalışmasında, 2.0 mg intravitreal Aflibercept (IVA), grid lazer tedavisiyle karşılaştırılmış olup (Başlangıçta ve 4 hafta arayla 20. haftaya kadar IVA ile başlangıçta ve 12-20. haftalar arasında tek bir kurtarma lazeri yapılan grid lazer grubu); RVDt sonrası MÖ olan gözlerde aylık IVA'in, 24 haftalık sonuçlarda, grid LFK'a göre anlamlı olarak daha fazla görsel düzelme ve MÖ'de azalma sağladığı

gösterilmiştir (119). Aylık enjeksiyonlarla elde edilen görme iyileşmesinin, intravitreal enjeksiyonlar arası tedavinin süresinin 8 haftaya kadar uzatıldığında da sürdürülebileceğini belirtmişler ve başlangıçtaki, 24. Haftada, 52. haftada retinal perfüzyonu değerlendirerek retinal perfüzyonda da düzelmeler olduğunu bildirmişlerdir (131).

2.5.9.3.5. Faricimab (*Vabysmo™*, Genentech, San Francisco, CA),

Faricimab, Ocak 2022’de FDA tarafından diyabetik maküla ödemi (DMÖ) ve neovasküler YBMD tedavisi için onaylanan, hem anjiyopoyetin-2 (Ang-2) hem de VEGF-A’ya eş zamanlı ya da bağımsız olarak bağlanabilen ve bunları inhibe eden humanize bispesifik bir IgG monoklonal antikorudur. Etki mekanizmasını endotelial proliferasyonu engelleyerek, damar geçirgenliğini azaltarak ve anjiogenezi baskılayarak gerçekleştirir (132,133).

RVDT’ye ve HRVT/SRVT’ye bağlı MÖ olan hastalarda 6 mg intravitreal faricimabın 2 mg aflibercefte karşı olan etkinliğini, güvenliğini değerlendiren faz 3 BALATON (553 RVDT hastası dahil edilmiş) ve faz 3 COMINO (729 SRVT/HRVT hastası dahil edilmiş) çalışmalarındaki 24 haftalık sonuçlarda; Faricimab grubu EİDK kazancı ve SMK’daki azalmalar göz önüne alındığında Aflibercept grubuna benzer bulunmuş olup, istenmeyen etki olarak Faricimabın iyi tolere edilip Aflibercept ile kabul edilebilir ve karşılaştırılabilir bir güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın yayınlanan sonuçlarına göre RVT’a bağlı MÖ’i olan hastalarda Faricimab’ın yeterli etkinlikte (kullanılabilir) ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmektedir (134).

Tüm intravitreal anti-VEGF’ler gibi, Faricimab enjeksiyonunun da artmış GİB, subkonjonktival kanama, aşırı duyarlılık, retina dekolmanı, vitreus kanaması, endoftalmi ve tromboembolik olaylar gibi birden fazla potansiyel riski vardır. Hamile kadınlarda ilacın kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalar eksiktir. İlacın potansiyel immünojenitesinden dolayı tekrarlayan enjeksiyonlarda anti-Faricimab antikorunun gelişebileceği düşünülmektedir (132).

2.5.9.4. İntravitreal Steroid Uygulamaları

Kortikosteroidler membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 inhibisyonu yoluyla araşidonik asit sentezini baskılayarak prostaglandin ve lökotrien üretimini azaltır. Makrofaj aktivitesini ve lenfokin üretimini engeller, kalsiyum kanal blokajıyla ve lokal vazokonstriktif etkileriyle ödemi azaltırlar (135,136).

2.5.9.4.1. Triamsinolon Asetonid

Triamsinolon asetonid, kan-retina bariyerini stabilize eden, anti inflamatuvar etkili, VEGF seviyelerinde düşüş sağlayan, endotel hücre permeabilitesini düşüren ve ayrıca RPE'nin pompa fonksiyonunu düzenleyen uzun etkili bir steroiddir (136–138). Santral retinal ven tıkanıklığına bağlı MÖ tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA)'in etkili olduğu belirtilmiştir (138). Retinal ven tıkanıklığına bağlı MÖ tedavisinde İVTA enjeksiyonu sonrası 2-6 haftalık süre içinde GK'nın arttığı ve MÖ'de azalma olduğu bildirilmiştir. Etkisi genellikle kısa sürdüğü için birden fazla dozla tedavi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda; kısa süren etkisini uzatabilmek için tekrarlayan enjeksiyonlar gerektiği ve enjeksiyon sayısı arttıkça etkisinin azaldığı görülmüş olup bu etki düşüşünün taşıfilaksiye bağlı olduğu düşünülmektedir (13,139). İVTA enjeksiyonu sonrası; GİB artışı, katarakt, vitreus hemorajisi, retina yırtığı ve dekolmanı, endoftalmi meydana gelebilecek komplikasyonlar arasında yer alır (140).

SRVT ve RVDT'ye bağlı gelişen MÖ'de 1 mg, 4 mg triamsinolon enjeksiyonu ve kontrol grubunun karşılaştırmasını içeren SCORE (Standard care vs. CORTicosteroid for REtinal vein occlusion) çalışmasında; 2 yıllık takip sonucunda SRVT'de İVTA alan grupta görme artışı sağlanmış olup, düşük dozun (1 mg) katarakt, glokom gibi yan etkiler açısından daha güvenli olduğu görülmüştür. İVTA tedavisi alan (1 mg ve 4 mg olan iki grup) RVDT hastalarıyla grid LFK karşılaştırmasında; 1 yıllık takipte her 3 grupta da SMK'de azalma izlenmiş ancak iki triamsinolon grubu ve grid lazer grubu arasında GK'da anlamlı bir fark olmadığı sonucu bildirilmiştir. İVTA gruplarında GİB'da yükselmeler ve anlamlı katarakt oluşumu gözlemlenmiştir. Üçüncü yıl sonunda grid LFK grubunda GK'de önemli bir artış saptanmıştır. Ayrıca grid LFK, glokom ve katarakt gibi yan etkiler açısından daha güvenli bulunmuştur (13,88,141).

2.5.9.4.2. Deksametazon (DEX) İmplant (Ozurdex®, Allergan)

Deksametazon; kortizolden 30 kat, prednolden ve triamsinolondan 6 kat daha güçlü, suda çözünebilir bir steroiddir. Deksametazon anti-inflamatuar etkisinden dolayı MÖ tedavisinde kullanılır. Vitreus içindeki yarı ömrü kısadır. Tedavi devamlılığını sağlamak ve 3,5 saatlik yarılanma süresini uzatmak için farklı form arayışı gerekmiş olup, 0,7 mg deksametazon implant (ozurdex®) formu düzenlenmiştir. Deksametazon implantı: (Ozurdex®: 0,7 mg deksametazon intravitreal implant; Allergan, Inc., Irvine, CA, ABD) laktik asit ve glikolik asidin biyolojik olarak parçalanabilir bir kopolimerinden oluşan 0,7 mg mikronize deksametazon içeren bir intravitreal ilaç verme sistemidir. 0,7 mg deksametazon dozu, vitreusa aşamalı olarak yayılır ve hedef bölgelere sürekli ilaç seviyeleri sağlanır. Aynı zamanda diğer tekrarlayan ilaç verme yollarıyla oluşabilecek yan etki potansiyeli azaltılmış olur. İmplant RVT, DMÖ ve enfeksiyöz olmayan posterior üveit için Korede onay almıştır. Vitreus içinde yaklaşık 6 ay boyunca etkinliğini koruduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir (142,143).

Randomize, çok merkezli ve prospektif bir çalışma olan GENEVA (Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion With Macular Edema) çalışmasında; DEX implant (IVD) grubunda sham grubuna göre RVT ve RVDT'ye bağlı MÖ'de belirgin azalma ve GK'de anlamlı düzelme olduğu belirtilmiştir. Ön kamarada hücre ve oküler hipertansiyon DEX implant grubunda daha fazla bulunmuş olup, endoftalmi saptanmadığı bildirilmiştir. Gruplar arasında katarakt gelişimi açısından fark görülmediği ancak klinik anlamlı katarakt gelişimi açısından 6 aylık sürenin yeterli olmadığı belirtilmiştir (144). Retinal ven dal tıkanıklığına bağlı MÖ'de Ranibizumab ve DEX implant tedavilerini karşılaştıran COMBRADE-B (Head-to-head comparison of Ranibizumab PRN versus single-dose Dexamethasone for Branch Retinal Vein Occlusion) çalışmasında; 118 hastaya tek doz intravitreal DEX implant, 126 hastaya ise 3 ay boyunca aylık intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu ve devamında PRN rejimi uygulanmış olup; 6 ayda görme açısından Ranibizumab grubunda 17,3 harf kazanımı olurken, DEX implant grubunda görsel kazanım 9,2 harfte kalmıştır. DEX implantın görme üzerine olan etkisinin 2. aydan sonra azalmaya başladığı ve DEX implantın 6 aydan kısa bir zamanda tekrar dozu gerektiği belirtilmiştir (145).

Retinal ven tıkanıklığına bağlı MÖ tedavisinde kullanılan ajanların birbirlerine üstünlüğü henüz tam olarak kanıtlanmamıştır. Ancak bir çalışmada; Anti-VEGF tedavisine yanıt vermeyen RVT'ye bağlı 10 MÖ olgusunun 9'unda DEX implantın MÖ'de azalma ve GK'da artış sağladığı, yan etki profili olarak GİB yükselmesi oranının %20, katarakt oluşumu ve ilerlemesi oranının %10 olduğu, Anti- VEGF'e yeterli yanıt vermeyen RVT'ye bağlı kalıcı MÖ için uygun ve güvenli bir tedavi olabileceğini bildirmişlerdir. (146).

Daha az enjeksiyon ve ziyaret gereksinimi olan kardiovasküler riski fazla olan vakalarda ve özellikle Anti-VEGF'e dirençli MÖ bulunan hastalarda DEX implant tedavisi daha uygun olabilir. Dekametazon implantın anti-inflamatuar özellikleri, MÖ tedavisinde hızlı etkisi ve tromboembolik olaylar açısından güvenlik profili iyi olmakla birlikte; katarakt gelişimi ve GİB yükselmesi bakımından dikkatli olunmalıdır.

Özellikle afak ve arka kapsülü hasarlı hastalarda ön kamaraya geçerek GİB yükselmesi ve korneal endotelyal yetmezliğe yol açabileceğinden dolayı tercih edilmemelidir. Göz küresi (glob), göz çevresi enfeksiyonu veya şüphesi, sağlam olmayan arka lens kapsülü, ileri glokom, DEX implant içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık varsa uygulanmamalıdır (146,147).

2.5.9.5. Cerrahi Tedaviler

2.5.9.5.1. Vitrektomi ile Arteriyovenöz Kılıfotomi (Sheatotomy)

RVDT'nin en sık arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde görülmesine dayanılarak bu cerrahi tedavi adventisyal kılıfın dekompresyonunu, retina vasküler yapılarının işlevlerini iyileştirmeyi ve yeniden kan akışını sağlamayı amaçlar. Cerrahi kılıfotomi pars plana vitrektomi (PPV) ile arteriovenöz geçiş bölgesine yakın kesi yapılarak adventisyal kılıfta bir açıklık oluşturulması, retinal venin arterden ayrılması ve sonrasında yapışıklıkların serbestleştirilmesinden oluşan bir prosedürdür. RVDT'li hastalarda cerrahi kılıfotomi ile ilgili yapılan çalışmalardan çoğunda iyileşme sonrasında MÖ'de azalma, GK'da artış ve retinal perfüzyonda düzeltilmeler bildirilmiştir. Aynı zamanda vitrektomi ile posterior hyaloidin çıkarılması ve İLM soyulmasının; ekstrasellüler sıvının vitreusa geçişini kolaylaştırarak ERM ve

vitreomaküler traksiyon (VMT) oluşumunu önlediği, retina beslenmesini ve oksijenasyonunu arttırarak görsel iyileşmeye katkı sağladığı düşünülmektedir (13,88).

Mandelcorn ve Nrusimhadevara yayınladıkları bir çalışmada; RVDT ve SRVT'ye bağlı MÖ olan 14 vakada vitrektomiyle beraber İLM soyulması yapılmış olup ve vakaların tümünde retina kalınlığında iyileşme ve %78,6'sında GK'de iyileşme saptadıklarını bildirmişlerdir (148).

2.5.9.5.2. Vitrektomi

Pars Plana Vitrektomi (PPV) RVT'de neovasküler komplikasyonların yönetiminde, özellikle ERM, traksiyon ve dekolman tedavisinde önemli yere sahiptir. PPV özellikle geçmeyen vitreus hemorajisi gibi neovasküler komplikasyonlar geliştiğinde RVDT'nin etkilediği perfüzyonu bozulmuş retina bölgesine intraoperatif endolazerle birlikte uygulanabilir. Bazı retina cerrahları RVT'ye bağlı dirençli MÖ tedavisi için PPV ile İLM soyulmasını da önermektedir (13,88).

2.5.9.6. Diğer Tedavi Yöntemleri

2.5.9.6.1. İzovolemik Hemodilüsyon

Özellikle hematokrit, kan viskozitesi, fibrinojen ve plateletlerin arttığı sistemik hastalıklarda RVT görülebilir. Hemodilüsyon tedavisinde hastadan tam kan alınarak ve yerine dekstran verilerek, hematokritin %30-35'e düşürülmesi amaçlanır. Hematokrit düşüşü ile hücre agregasyonu ve plazma viskozitesinin azalacağı, retina perfüzyonun ve mikrosirkülasyonunun artacağı varsayılmaktadır. Chen ve ark.'ları RVDT'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada hemodilüsyon ile tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre 1 yıl sonunda GK'de daha fazla artış olduğunu bildirmişlerdir (149). Ancak kalıcı etkis yönünde yeterli çalışma yoktur ve pulmoner, renal ve kardiyovasküler hastalığı olan RVT hastalarında olası sistemik risklerden dolayı uygulanmamalıdır. Hemodilüsyonun RVT'deki yararını araştırarak geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir (13,150).

2.5.9.6.2. Antikoagulan Tedavi

Antikoagölasyon tedavisi RVDT yönetiminde kanıtlanmış bir faydaya sahip değildir. Sistemik risk faktörleri hastayla ve takipte olduğu doktoruyla görüşülerek optimize edilmelidir.

SRVT’de asetilsalisilik asit (ASA) ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), kullanımını araştıran çalışmalardan birinde altı aylık takipte GK açısından DMAH’ın ASA’ya göre daha etkili olduğunu ve vitreus kanaması için risk artışı olmadığını belirtmişler ancak DMAH’ın yan etkisi ve etkinlik bakımından daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (151). Başka bir çalışmada SRVT tedavisinde sistemik heparin ve ASA tedavileri denenmiş olup tedavide yeterli etkinlikte olmadıkları belirtilmiştir (152).

İntravitreal trombolitik ajanların SRVT’nin seyrini etkilemediği bildirilmiştir (153). Sistemik trombolitik tedavinin de kanama gibi ciddi yan etkileri mevcuttur. Doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) direkt retinal vene veya intravitreal uygulanması gibi sistemik yan etkiyi azaltmayı amaçlayan teknikler de vardır. Steinkamp ve ark. RVDT’de t-PA ile heparin kullandıkları 9 olgunun 8’inde görmede ve retinal perfüzyonda iyileşme bildirmişlerdir. Fibrinolitik tedavi, RVT hastalarında teknik zorlukları ve kanama gibi olası ciddi yan etkilerinden dolayı rutin olarak önerilmez. RVDT’nin önlenmesi ve tedavisinde antikoagulan kullanımı rutinde önerilmez (13,154). Ancak seçilmiş olgularda; hiperkoagulabilite zemini olan, sistemik tromboza yatkınlık oluşturan hastalıklara sekonder, ciddi görme kaybı olan RVT hastalarında özellikle koruma amaçlı antikoagulan ve antiagregan tedavi kullanılabilir (13,88).

2.5.9.6.3. Non Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

RVDT’ye bağlı MÖ’i olan başka bir olguda 500 mg/0,1 ml intravitreal diklofenak uygulamış olup görme artışı olmasına rağmen SMK’de anlamlı bir değişim olmamıştır (155). 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada 16 RVDT’li gözde intravitreal diklofenak sodyum uygulaması sonrası SMK’de azalma ve GK’de artış bildirilmiştir (156). NSAİİ’nin RVT tedavisinde etkisi ve güvenirliliği açısından daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

2.5.9.6.4. Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Argon laser ile retinal ve koroidal dolaşım arasında bağlantı oluşturulmasını amaçlayan bu yöntemle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu işlem ile iskemik olmayan SRVT hastalarında yapılan bir çalışmada görme artışı sağlanmış olsa da koroidal neovasküler membran, neovaskülarizasyon, vitreus hemorajisi, rubeozis iridis ve NVG gibi komplikasyonlarından ve uzun süreli takip gerektirdiğinden dolayı RVT tedavisinde kullanımı kısıtlıdır (157,158). Ayrıca lazer atışları ile RPE ve IS/OS hasarı meydana gelmesi olasıdır.

2.5.10. RVDT Prognozu

Retinal ven dal tıkanıklığının görsel prognozu genel olarak iyidir ve hastaların %50-60'ında tedavi olmaksızın bile son görme keskinliği 20/40'tan fazladır. Retinal ven dal tıkanıklığının seyri; tıkanıklık yerine, non-perfüzyon derecesine ve kollateral gelişimine bağlıdır. Maküler RVDT, kronik MÖ ve VH ile sonuçlanan NV kötü prognoz göstergeleridir (54,88,159,160).

Başlangıçta 20/200 veya daha iyi görme keskinliği (GK) olan hastalarda, tedavi alıp almamalarına bakılmaksızın son GK'nin $\geq 20/200$ olması %33-83 aralığındadır. Tedavi almayan, 20/50'den daha kötü başlangıç GK'sına sahip gözlerin prognozu daha kötüdür ve bu hastalarda son GK'nin $\geq 20/200$ olma olasılığı %0-25 civarındadır. Başlangıç GK'sı $\geq 20/50$ olan tedavi edilmemiş hastaların prognozu ise daha iyidir ve bu hastaların çoğunda (%56-90) son GK $\geq 20/50$ olarak belirtilmiştir (73).

Bazı hastalarda tedavi olmaksızın da görme keskinliğinde iyileşme gözlemlenebilse de tedavisiz 20/40'ın üzerinde anlamlı bir GK artışı nadiren görülmektedir (88,161).

2.6. OKT ve RSLT GÖRÜNTÜLEME

2.6.1. OKT Çalışma Prensibi

OKT, oküler yapıları inceleyen ve invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. OKT, USG ile benzer bir çalışma prensibine sahip olup görüntü oluşturmak için seston

faklı olarak ışık dalgalarını kullanır ve OKT ışık dalgaları ile geri yansıyan sinyalleri analiz eder. Düşük koherens ışık bir lens aracılığıyla taranan dokunun tüm katmanlarını inceleme amacıyla hedeflenen alana odaklanır. OKT’de bir referans ışını kullanılarak, yansıyan ışınla arasındaki farklar bir interferometre ile ölçülür ve bu farklar üzerinden görüntü oluşturulur. Dokuların yansıma özelliklerindeki farklılıklar sayesinde farklı oküler dokular arasındaki ara yüzeyler tespit edilebilir. Işınlardan izlenmesi, time-domain (zaman bağımlı, TD) ve spektral-domain (frekans bağımlı, SD) protokollerine dayanır. Hücresel seviyedeki doku patolojilerinin ışık kullanımıyla 2-3 mikrometre (μm) çözünürlükte görüntülenmesini sağlar. OKT’nin invaziv olmaması, tekrarlanabilir, güvenli ve kolay kullanılabilir olması avantajları arasında sayılabilir (162).

2.6.2 Time-Domain, Spektral-Domain ve Swept Source OCT

Time-Domain (TD) OKT ilk olarak kullanılmaya başlanmış olup, TD sistemleri saniyede yaklaşık 400 aksiyel (A) tarama yaparak, 30 derece arayla yerleştirilmiş 6 radikal dilim kullanır. Ancak dilimler arasındaki patolojilerin kaçırılmaması için dilimler arasındaki mesafe dikkatlice izlenmesi gerekir. Time-Domain OKT prensibi ile çalışan Stratus OKT glokom tanı ve takibinde RSLT kalınlık ölçümü amacıyla günümüzde halen kullanılmaktadır.

Spektral-Domain OKT (SD-OKT) sistemleri, saniyede 20.000 ile 40.000 A-tarama arasında bir hızda tarama yapabilmekte olup, bu yüksek tarama sayısı ve artırılmış tarama hızı hareket artefaktlarını azaltarak görüntü çözünürlüğünü iyileştirir ve lezyonların gözden kaçma ihtimalini azaltır. TD-OKT’lerde çözünürlük genellikle 10-15 mikron civarında iken, yeni nesil SD sistemlerinde 3 mikron civarında çözünürlük sağlanabilmektedir. Time Domain sistemleri genellikle 6 radikal dilimi tarayıp görüntülerken, SD sistemleri sürekli olarak 6 mm’lik bir alanı tarar. Bu durum daha küçük patolojilerin gözden kaçırılma ihtimalini önemli ölçüde azaltır. Genellikle 800-870 nm dalga boyu aralığında çalışan SD sistemlere yenilik olarak daha derin doku penetrasyonu sağlamak amacıyla 1050-1060 nm dalga boylarına sahip sistemler geliştirilmektedir.

Veri tanımlama teknolojilerinin daha gelişmiş ve rezolüsyonun daha iyi olması sayesinde SD OKT ile özellikle glokom erken tanısı ve takibi için sektöryel RSLT kalınlık ölçümleri daha iyi yapılabilmektedir (163,164).

Spektral Domain sistemlerinde geliştirilen Enhanced Depth Imaging (EDI) teknolojisi, koroid ve koroidoskleral aralığın daha iyi görselleştirilmesini sağlamıştır. EDI, görüntü ortalama işlemi ve artan alan derinliği kullanarak derin koroidal yapıların daha iyi görüntülenmesini mümkün kılmaktadır (164).

Swept Source OKT (SS-OKT) çift dengeli fotodedektör ve dalga boyu taramalı lazer kullanan yenilikçi bir teknolojidir. Bu teknoloji saniyede 100.000 ile 400.000 A-tarama yapabildiğinden dolayı çok daha yüksek tarama hızları sağlar. SS-OKT, 1050-1060 nm uzun dalga boylarını kullanabilir ve derin doku penetrasyonu sağladığından dolayı EDI kullanımına gerek kalmadan yüksek görüntü kalitesi elde edebilir. SD cihazların 800 nm'lik standart dalga boylarına kıyasla bu uzun dalga boylarıyla dokularda yaklaşık 5.3 mikronluk aksiyel çözünürlük sunabilir. Daha hızlı tarama hızları ve gelişmiş aksiyel çözünürlük görüntüleme kalitesini artırır ve daha derin yapıların daha detaylı bir şekilde görselleştirilmesini sağlar (165).

Son yıllarda kontrast madde gerektirmeyen ve non-invaziv olan OKT anjiyografi (OKTA) görüntüleri üretmek için hem SS hem de SD OKT teknolojileri kullanılmaktadır. OKTA teorik olarak retinada yalnızca retinal kılcal damarlarında dolaşan eritrositlerin hareket etmesi gerektiği ilkesine dayanır. Kan akışını tespit etmek için her bir retina kesitinde elde edilen birden fazla B-taraması arasındaki korele olmayan sinyalleri karşılaştırarak hareket kontrastını kullanır (166).

2.6.3. RSLT (RNFL) Kullanımı

Retina sinir lifi tabakası (RSLT), retinanın vitreusa yakın, OKT'deki en üst hiperreflektif katmandır ve miyelinsiz ganglion hücre aksonlarını temsil eder. OKT özellikle glokomun tanısı, progresyonu ve takibinde, optik siniri etkileyen glokomatöz olmayan optik nöropatilerin ve RVT'ye sekonder glokom gibi oftalmolojik hastalıkların takibinde sinir fonksiyonlarını tespit etmek için kullanılmaktadır.

Glokom takibi için günümüzde en sık peripapiller RSLT (pRSLT) kalınlığı, makülaki retinal ganglion hücre tabakası (GCL) kalınlığı, ganglion hücre kompleksi

(GCC: GCL+İPL+RSLT birleşimi) kalınlığı ve OSB analizleri (vertikal C/D, rim alanı vb.) gibi OKT verileri kullanılmaktadır.

RSLT kalınlığı özellikle glokomun erken teşhisinde önemli olup TD ve SD OKT’de ölçülebilir. Peripapiller RSLT kalınlığı, optik disk merkezde olacak şekilde 3,4 mm çapında bir çembersel alan taranarak ölçülmektedir. Yapılan çalışmalarda, tekrar edilen ölçümlerde en güvenilir sonuçların 3,4 mm çaplı dairesel kesitlerdeki taramalarda elde edildiği bildirilmiştir. Peripapiller atrofi ve büyük optik diskli hastalarda daha doğru sonuçlar verdiğinden bu standart dairesel kesit önerilmektedir. Bilgisayar yazılımlarıyla RSLT ile ganglion hücre tabakası arasındaki sinyal değişiklikleri ayrılabilir. Her bir kadrant (temporal, inferior, süperior, nazal) için ayrı ortalama ve genel ortalama (global) RSLT kalınlığı hesaplanabilir.

Tarama sonrası elde edilen veriler, disk çevresi kadrantlara (farklı cihazlarda 4, 6, 12 kadrant şeklinde) bölünerek ayrılır ve her kadrant için ortalama RSLT kalınlıkları hesaplanıp grafik haline dönüştürülür.

Bu veriler normatif verilerle karşılaştırılarak yeşil (normal), sarı (sınırdan) ve kırmızı (normalden ince) renklerde kadrant ve grafik olarak gösterilir. Cihazların glokom modüllerindeki yazılımlarla progresyon analizleri yapılabilir. SD OKT’nin RSLT ölçümünde daha iyi tekrarlanabilir olup güvenli sonuçlar verebildiği, glokomlu ve normal gözlerde yapılan birçok çalışmada yüksek korelasyon katsayıları ile bildirilmiştir. Glokom tanısı ve takibinde disk hemorajisi, cup (santral çukurluk) /disk (total) oranı, çentiklenme gibi optik sinir muayene bulguları tanıda önemli yere sahip olmakla birlikte; RSLT kalınlıklarındaki değişimler ve görme alanı defektleri birbirleriyle korele olarak erken evrede tanıya yardımcı görüntüleme modalitelerindendir (167–170). Farklı cihazların çeşitli bilgisayar yazılımları ve glokom modüllerindeki gelişmeler ile progresyon açısından özellikle son dönemlerde lamina kribroza derinliği, nöroretinal rim kalınlığı, İLM’nin bruch membran açıklığına olan mesafe (BMO) ve minimum rim genişliği (MRW) gibi ölçümlerin giderek önemi artmaktadır (171).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif ve gözlemsel çalışmaya Kayseri Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Polikliniğine Ocak 2017- Ocak 2024 tarihleri arasında başvurmuş, 18-80 yaş arası RVDT'ye bağlı MÖ tanısı ile en az 12 ay süreyle takip edilen, tedavide sadece intravitreal Deksametazon ya da sadece intravitreal Bevacizumab uygulanan, takiplerde OKT ve RSLT görüntüleri tam olan, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan tüm olgular dahil edilmiştir. Çalışma prosedürlerinin tamamı Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun belirlediği etik standartlara uygun olarak düzenlenmiştir. Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. (Etik Kurul Karar No :118, Tarih: 04.06.2024)

3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri;

Tedavi naiv RVDT'ye bağlı MÖ tanısıyla takip edilen ve takiplerde sadece intravitreal Deksametazon veya sadece intravitreal Bevacizumab (Anti-VEGF) tedavisi uygulanmış, en az 12 ay düzenli OKT- RSLT takibi olan tüm olgular

3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

- Glokom öyküsü (başlangıçta GİB ≥ 21 mmHg, antiglokomatöz ilaç kullanımı, başlangıç RSLT'de atrofi) glokomatöz optik disk (artmış cup/disk oranı, nöroretinal rim kaybı, disk hemorajisi...) muayene bulguları
- Optik sinir hastalığı öyküsü
- Retinal ven dal tıkanıklığı dışında MÖ yapabilecek retinal vasküler hastalık öyküsü (örn: Diyabetik retinopati, eksudatif YBMD)
- Önceden geçirilmiş travma, vitreoretinal göz içi cerrahisi, retinal lazer öyküsü
- Yüksek miyopi (sferik eşdeğer (SE) > -6 diyoptri)
- Düşük veya yüksek aksiyel uzunluk (AL $< 21,50$ mm ve $\geq 26,0$ mm)
- Anlamlı medya opasitesi (SD-OKT kalite skoru < 20 DB olan görüntüler)
- Vaskülit yapabilen otoimmün hastalıklar (Behçet hastalığı, SLE vb.)
- Tıbbi kayıtlarda eksik veri olması, düzenli OKT takibi olmayan hastalar

Sistemden tarama yapılan 1315 RVT tanıli hastadan, sadece IVB ya da IVD tedavisi alan 181 RVDT hastasından çalışmaya dahil edilmeme kriterlerinden herhangi birini karşılayan hastalar çıkarıldıktan sonra kalan 58 hastanın 58 gözü çalışmaya dahil edildi.

Taranan 1315 RVT hastasından; SRVT olan 127 hasta, sadece IVB ya da IVD tedavisi almayan (12 aylık süreçte ilaç değişimi olan, farklı anti-VEGF tedavi uygulanan) 652 hasta, OKT veya RSLT takibi düzenli olmayan 243 hasta, 12 aydan daha az süre takibi olan ve hiç tedavi almayan 112 hasta çıkarıldı. Sonra kalan 181 RVDT hastasından; sistem kayıtlarında veya dosyalarında DRP, YBMD, glokom veya otoimmün hastalık tanısı olan 77 hasta, anlamlı kataraktı olan 12 hasta, retinal lazer tedavisi uygulanan 34 hasta çalışma dışı bırakıldı, kalan 58 hastanın 58 gözü dahil edildi.

Tedavi grupları oluşturulurken İntravitreal Bevacizumab (IVB) enjeksiyonu uygulanan 35 hastanın 35 gözü 1. Grup, Dekstametazon intravitreal implant (IVD) uygulanan 23 hastanın 23 gözü ise 2. Grup olarak belirlendi. Hastaların sistemdeki ve dosyalarındaki verileri retrospektif olarak tarandı ve kaydedildi. Başlangıçta iskemik olmayan (<5 DÇ) TS ve TI RVDT'ler (maküler RVDT'ler dahil) dahil edildi.

Kontrol grubu olarak yaş (20-80 yaş arası) ve cinsiyet yönünden benzer 27 sağlıklı olgunun RSLT, SMK, GK bulguları sistem üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

Tedavi başlangıcı (TB), 3'er ay ara ile 6., 9. ay takipleri ve tedavinin 12. ayındaki veriler; GK, yaş, cinsiyet, etkilenen taraf (sağ/sol göz) ve segment (süperior/inferior), fundus muayene bulguları, SMK, pRSLT kalınlıkları, GİB, ek hastalık (sistemik hipertansiyon varlığı ve diğer ek hastalıklar), FFA' ya göre başlangıçta iskemi varlığı, tedavi dozları ve takiplerde ERM ve iskemi gelişip gelişmediği kaydedildi.

Ön segment ve fundus muayenesinde, görme keskinliğinde azalmaya sebebiyet vermeyen derecede kataraktı olan ve komplike olmayan katarakt cerrahisi geçirmiş psödofakik hastalar çalışmaya dahil edildi. Görmede azalmaya neden olan kataraktı

(grade 2 ve üzeri nükleer skleroz, arka subkapsuler katarakt vb.) olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Tedavi Kararı; oftalmoskopik muayene bulgularına göre ve OKT’de hastaların GK’da düşüşe yol açan anlamlı MÖ saptandığı durumlarda tedaviye (intravitreal enjeksiyon tedavisine) başlanmıştır. Tedavi, her iki grupta da PRN (pro-re-nata = gerektiğinde tedavi) rejimi ile yapılmıştır.

Sistemden yapılan ilaç raporları taramalarında; tedavide 2017-2019 yılları arasında SUT (Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği)’a göre Dekametazon intravitreal implant ile başlanmış ve devam edilebilmiş olgular ile 2019-2024 yılları arasında tedavide zorunlu olarak Bevacizumab intravitreal enjeksiyonu başlanmış ve hasta tercihi veya geri ödeme koşullarındaki zorunluluk nedeniyle devam edilmiş olgular çalışmaya dahil edildi.

İki farklı tedavi alan grup verileri birbirleriyle ve kontrol grubu verileriyle 12 aylık takip sürecinde karşılaştırıldı. Takiplerdeki; SMK, EİDGK, iskemi ve ERM gelişip gelişmediği, GİB ve GK’deki değişim yönünden her iki tedavi grubu birbirleriyle ve ilaçların pRSLT’ye etkileri (pRSLT değişimleri) yönünden üç grup arasında (kontrol grubu dahil) karşılaştırma yapıldı. Tedavi grupları arasındaki farklar ve tedavilerin pRSLT üzerine olası etkileri araştırıldı.

3.1.3 Hasta Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların EİDGK, Snellen eşeli ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz için Snellen eşeline göre alınan EİDGK değerlerinin ondalık gösteriminin eksi logaritması hesaplanarak logMAR’a çevrilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda GİB Goldman aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Biyomikroskop ile ön segment muayenesi yapıldı ve midriyatik damla (Tropikamid %1 Bilim İlaç San. Ve Tic. A. Ş, Türkiye) ile pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra 90 Diyoptri (D) non-kontakt fundus merceği ile ayrıntılı arka segment (optik disk, maküla, retina, vitreus) muayenesi yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın 58 gözü, klinik kayıtları, 0, 3, 6, 9 ve 12. ay OKT- RSLT görüntüleri ve FFA görüntüleri retrospektif olarak incelendi.

İki farklı tedavi alan grup ile kontrol grubunun verileri, OKT ve RSLT görüntüleme ile tedavi öncesi ve sonrası 3'er aylık takiplerde SMK, RSLT kalınlığı, iskemi gelişimi, takipte ERM gelişip gelişmediği, görme keskinliği ve GİB değişiklikleri kaydedildi.

LogMAR	Snellen	Ondalık	Snellen (metrik)
1.5	20/640	0.03	6/192
1.4	20/500	0.04	6/152
1.3	20/400	0.05	6/120
1.2	20/320	0.063	6/96
1.1	20/250	0.08	6/76
1.0	20/200	0.10	6/60
0.9	20/160	0.125	6/48
0.8	20/125	0.16	6/38
0.7	20/100	0.20	6/30
0.6	20/80	0.25	6/24
0.5	20/63	0.32	6/20
0.4	20/50	0.40	6/15
0.3	20/40	0.50	6/12
0.2	20/32	0.63	6/10
0.1	20/25	0.80	6/7.5
0.0	20/20	1.00	6/6
-0.1	20/16	1.25	6/5

Şekil 13: Görme keskinliğinin ondalık, metrik ve logaritmik dönüşüm tablosu.

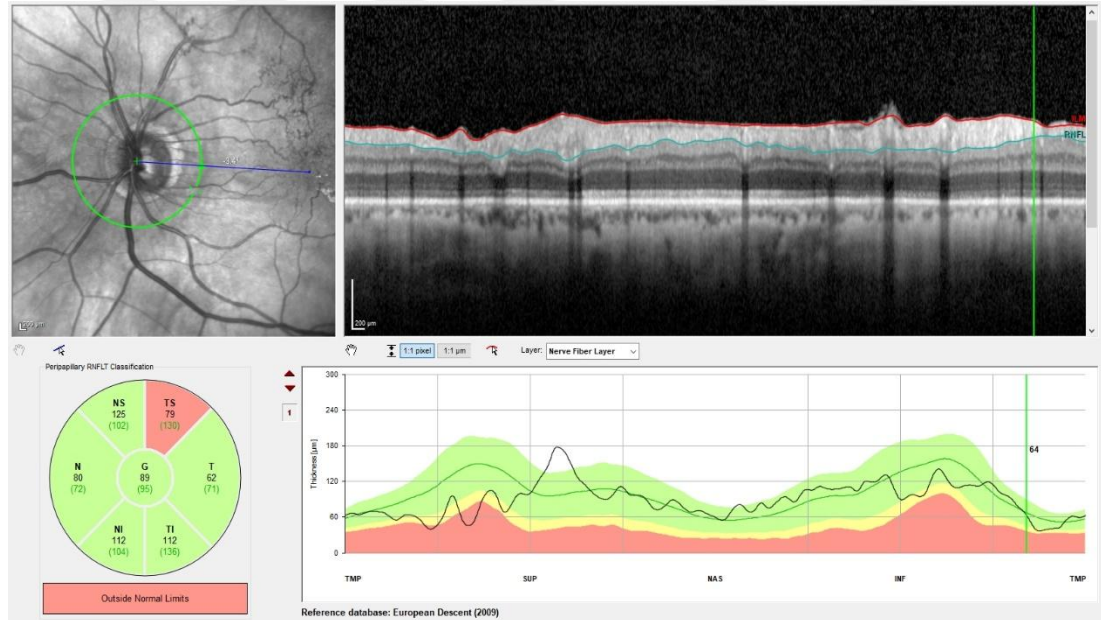
3.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ PARAMETRELERİ (SMK VE RSLT KALINLIĞI) VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Optik Koherens Tomografi ile p-RSLT kalınlığı ölçümü: Spectral Domain OKT (Spectralis® OCT Model: S2400- B, Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya. Software version 6.16.8.0) cihazı kullanılarak p-RSLT kalınlığı ölçüldü. Optik Koherens Tomografi çekimleri aynı cihazla, günün benzer zaman diliminde

(09:00-12:00 arasında, öğleden önce) ve bu konuda tecrübeli ve deneyimli hemşire tarafından (SE) yapılmıştır. Ölçüm için, cihazın glokom modülündeki “RNFL” sekmesi seçildikten sonra “High Speed resolution” modunda Fast RNFL protokolü kullanılmıştır. Bu işlemde 3,46 mm çaplı halka, optik disk santraline yerleştirilerek 726 A-tarama yapılmaktadır. Her birinde 256 A-tarama olan ardışık üç çember ortalama 1,92 saniyede tarama yapmaktadır. “Regular RNFL Thickness” protokolünde ise her biri 512 A-taramadan oluşan 3 ölçüm yapılır ve 3,84 saniye sürer. İki protokol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığından hızlı protokol altın standart olarak kabul edilmiş ve nomogramlar hızlı protokole göre hazırlanmıştır.

Cihaz “Referans database European Descent (2009)” i alarak pRSLT kalınlık klasifikasyonu ve grafik görüntüsü vermektedir.

Peripapiller RSLT ölçümleri; global/mean (G-360 derece), temporal, temporal süperior, temporal inferior, nazal, nazal süperior, nazal-inferior olmak üzere 7 kadranın ortalama kalınlıkları mikron olarak değerlendirildi ve kaydedildi.



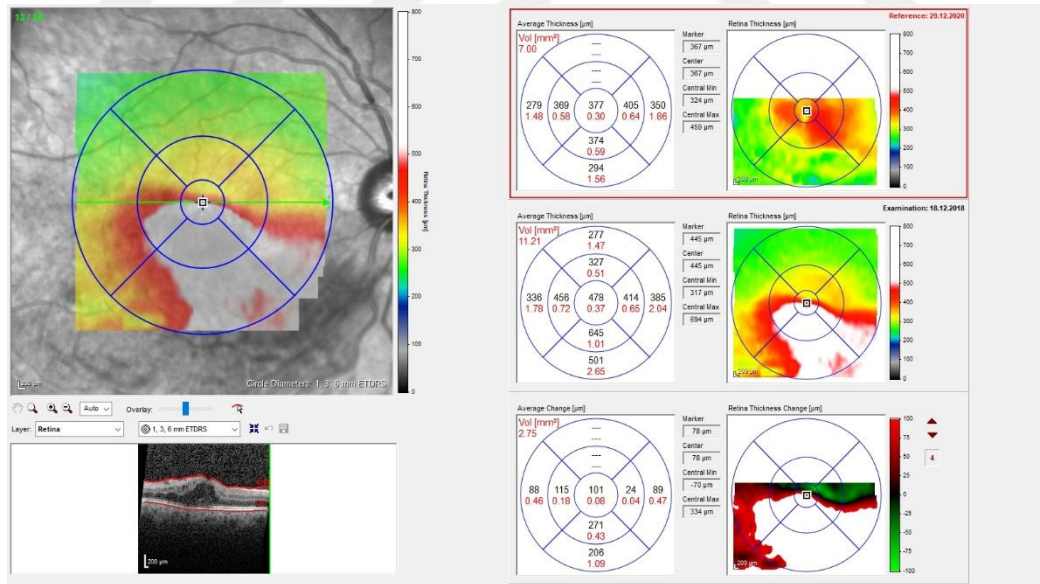
Şekil 14: OKT’nin Peripapiller RSLT kalınlığı klasifikasyonu (solda 7 kadran (G, TS, T, TI, NI, N, NS) şeklinde, sağda grafiksel olarak görülmektedir (Kayseri Şehir Hastanesi arşivinden alınmıştır).

Optik Koherens Tomografi ile MÖ değerlendirilmesi ve SMK ölçümü: Yüksek çözünürlük ve yüksek hızda, retinal katmanların detaylı değerlendirmesine olanak sağlayan çekimler yapabilen SD-OKT (software version 6.16.8.0; Spectralis OCT Heidelberg Engineering, Dossenheim, Almanya. Model: S2400- B) cihazının horizontal kesitli B tarama görüntüleri kullanıldı.

Tüm olgularda OKT'nin B tarama kesitleri tutulan ven trasesi, MÖ, intraretinal kistik değişiklikler, foveal kontur, subfoveal ve intraretinal sıvı, RPE ve IS/OS bandı bütünlüğünün korunup korunmaması açısından değerlendirildi.

Optik Koherens Tomografi çekimlerinde retina uygulama modu seçildi ve retina kalınlıkları horizontal kesitli taramalarla mikron olarak saptandı.

Santral makula kalınlıkları için topografik olarak 9 alanı kapsayan 1, 3, 6 mm Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) alan şablonu kullanıldı. ETDRS'de otomatik olarak ölçülen 9 kadrandan, 1 mm'lik alandaki SMK mikron olarak kaydedildi.



Şekil 15: Solda İnfrared görüntüde sağ göz maküla ön yüz görüntüsü üzerine yerleştirilmiş ETDRS ızgarası. Sağda 1, 3 ve 6 mm çaplı eşmerkezli dairelere sahip ETDRS ızgarası (Kayseri Şehir Hastanesi arşivinden alınmıştır).

Şekil 15'te renk ölçekli görüntüler makulanın kalınlık haritasını gösterirken, bitişikteki ızgara her makula sektörünün hacmini (kırmızı veriler) ve ortalama kalınlığını (siyah veriler) göstermektedir.

3.3. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON TEKNİĞİ

İntravitreal enjeksiyon uygulama protokolünde hastaya yapılacak işlem ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatılarak hasta onayı alındı.

Tüm intravitreal enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. Tüm hastalara uygulanan standart enjeksiyon tekniği şu şekildedir: Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine) damlatıldı. Göz kapakları ve çevresi %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi ve steril drape/örtü örtülüp kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi ve ardından steril izotonik (BSS) solüsyonla yıkandı. İntravital Bevacizumab 1,25 mg/0,05 mL 30 G iğne ile, intravitreal Dekametazon 0,7 mg hazır aplikatörü ile psödotakik hastalarda limbustan 3,5 mm, fakik hastalarda ise limbustan 4 mm uzaklıkta skleradan girilerek orta vitreusa doğru enjeksiyon uygulandı. İğne yavaş ve dikkatli bir şekilde, steril sponge yardımıyla reflüyü önleyecek şekilde çıkartıldı. Enjeksiyon sonrası retinal arter perfüzyonu fundus muayenesi ile değerlendirildi. Moksifloksasin %0,5 damla günde 5 kez damlatılmak üzere reçete edildi. Hastalar postoperatif 1. günde kontrole çağrıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ (YÖNTEM)

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 30 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Grupların varyans homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar verilerin normal

dağılım göstermesi durumunda bağımsız örneklerde t testi, normal dağılım göstermemesi durumunda Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Anti VEGF (Bevacizumab), Deksametazon ve kontrol gruplarının yaşları tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Grupların ölçüm zamanlarına göre göz değişkenleri tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Tüm ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Grupların kategorik değişkenler ile karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Yates ki-kare ve Fisher exact testlerinden yararlanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları ile değerlendirildi.

Güç analizi için G*power 3.1 yazılımı kullanıldı. Spectral Domain OKT'de 1 μ 'luk farkın hesaplanması için; 0,90 güç, 0,35 etki büyüklüğü ve 2 gruptan %5 hata payı ile toplam en az 56 kişilik örneklem büyüklüğü olması gerektiği hesaplandı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 58 hastanın 58 gözü dahil edildi. Grup 1 Anti VEGF (Bevacizumab) 35 hasta, Grup 2 Dekametazon (DEX) 23 hastadan oluşuyordu (Tablo 2). Anti-VEGF grubundaki hastalarının 22 (%62,9)'si erkek, 13 (%37,1)'ü kadındı. DEX grubundaki hastalarının 13 (%56,5)'ü erkek, 10 (%43,5)'u kadındı. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0.785$).

Anti-VEGF grubundaki hastaların yaş ortalaması $63,05 \pm 11,6$ yıl, DEX implant grubundaki hastaların yaş ortalaması $66,78 \pm 11$ yıl olup iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuyordu ($p=0.231$ -Bağımsız örneklerde t testi).

Kontrol grubunun yaş ortalaması $60,3 \pm 11,2$ olup, Anti-VEGF ve DEX grupları ile benzerdi.

Tanımlayıcı özelliklerin (yaş, cinsiyet, tutulan taraf, segment, komorbidite, psödofoaki) ve tedavi sürecinde ERM ve iskemi gelişimi ile tedavi dozunun gruplara göre karşılaştırmasını içeren bilgiler tablo 2'de belirtilmiştir.

Elli sekiz RVDT hastasında retrospektif tarama sonucunda sistem geçmişlerinde etyopatogeneze etkili olabilecek; 2 (%3,44) hastada obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), 2 (%3,44) hastada kronik böbrek yetmezliği (KBY), 5 (%8,6) hastada malignite (2 hasta meme ca, 1 hasta rektum ca, 1 hasta renal hücreli kanser (RCC), 1 hasta kronik lenfositik lösemi (KLL).), 2 (%3,44) hastada koroner arter hastalığı (KAH) ve ritim bozukluğu (atrial fibrilasyon), 2 (%3,44) hastada astım, 2 (%3,44) hastada hipertiroidi, 5 (%8,6) hastada hiperlipidemi, 2 (%3,44) hastada erektil disfonksiyon-ilaç (Tadalafil) kullanımı, 4 (%6,89) hastada D vitamini eksikliği, 3 (%5,17) hastada venöz tromboembolizm, 3 (%5,17) hastada yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), 1 (%1,72) hastada serebrovasküler hastalık (SVH), 1 (%1,72) hastada ailesel akdeniz ateşi (FMF) tanıları mevcuttu. Bu hastalıklar arasında anlamlı fark saptanmayacağından istatistiksel analize dahil edilmedi.

Tablo 2: Tanımlayıcı (Yaş, cinsiyet vb.) Özellikler, Demografik Veriler ve Takiplerdeki Tedavi Dozu, İskemi ve ERM Gelişiminin Gruplara Göre Karşılaştırılması- Ortak Tablo

	Gruplar			Test İstatistikleri	
	Anti VEGF <i>n</i> =35	DEX implant <i>n</i> =23	Kontrol <i>n</i> =27	Test değeri	<i>p</i> değeri
Yaş, (yıl)	63,1±11,6	66,8±11,2	60,3±11,2	1,978	0,145 ^γ
Cinsiyet, <i>n</i> (%)					
Erkek	22 (62,9)	13 (56,5)	13 (48,1)	1,342	0,511 [‡]
Kadın	13 (37,1)	10 (43,5)	14 (51,9)		
Taraf (Göz), <i>n</i> (%)					
Sağ	16 (45,7)	9 (39,1)	14 (51,9)	0,810	0,667 [‡]
Sol	19 (54,3)	14 (60,9)	13 (48,1)		
Komorbidite (HT), <i>n</i> (%)					
Var	21 (60,0)	14 (60,9)	-	0,001	0,999 ^Φ
Yok	14 (40,0)	9 (39,1)	-		
ERM, <i>n</i> (%)					
Var	2 (5,7)	6 (26,1)	-	-	0,048[‡]
Yok	33 (94,3)	17 (73,9)	-		
İskemi, <i>n</i> (%)					
Var	8 (22,9)	6 (26,1)	-	0,001	0,999 ^Φ
Yok	27 (77,1)	17 (73,9)	-		
Psödofaki, <i>n</i> (%)					
Var	21 (60,0)	19 (82,6)	-	2,343	0,126 ^Φ
Yok	14 (40,0)	4 (17,4)	-		
RVDT Tip, <i>n</i> (%)					
Süperior T	21 (60,0)	18 (78,3)	-	1,354	0,167 ^Φ
İnferior T.	14 (40,0)	5 (21,7)	-		
Doz	6 (2-10)	3 (2-4)	-	5,014	<0,001^{&}

n: Göz (hasta) sayısı, %: Sütun yüzdesi, yaş ortalama±standart sapma, doz *medyan (minimum-maksimum)* değer olarak özetlenmiştir, ^γ: Tek yönlü varyans analizi, [&]: Mann-Whitney *U* testi, [‡]: Pearson kıkare testi ^Φ: Yates kıkare testi, [‡]: Fisher exact test

Tablo 2'ye göre grupların yaşları istatistiksel olarak farklı değildir (*p*=0,145). Erkek hasta oranı Anti-VEGF (Bevacizumab) grubunda %62,9, DEX implant grubunda

%56,5 ve kontrol grubunda %48,1'dir. Grupların cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,511$).

Sol gözü etkilenen hasta oranı Anti-VEGF grubunda %54,3, DEX implant grubunda %60,9 ve kontrol grubunda %48,1'dir. Etkilenen göz yönünden grupların dağılımı istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,667$ sağ taraf p değeri).

Komorbidite olarak HT, anti-VEGF hastalarının %60,0'ında ve DEX hastalarının %60,9'unda mevcuttur. Grupların komorbidite dağılımları istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,999$).

ERM mevcudiyeti oranı Anti-VEGF grubunda %5,7 ve DEX grubunda %26,1'dir. DEX grubunda ERM oranı Anti-VEGF grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir ($p=0,048$).

Takipler sırasında iskemi gelişme oranı (5 optik disk çapından küçük olmak üzere) Anti-VEGF grubunda %22,9 ve DEX grubunda %26,1'dir. İskemi yönünden grupların dağılımı istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,999$).

Psö dofaki Anti-VEGF hastalarının %60,0'ında ve DEX hastalarının %82,6'sında mevcuttur. Psö dofaki gruplarda benzer dağılıma sahiptir ($p=0,126$).

Süperior temporal RVDT olan hasta oranı Anti-VEGF grubunda %60,0 ve DEX grubunda %78,3'tür. RVDT tipleri gruplarda istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,167$).

Anti-VEGF hastalarında medyan doz 6 (2-10) iken DEX hastalarında medyan doz 3 (2-4)'tür (sırasıyla ortalama $\pm$ std doz: $5,8 \pm 2,16$; $3,04 \pm 0,76$). Anti-VEGF hastalarında doz sayısı DEX hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p < 0,001$).

Tedavi sürecinde her iki grupta da uzun süreli (sürekli) medikal antiglokomatöz tedaviye ihtiyaç duyulmamış olup, 12. Aydaki son kontrolde 3 DEX hastasının GİB değeri 22 mmHg üzerinde (22-25 aralığında) olması üzerine bu 3 olguya ilaç başlanmıştır ve sonraki 1. ayda cerrahi tedavi gerekmeden kontrol altına alınmıştır.

Tedavi ve takip sürecinde her iki grupta da hiçbir hastada endoftalmi ve steril göz içi reaksiyon (ön kamara reaksiyonu) görülmedi.

Tablo 3: Tedavi gruplarının GİB değerleri (mmHg) ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

	Gruplar		Test İstatistikleri [®]	
	Anti VEGF	Dexametazon	F değeri	p değeri
Tedavi Başlangıcı	15,60±2,98	13,26±2,22	10,351	0,002
3.ay	15,83±2,35	17,39±1,34*	8,382	0,005
6.ay	16,37±2,21	16,78±1,78*	0,557	0,459
9.ay	17,43±1,91*	17,61±1,75*	0,131	0,718
12.ay	18,34±2,63*	18,65±1,34*	0,27	0,605
Değişim (12.ay -TB)	2,74±3,87	5,39±2,31	19,192	<0,001
<i>T[®]: F; p</i>	6,741; <0,001	34,216; <0,001		

Veriler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir. ®: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, *T[®]*: Test istatistikleri, *: Her bir grupta ölçümler arası karşılaştırmalar, *F*: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi test istatistikleri, *: Tedavi başlangıcına göre farklı olan ölçüm zamanını gösterir.

Tablo 3'te grupların GİB değerleri (mmHg) ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalara göre tedavi başlangıcında Anti-VEGF grubunun GİB değerleri DEX grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir (***p*=0,002**).

3.ayda DEX grubunun GİB değerleri Anti-VEGF grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir (***p*=0,005**).

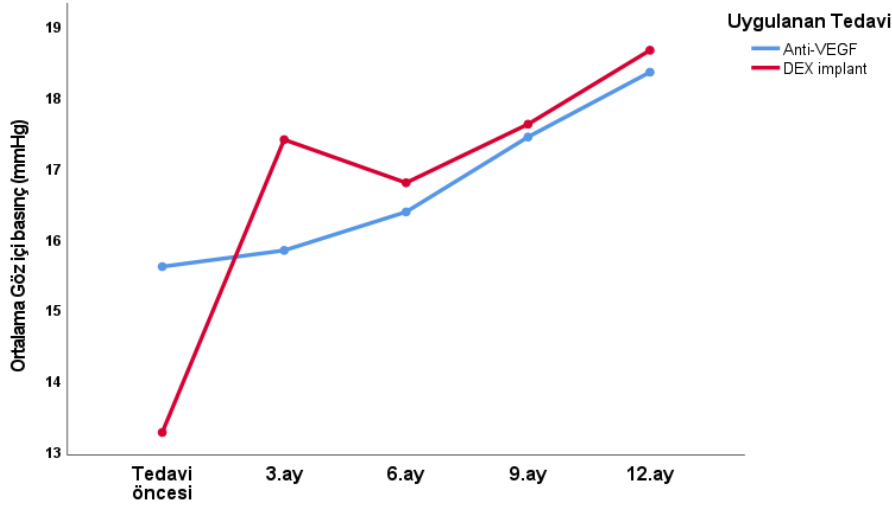
Grupların 6, 9 ve 12.ay GİB değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla *p*=0,459; *p*=0,718; *p*=0,605).

Grup içi karşılaştırmalara göre; GİB değerleri hem Anti-VEGF hem DEX grubunda ölçüm zamanlarına göre istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (sırasıyla ***p*<0,001**; ***p*<0,001**).

Anti-VEGF grubunun 9 ve 12.ay GİB değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak yüksektir (sırasıyla ***p*=0,005**; ***p*<0,001**).

Dexametazon grubunun 3, 6, 9 ve 12.ay GİB değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak yüksektir (sırasıyla ***p*<0,001**; ***p*<0,001**; ***p*<0,001**; ***p*<0,001**).

Tedavi başlangıcı ile 12.ay GİB değerleri arasındaki farklara göre DEX grubundaki değişim Anti-VEGF grubuna göre istatistiksel olarak fazladır ($p<0,001$).



Şekil 16: Grupların ortalama GİB Değerlerinin (mmHg) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişim Grafiği

Tablo 4: EİDGK -LogMAR değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

	Gruplar		Test İstatistikleri [¶]	
	Anti VEGF	Dexametazon	F değeri	p değeri
Tedavi Başlangıcı	0,72±0,27	0,77±0,21	0,576	0,451
3.ay	0,44±0,27*	0,47±0,25*	0,161	0,690
6.ay	0,43±0,31*	0,58±0,24*	3,967	0,051
9.ay	0,42±0,29*	0,59±0,27*	4,995	0,029
12.ay	0,39±0,25*	0,51±0,23*	3,341	0,073
Değişim (TB-12.ay)	0,33±0,31	0,26±0,26	1,246	0,303
$T\bar{T}^{\#}$: F; p	13,385; <0,001	6,478; <0,001		

Veriler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir. [¶]: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, $T\bar{T}$: Test istatistikleri, ^{*}: Her bir grupta ölçümler arası karşılaştırmalar, F: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi test istatistikleri, *: Tedavi başlangıcına göre farklı olan ölçüm zamanını gösterir.

Tablo 4'te grupların EİDGK LogMAR değerleri ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalara göre tedavi başlangıcı, 3.ay, 6.ay ve

12.ay LogMAR değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildir (sırasıyla; $p=0,451$; $p=0,690$; $p=0,051$; $p=0,073$).

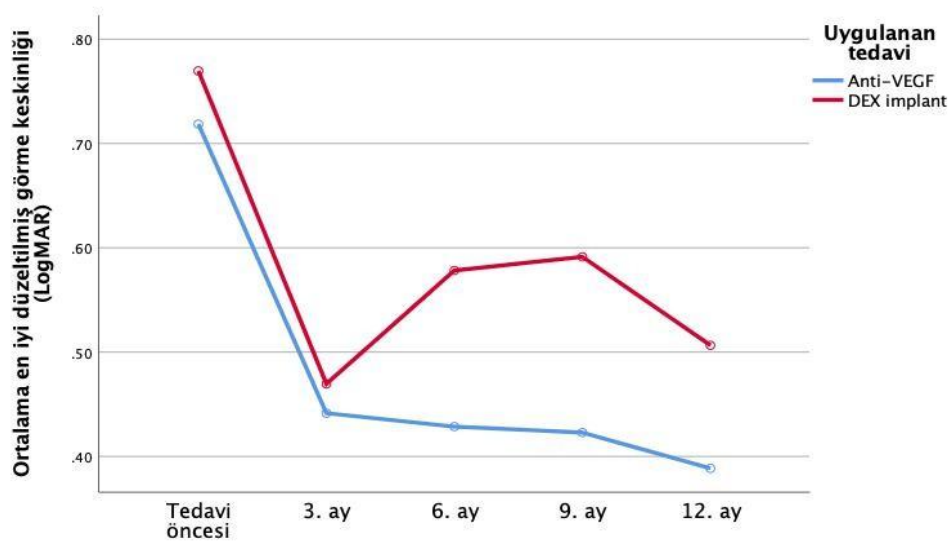
9.ayda DEX grubunun ortalama LogMAR değeri Anti-VEGF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,029$).

Grup içi karşılaştırmalara göre her iki grubun ortalama LogMAR değerleri ölçüm zamanlarına göre istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$).

Anti-VEGF grubunun 3, 6, 9 ve 12.ay LogMAR değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Dexametazon grubunun 3, 6, 9 ve 12.ay LogMAR değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p<0,001$; $p=0,014$; $p=0,043$; $p=0,001$).

Tedavi başlangıcı ile 12.ay LogMAR değerleri arasındaki farklılara göre gruplardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklı değildir ($p=0,303$).



şekil 17: Grupların EİDK (BCVA) Değerlerinin (LogMAR) lm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği

Tablo 5: Grupların santral maküla kalınlıklarının (μm) ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

	Gruplar		Test İstatistikleri [®]	
	Anti VEGF	Dexametazon	F değeri	p değeri
Tedavi Başlangıcı	476,89±188,18	490,13±129,63	0,087	0,770
3.ay	352,91±123,76*	328,26±91,53*	0,670	0,417
6.ay	355,23±168,03*	386,61±164,82	0,491	0,486
9.ay	326,40±107,61*	381,13±145,35	2,712	0,105
12.ay	317,97±104,36*	298,57±58,34*	0,658	0,421
Değişim (TB-12.ay)	158,91±204,33	191,57±120,19	1,889	0,126
<i>TT[®]: F; p</i>	7,440; <0,001	7,650; <0,001		

Veriler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir. [®]: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, *TT*: Test istatistikleri, [®]: Her bir grupta ölçümler arası karşılaştırmalar, *F*: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi test istatistikleri, *: Tedavi başlangıcına göre farklı olan ölçüm zamanını gösterir.

Tablo 5’te grupların santral maküla kalınlıkları (SMK) (μm) ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılmıştır.

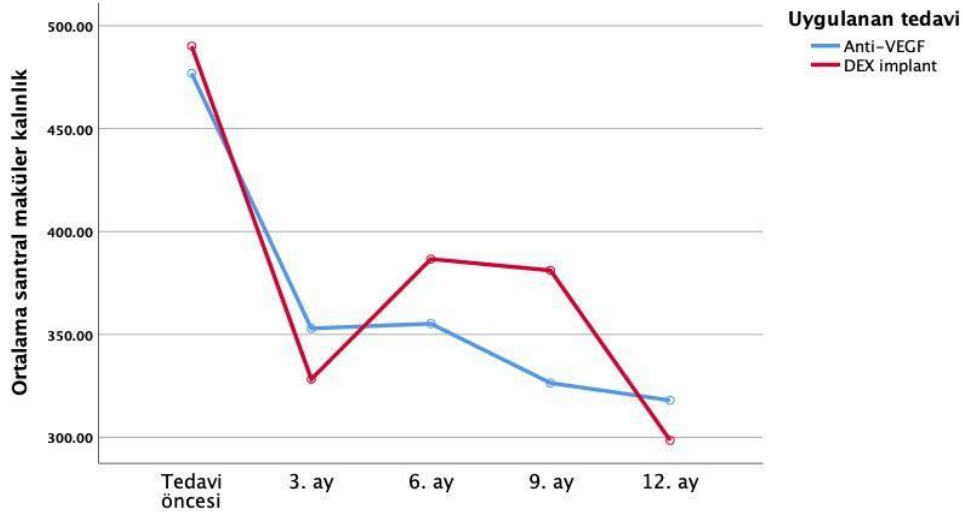
Gruplar arası karşılaştırmalara göre tedavi başlangıcı (TB), 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda SMK gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildir (sırasıyla $p=0,770$; $p=0,417$; $p=0,486$; $p=0,105$; $p=0,421$).

Grup içi karşılaştırmalara göre her iki grubun SMK ölçüm zamanlarına göre (TB- 3.ay, TB-6.ay, TB-9.ay, TB-12.ay) istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (Hepsi için $p<0,001$; $p<0,001$).

Anti-VEGF grubunun 3, 6, 9 ve 12.ay SMK değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (TB- 3.ay, TB-6.ay, TB-9.ay, TB-12.ay için sırasıyla $p=0,001$; $p=0,003$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Dexametazon grubunun 3. ve 12.ay SMK değeri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak düşüktür (sırasıyla $p=0,001$; $p<0,001$).

Tedavi başlangıcı ile 12.ay SMK değerleri arasındaki farklara göre gruplardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklı değildir ($p=0,126$).



Şekil 18: Grupların SMK Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği

Tablo 6: Grupların Mean (Global 360) RSLT Değerlerinin Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri [®]	
	Anti VEGF	Dexametazon	Kontrol	F değeri	p değeri
Tedavi Başlangıcı	120,94±30,76 ^a	107,09±18,18 ^{ab}	98,67±8,95 ^b	7,754	0,001
3.ay	106,74±28,37*	100,91±15,41	97,70±9,05	1,541	0,220
6.ay	106,20±25,28*	99,48±13,22	97,33±8,60	1,991	0,143
9.ay	104,09±24,18*	99,65±14,36	96,52±8,72	1,389	0,255
12.ay	100,31±21,81*	96,87±16,64	95,96±8,31	0,561	0,573
Değişim (TB-12.ay)	20,63±30,38 ^a	10,22±6,13 ^{ab}	2,70±1,64 ^b	6,367	0,003
T [®] : F; p	7,311; <0,001	1,577; 0,194	0,205; 0,935		

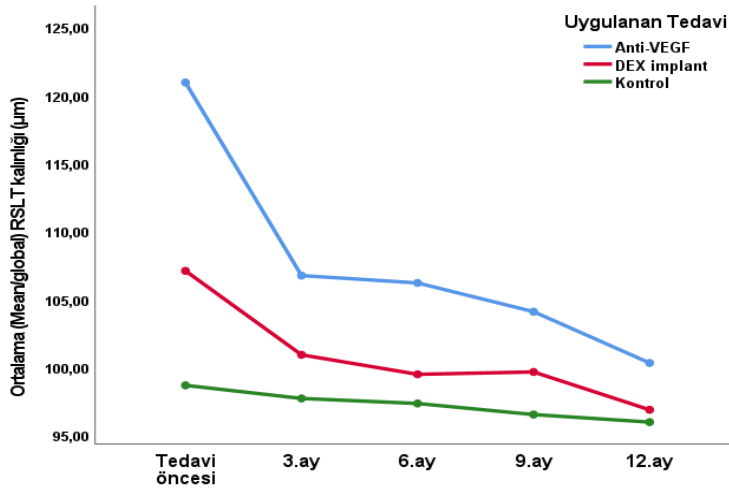
Veriler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir. [®]: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, *T[®]*: Test istatistikleri, [®]: Her bir grupta ölçümler arası karşılaştırmalar, *F*: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi test istatistikleri, *: Tedavi başlangıcına göre farklı olan ölçüm zamanını gösterir. *a* ve *b* üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark yoktur.

Tablo 6'ya göre tedavi başlangıcında grupların Mean RSLT değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,001$). Anti-VEGF grubunun tedavi başlangıcı Mean RSLT değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir ($p=0,001$).

Grupların 3, 6, 9 ve 12.ay Mean RSLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,220$; $p=0,143$; $p=0,255$; $p=0,573$).

Grup içi karşılaştırmalara göre Anti-VEGF grubunun 3, 6, 9 ve 12.ay Mean RSLT değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak düşüktür (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Dexametazon ve kontrol gruplarının Mean RSLT değerlerindeki değişim ölçüm zamanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,194$; $p=0,935$).

Tedavi başlangıcı ile 12.ay farklara bakıldığında Anti-VEGF grubunda Mean RSLT değerlerindeki azalma miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fazladır ($p=0,002$). Dexametazon grubunda Mean RSLT değerlerindeki azalma miktarı, Anti-VEGF ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,130$; $p=0,380$). (Varyans analizi post hoc Tukey HSD test).



Şekil 19: Grupların Mean (Global) RSLT Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği

Tablo 7: Grupların TS RSLT Değerlerinin Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri [®]	
	Anti VEGF	Dexametazon	Kontrol	<i>F</i> değeri	<i>p</i> değeri
Tedavi Başlangıcı	145,71±37,91	145,74±34,76	134,30±16,36	1,197	0,307
3.ay	130,66±32,88*	130,04±28,49*	133,30±16,95	0,105	0,901
6.ay	131,66±35,77*	126,04±28,01*	133,04±16,54	0,409	0,666
9.ay	125,91±35,03*	124,43±29,38*	130,22±16,15	0,287	0,752
12.ay	122,11±34,35*	119,22±32,19*	126,89±12,55	0,467	0,629
Değişim (TB-12.ay)	23,60±27,50 ^a	26,52±17,29 ^a	7,41±7,87 ^b	6,850	0,002
<i>TT</i> [®] : <i>F</i> ; <i>p</i>	8,406; < 0,001	7,092; < 0,001	1,561; 0,193		

Veriler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir. [®]: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, *TT*: Test istatistikleri, [®]: Her bir grupta ölçümler arası karşılaştırmalar, *F*: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi test istatistikleri, *: Tedavi başlangıcına göre farklı olan ölçüm zamanını gösterir. *a* ve *b* üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark yoktur.

Tablo 7’de gruplar arası karşılaştırmalara göre tedavi başlangıcı, 3, 6, 9 ve 12.ay TS RSLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,307$; $p=0,901$; $p=0,666$; $p=0,752$; $p=0,629$).

Grup içi karşılaştırmalara göre Anti-VEGF ve DEX gruplarının TS RSLT değerleri ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (hepsi için $p<0,001$; $p<0,001$).

Anti-VEGF grubunun 3, 6, 9 ve 12.ay TS RSLT değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak düşüktür (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

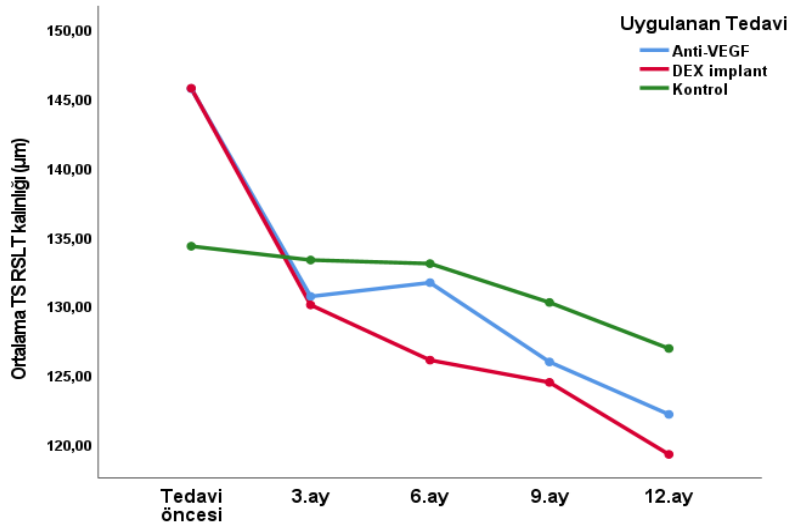
Dexametazon grubunun 3, 6, 9 ve 12.ay TS RSLT değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak düşüktür (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Kontrol grubu TS RSLT değerlerindeki azalma miktarı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tedavi başlangıcı ile 12.ay farklara göre grupların TS RSLT değerlerindeki değişim miktarlarında istatistiksel olarak farklılık bulunmaktadır ($p=0,002$). Tedavi başlangıcı

ile 12.ay farklara göre Anti VEGF ile Dexametazon gruplarının TS RSLT değerlerindeki azalma miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir (sırasıyla $p=0,007$; $p=0,004$).

Anti VEGF ile Dexametazon gruplarındaki azalma miktarı (TB-12.ay) birbirine göre istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,854$).



Şekil 20: Grupların TS RSLT Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği

Tablo 8: Grupların Temporal (T) RSLT Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri [®]	
	Anti VEGF	Dexametazon	Kontrol	F değeri	p değeri
Tedavi Başlangıcı	101,63±44,54 ^a	88,70±19,72 ^{ab}	71,30±8,40 ^b	7,386	0,001
3.ay	89,23±54,27	83,78±20,17	71,07±8,53	1,893	0,157
6.ay	83,57±32,89*	81,09±18,20	70,07±7,91	2,665	0,076
9.ay	84,29±34,56	83,17±23,24	70,07±8,38	2,651	0,077
12.ay	79,91±36,67*	80,22±24,33	69,15±8,09	1,482	0,233
Değişim (TB-12.ay)	21,71±50,83	8,48±16,13	2,15±2,16	2,717	0,072
$T\bar{T}$: F; p	4,341; 0,004	0,924; 0,457	0,074; 0,990		

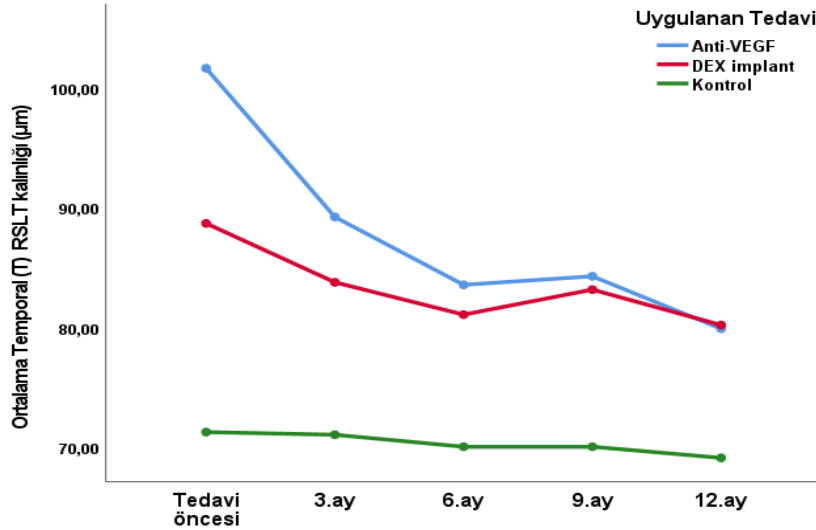
Veriler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir. [®]: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, $T\bar{T}$: Test istatistikleri, *: Her bir grupta ölçümler arası karşılaştırmalar, F: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi test istatistikleri, *: Tedavi başlangıcına göre farklı olan ölçüm zamanını gösterir.

Tablo 8’de gruplar arası karşılaştırmalara göre tedavi başlangıcı temporal (T) RSLT değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,001$). Anti-VEGF grubunun tedavi başlangıcı temporal RSLT değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir ($p=0,001$). Dexametazon grubu tedavi başlangıcı temporal RSLT değerleri Anti-VEGF ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak farklı değildir (Sırasıyla $p=0,365$; $p=0,150$).

Grupların 3, 6, 9 ve 12.ay temporal RSLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,157$; $p=0,076$; $p=0,077$; $p=0,233$).

Grup içi karşılaştırmalara göre Anti-VEGF grubunun 6 ve 12.ay temporal RSLT değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak düşüktür (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,003$), 3 ve 9. aylardaki Temporal RSLT değerleri tedavi başlangıcındaki değerlerden istatistiksel olarak farklı değildir. Dexametazon ve kontrol gruplarının temporal RSLT değerlerindeki azalma miktarı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Hepsi için $p>0,05$).

Tedavi başlangıcı ile 12.ay farklara göre grupların temporal RSLT değerlerindeki azalma miktarı istatistiksel olarak birbirlerinden farklı değildir ($p=0,072$).



Şekil 21: Grupların Temporal RSLT (µm) Değerlerinin Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği

Tablo 9: Grupların Temporal İnferior (TI) RSLT Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri [®]	
	Anti VEGF	Dexametazon	Kontrol	F değeri	p değeri
Tedavi Başlangıcı	174,43±60,64 ^a	144,39±33,04 ^b	143,15±13,26 ^b	5,187	0,008
3.ay	160,00±74,23	134,91±28,89	141,44±12,80	1,972	0,146
6.ay	156,17±57,53*	133,04±32,39	139,70±11,77	2,475	0,090
9.ay	154,26±49,95 ^{*a}	130,61±25,85 ^b	140,63±11,65 ^{ab}	3,220	0,045
12.ay	143,06±45,82*	128,04±26,89	136,59±10,98	1,421	0,247
Değişim (TB-12.ay)	31,37±46,39 ^a	16,35±18,74 ^{ab}	6,56±7,20 ^b	4,829	0,010
T [†] : F; p	6,402; < 0,001	1,205; 0,320	0,471; 0,757		

Veriler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir. [®]: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, T[†]: Test istatistikleri, [°]: Her bir grupta ölçümler arası karşılaştırmalar, F: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi test istatistikleri, *: Tedavi başlangıcına göre farklı olan ölçüm zamanını gösterir.

Tablo 9’da gruplar arası karşılaştırmalara göre tedavi başlangıcı TI RSLT değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,008$). Anti-VEGF grubunun tedavi başlangıcı TI RSLT değerleri DEX ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak yüksektir (sırasıyla $p=0,034$; $p=0,018$). Dexametazon ve kontrol gruplarının tedavi başlangıcı TI RSLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

3 ve 6. aylarda grupların TI RSLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,146$; $0,090$).

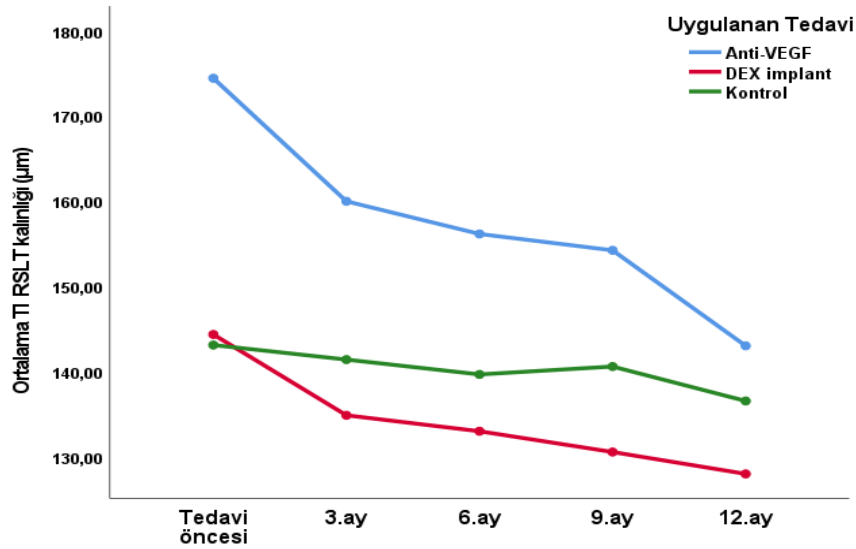
Anti-VEGF grubunun 9.ay TI RSLT değerleri Dexametazon grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir ($p=0,045$). Kontrol grubunun 9.ay TI RSLT değerleri Anti VEGF ve Dexametazon gruplarından istatistiksel olarak farklı değildir (sırasıyla $p=0,412$; $p=0,966$).

12.ayda grupların TI RSLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,247$).

Grup içi karşılaştırmalara göre Anti-VEGF grubunun 6, 9 ve 12.ay TI RSLT değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür (sırasıyla

$p=0,002$; $p<0,001$; $p<0,001$). Dexametazon ve kontrol gruplarının ölçüm zamanlarına göre (TB-3, TB-6, TB-9, TB-12.ay) TI RSLT değerlerindeki azalma miktarı istatistiksel olarak anlamlı değildir (DEX grubu sırasıyla $p>0.05$; $p=0,517$; $p=124$; $p=0,154$ / kontrol grubu için tüm zaman diliminde $p>0.05$).

Tedavi başlangıcı ile 12.ay farklara göre grupların TI RSLT değerlerindeki azalma miktarı istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,010$). Anti-VEGF grubunda TI RSLT değerlerindeki azalma miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir ($p=0,008$). Dexametazon grubunda TI RSLT değerlerindeki azalma miktarı Anti-VEGF ve kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,187$; $p=0,523$). (Varyans analizi Post Hoc Tukey HSD teste göre)



Şekil 22: Grupların TI RSLT Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği

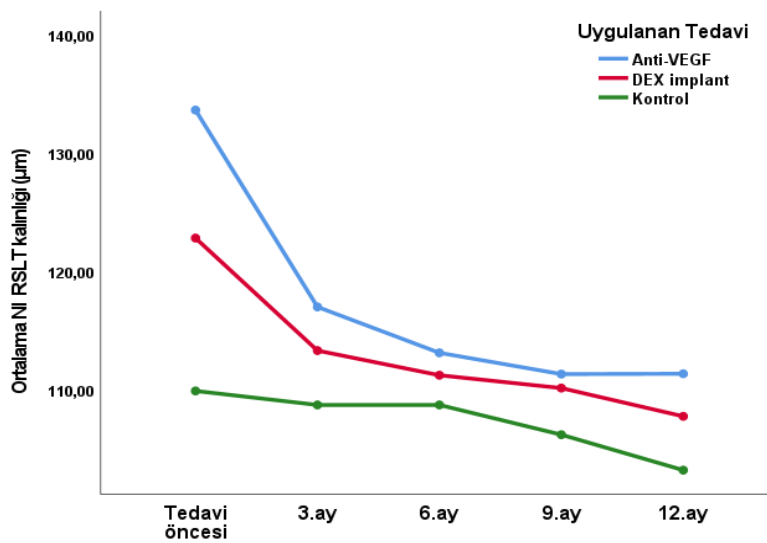
Tablo 10: Grupların Ortalama Nazal İnferior (NI) RSLT Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri [®]	
	Anti VEGF	Dexametazon	Kontrol	F değeri	p değeri
Tedavi Başlangıcı	133,66±55,98	122,83±38,50	109,89±25,42	2,264	0,110
3.ay	117,00±37,75	113,30±28,32	108,70±24,22	0,529	0,591
6.ay	113,11±29,97	111,22±22,88	108,70±22,89	0,218	0,804
9.ay	111,31±26,11	110,13±23,46	106,19±23,80	0,344	0,710
12.ay	111,34±27,36	107,74±22,38	103,19±21,50	0,858	0,428
Değişim (TB-12.ay)	22,31±59,53	15,09±25,81	6,70±7,35	1,116	0,333
$T^{\#}$: F; p	2,285; 0,072	1,532; 0,206	1,919; 0,115		

Veriler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir. [®]: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, $T^{\#}$: Test istatistikleri, [°]: Her bir grupta ölçümler arası karşılaştırmalar, F: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi test istatistikleri, *: Tedavi başlangıcına göre farklı olan ölçüm zamanını gösterir.

Tablo 10’da gruplar arası karşılaştırmalara göre grupların tedavi başlangıcı, 3, 6, 9 ve 12.ay NI RSLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,110$; $p=0,591$; $p=0,804$; $p=0,710$; $p=0,428$).

Grup içi karşılaştırmalara göre ölçüm zamanlarında NI RSLT değerlerindeki azalma miktarı istatistiksel olarak anlamlı değildir (hepsi için $p>0.05$).



Şekil 23: Grupların NI RSLT Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği

Tablo 11: Grupların Nazal (N) RSLT Değerlerinin (μm) Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

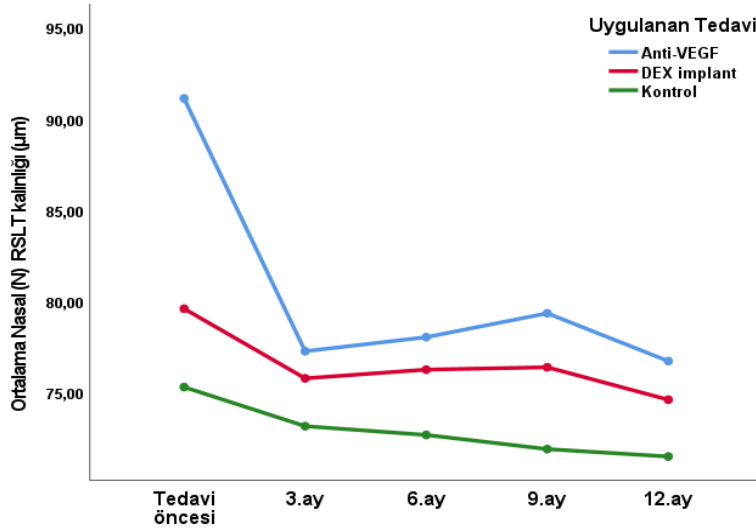
	Gruplar			Test İstatistikleri [®]	
	Anti VEGF	Dexametazon	Kontrol	F değeri	p değeri
Tedavi Başlangıcı	91,11 $\pm$ 34,15 ^a	79,57 $\pm$ 14,78 ^{ab}	75,26 $\pm$ 13,81 ^b	3,479	0,035
3.ay	77,23 $\pm$ 14,81*	75,74 $\pm$ 13,34	73,11 $\pm$ 12,97	0,677	0,511
6.ay	78,00 $\pm$ 19,40	76,22 $\pm$ 13,75	72,63 $\pm$ 12,28	0,873	0,421
9.ay	79,31 $\pm$ 23,65	76,35 $\pm$ 13,76	71,85 $\pm$ 12,40	1,282	0,283
12.ay	76,69 $\pm$ 20,26*	74,57 $\pm$ 14,79	71,44 $\pm$ 12,63	0,750	0,476
Değişim (TB-12.ay)	14,43 $\pm$ 37,95	5,00 $\pm$ 7,45	3,81 $\pm$ 3,22	1,710	0,187
T [®] : F; p	3,741; 0,009	0,604; 0,662	0,318; 0,865		

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak özetlenmiştir. [®]: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, T[®]: Test istatistikleri, ^{*}: Her bir grupta ölçümler arası karşılaştırmalar, F: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi test istatistikleri, *: Tedavi başlangıcına göre farklı olan ölçüm zamanını gösterir.

Tablo 11’de gruplar arası karşılaştırmalara göre grupların tedavi başlangıcı Nazal RSLT değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (**$p=0,035$**). Anti-VEGF grubunun tedavi başlangıcı Nazal RSLT değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir (**$p=0,041$**). Dexametazon grubunun tedavi başlangıcı Nazal RSLT değerleri Anti-VEGF ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak farklı değildir (sırasıyla $p=0,250$; $p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmalara göre Anti-VEGF grubunun 3. ve 12.ay Nazal RSLT değerleri tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak düşüktür (sırasıyla **$p=0,002$** ; **$p=0,009$**). Dexametazon ve kontrol gruplarının Nazal RSLT değerlerindeki azalma miktarı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tedavi başlangıcı ile 12.ay farklara göre grupların Nazal RSLT değerlerindeki azalma miktarı istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,187$).



Şekil 24: Grupların Nazal RSLT Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği

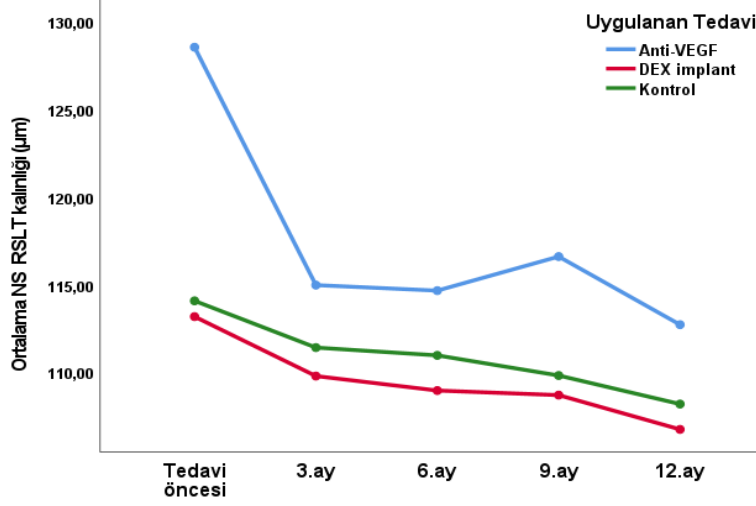
Tablo 12: Grupların Nazal Süperior (NS) RSLT Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri [®]	
	Anti VEGF	Dexametazon	Kontrol	F değeri	p değeri
Tedavi Başlangıcı	128,54±49,17	113,17±21,96	114,07±19,84	1,818	0,169
3.ay	114,97±18,01	109,78±23,13	111,41±19,30	0,524	0,594
6.ay	114,66±22,72	108,96±24,66	110,96±18,85	0,499	0,609
9.ay	116,60±39,07	108,70±21,20	109,81±19,51	0,636	0,532
12.ay	112,71±20,94	106,74±20,85	108,19±17,82	0,728	0,486
Değişim (12.ay-TB)	15,83±53,88	6,43±11,38	5,89±6,01	0,775	0,464
T [®] : F; p	1,819; 0,139	0,458; 0,766	0,779; 0,542		

Veriler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir. [®]: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, ^{T[®]}: Test istatistikleri, ^v: Her bir grupta ölçümler arası karşılaştırmalar, ^F: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi test istatistikleri, ^{*}: Tedavi başlangıcına göre farklı olan ölçüm zamanını gösterir.

Tablo 12’de gruplar arası karşılaştırmalara göre grupların tedavi başlangıcı, 3, 6, 9 ve 12.ay NS RSLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,169$; $p=0,594$; $p=0,609$; $p=0,532$; $p=0,486$).

Grup içi karşılaştırmalara göre ölçüm zamanlarında NS RSLT değerlerindeki azalma miktarı istatistiksel olarak anlamlı değildir (hepsi için $p>0.05$).



Şekil 25: Grupların NS RSLT Değerlerinin (µm) Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi Grafiği

Tablo 13: GİB (TO) ile RSLT Kalınlığı Arasındaki Korelasyonlar (Anti VEGF-Bevacizumab)

	Anti VEGF (Bevacizumab)											
	TB		3.ay		6.ay		9.ay		12.ay		TB-12 ay değişim	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Mean	0,174	0,319	0,067	0,702	0,227	0,190	-0,074	0,673	0,041	0,815	-0,775	0,001
TS	0,265	0,124	0,282	0,101	0,194	0,264	-0,148	0,396	-0,044	0,803	-0,833	<0,001
Temporal	0,206	0,235	0,026	0,880	0,321	0,060	0,031	0,860	0,135	0,438	-0,785	0,001
TI	0,189	0,276	0,024	0,890	0,109	0,534	-0,062	0,724	-0,033	0,852	-0,890	<0,001
NI	0,308	0,072	0,145	0,408	0,165	0,342	-0,095	0,589	-0,119	0,497	-0,702	0,004
Nasal	-0,116	0,508	-0,049	0,781	0,042	0,811	-0,115	0,509	0,078	0,656	-0,545	0,036
NS	-0,186	0,285	-0,167	0,339	0,008	0,964	0,017	0,921	0,188	0,278	-0,601	0,018

r: Pearson korelasyon katsayısı, kalınlaştırılmış değerler istatistiksel olarak önemlidir.

Tablo 13'e göre Anti-VEGF grubunda tedavi başlangıcında GİB ile RSLT değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon bulunmamaktadır.

3, 6, 9 ve 12. aylarda da GİB ile RSLT değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon bulunmamaktadır. (Buraya kadar her bir ayda ayrı ayrı korelasyona bakılmıştır).

Anti-VEGF grubunda tedavi başlangıcından itibaren 12.aya kadar GİB yükseldikçe RSLT değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır.

Tablo 14: GİB (TO) ile RSLT kalınlığı Arasındaki Korelasyonlar (DEX implant)

	DEX implant											
	TB		3.ay		6.ay		9.ay		12.ay		TB-12 ay değişim	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Mean	-0,331	0,123	0,046	0,836	0,028	0,900	0,173	0,429	-0,041	0,853	-0,968	<0,001
TS	-0,175	0,426	0,091	0,679	-0,257	0,237	0,050	0,820	-0,123	0,576	-0,968	<0,001
Temporal	-0,263	0,226	-0,072	0,743	-0,026	0,906	0,168	0,443	0,261	0,228	-0,902	<0,001
TI	-0,239	0,273	0,021	0,925	-0,042	0,851	0,188	0,390	-0,053	0,811	-0,970	<0,001
NI	-0,430	0,040	-0,072	0,746	0,076	0,731	0,060	0,786	-0,298	0,167	-0,972	<0,001
Nasal	-0,091	0,681	0,174	0,428	0,091	0,680	-0,094	0,669	-0,169	0,440	-0,980	<0,001
NS	-0,256	0,239	0,151	0,492	0,281	0,194	-0,128	0,560	-0,041	0,853	-0,960	<0,001

r: Pearson korelasyon katsayısı, kalınlaştırılmış değerler istatistiksel olarak önemlidir.

Tablo 14'e göre DEX implant grubunda tedavi başlangıcında GİB ile RSLT NI değerleri arasında istatistiksel olarak önemli negatif korelasyon bulunmaktadır. Göz içi basınç değerleri arttıkça RSLT NI değerleri azalmaktadır. Tedavi başlangıcında diğer RSLT değerleri ile GİB arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmamaktadır.

3, 6, 9 ve 12. aylarda da GİB ile RSLT değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon bulunmamaktadır. (Buraya kadar her bir ayda ayrı ayrı korelasyona bakılmıştır)

DEX implant grubunda tedavi başlangıcından (TB) itibaren 12.aya kadar GİB yükseldikçe RSLT değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır.

5. TARTIŞMA

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalıklardan biridir. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, arterioskleroz ve yüksek göz içi basıncı gibi faktörler RVT için başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır. İki yıl içinde %7,7, 4 yıl içinde %11,9 ihtimal ile diğer gözde RVT gelişebilir (3), zamanında yapılan etkili tedavi ve risk faktörlerinin kontrolü GK'ni arttırmak ve diğer gözü korumak için yapılabilecek en iyi önlemdir.

Radyal peripapiller kapiller ağının optik sinir başı etrafındaki retinal sinir lifi tabakasının (RSLT) beslenmesinde rol oynadığı ve RPK ağ yoğunluğu ile pRSLT kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu kılcal damarların hemodinamik değişikliklere karşı savunmasız olması nedeniyle, diğer retina kapiller ağlarından önce etkilenebileceği öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda, RVT gelişen gözlerde pRSLT kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

RPK vasküler yoğunluğu ile derin ve yüzeysel retina vasküler yoğunlukları arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonlarının RPK yoğunluğu üzerine etkisinin bulunmadığı belirtilse de OSB perfüzyonu ve pRSLT kalınlığı üzerindeki etkileri araştırmaya değerdir. Ayrıca, intravitreal steroid enjeksiyonlarının anti-enflamatuar ve nöroprotektif etkileri sayesinde pRSLT üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, anti-VEGF (Bevacizumab) ve deksametazon (DEX) implantlarının pRSLT üzerine etkisini karşılaştıran yeterli sayıda çalışma bulunmaması nedeniyle bu çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmamızda tedavi naiv (daha önce tedavi almamış) RVDH hastalarında gelişen makula ödemeine yönelik sadece intravitreal DEX implant ile tedavi olmuş veya sadece intravitreal Bevacizumab ile tedavi olmuş, başlangıçtan itibaren her 3 ay aralıklarla kontrolleri olan ve en az 12 ay OKT takibi bulunan hastalarda; iki tedavi rejiminin birbirlerine ve kontrol grubuna göre GK, SMK, GİB ve özellikle pRSLT (global ve sektöryel olarak) kalınlığı üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda dahil edilen iki tedavi grubu arasında ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Yaş ortalaması açısından gruplar benzerdi (Tablo 2). RVDT görülme yaşı açısından çalışmamızdaki hasta gruplarının ortalama yaşı literatürle uyumlu idi. Literatürde RVDT prevalansı özellikle 50 yaşından sonra artmaktadır (14).

Elli sekiz RVDT hastasında retrospektif tarama sonucunda etyopatogeneizde etkili olabilecek hastalıklar başta HT (%60) olmak üzere literatürde görülen hastalıklarla uyumluydu (1,2,60,64,66).

Çalışmamızda etkilenen göz (sağ-sol) yönünden gruplar benzerdi. Her iki tedavi grubunda süperior temporal RVDT, inferior temporale göre daha sık görüldü ve literatürle de uyumluydu (14,74).

Her iki grupta da tedavi sürecinde 5 DÇ'dan az olacak şekilde bazı hastalarda iskemi saptanmış olup, gruplar arasında iskemi gelişimi açısından karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Buradan hareketle hem DEX hem de anti-VEGF (Bevacizumab) grubunda tedavi sürecinde iskemi görülmesi, iskemi ve neovaskülarizasyon gelişimini önleme yönünden anti-VEGF'in RVDT tedavisinde Dekametazon'a üstün olmadığını göstermiştir.

Bununla birlikte Terui ve ark.'ları RVDT'li gözlerde yaptığı bir çalışmada; toplam 57 gözden, iskemisi olmayan 37 gözde intravitreal Bevacizumab (IVB) enjeksiyonu sonrası 1.ayda sadece 3 gözde kılcak non-perfüzyon (iskemi) görülmüş olduğunu, 1 DÇ'dan fazla iskemi artışını 57 hastadan sadece 1'inde saptamış olduklarını ve IVB sonrası iskemi gelişim sıklığını çok düşük olarak bildirmişlerdir (172). RVDT'de çok düşük olan NV gelişim riskini herhangi bir tedavinin arttırmadığını, aksine hastalığın uzun süre tedavisiz kalması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gruplar psödofoaki yönünden birbirlerine benzerdi ve her iki grupta psödofoaki oranı yüksekti, özellikle DEX grubunda katarakt gelişimi ve ilerlemesi olmaması fakik hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir.

Başlangıçtaki ve 12. aydaki ERM görülmesi (gelişimi ve olgunlaşması açısından) DEX grubunda OKT’de ERM sıklığı anlamlı olarak yüksek olması başlangıçta tedavi seçiminde (VEGF’e göre DEX’e yönelim yönünden) etkili olmuş olabilir. Özellikle tedavinin 9. ve 12. aylarında her iki grubun da GK’nin ortalama logMAR değerlerinin yüksek kalmasının bazı hastalardaki ERM varlığından kaynaklandığını düşünüyoruz. Altıntaş ve ark.’ları yaptıkları bir çalışmada RVDT hastalarında ERM bulunan ve ERM bulunmayan hastalar arasında GK ve SMK arasında anlamlı fark olmasa da ERM bulunan grupta tedavide daha fazla DEX dozuna ihtiyaç duyulmuş olduğunu bildirmişlerdir (173). Bu da ERM’nin mekanik bir bariyer etkisinden dolayı ilacın retinaya penetrasyonunun daha düşük olmasıyla ilişkili olabilir (174,175). Benzer olarak bizim tedavi gruplarımızdaki ERM’si olan hastalarda sonraki takiplerinde, her iki tedavi grubunda da GK artışı için ek doz tedavi gerekmiş olabilir.

Çalışmamızda tedavi süreci boyunca Anti-VEGF (Bevacizumab) grubunda GİB 9. ve 12. aylarda, DEX grubunda GİB tüm kontrol zamanlarında (3, 6, 9 ve 12. aylarda) başlangıca göre anlamlı yüksek bulunmuş olup, özellikle TB- 12. aylar arası farklar açısından DEX grubunda fark, Bevacizumab grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (Tablo 3- Şekil 16).

GENEVA çalışmasında DEX implant uygulanan gözlerde 60. günde hastaların %16’sından azında GİB 25 mmHg’nin üzerine çıkmış ve bu durum medikal tedavi ile kontrol altına alınmış olup, 6 ay sonunda medikal tedavi ve gözlem ile kontrol altına alındığı bildirilmiştir (144). Benzer olarak bizim çalışmamızda da 12 ayın sonunda sadece 3 (%13) hastada GİB 22 mmHg üzerinde (22- 25 mmHg aralığında) saptandı, takiplerde medikal tedaviyle kontrol altına alındı ve hiçbir hastaya cerrahi tedavi gerekmedi.

Hu ve ark.’larının yaptığı RVT’ye bağlı MÖ tedavisinde DEX implant ve Anti-VEGF tedavilerin karşılaştırıldığı sistemik bir meta-analiz raporunda ve (176) Gado ve arkadaşları 6 aylık prospektif çalışmasında; Bevacizumab ile karşılaştırıldığında DEX grubunda 3-6 aylarda GİB’larını anlamlı daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (177).

Malces ve ark. 421 MÖ'li göz (DMÖ, RVT, üveit, cerrahi sonrası ve diğer etyolojilere bağlı) üzerinde yaptıkları DEX implantın güvenilirliği çalışmasında ortalama 16,8 aylık takipte hastaların %28,5'inde oküler hipertansiyon (OHT) geliştiğini ve çoğunluğunun topikal tedavi ile kontrol altına alındığı, sadece 3 hastada filtran cerrahiye ihtiyaç duyduklarını, OHT ataklarının genellikle geçici olduğunu ve OHT'a yatkınlıkta etnik kökenin önemli bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir (178).

DEX implantın daha uzun süre etkili olması ve literatürde de belirtildiği gibi GİB yükseltici etkisi ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kontrollerde önceki takiplerine göre GİB daha yüksek bulunmuştur. Ancak 12. ayın sonunda iki grupta da hiçbir hastada 26 mmHg ve üzeri değer görülmemiştir. Tedavi sürecinde her iki grupta da uzun süreli /sürekli medikal antiglokomatöz tedaviye ihtiyaç duyulmamış olup, 12. aydaki son kontrolde sadece DEX grubundaki (GİB değeri 22 mmHg ve üzerinde saptanmasından dolayı) 3 olguya ilaç başlanmıştır ve sonraki 1. ayda cerrahi tedavi gerekmeden kontrol altına alınmıştır. Bevacizumab grubunda ise 12. ayda hiçbir hastaya antiglokomatöz tedavi gerekmemiştir.

Çalışmamızda Anti-VEGF (Becavizumab) grubunda başlangıca göre takiplerdeki GİB yükselişleri, literatürde de belirtildiği gibi tedavi sürecinde artan enjeksiyon sayısı ile ilişkili olabilir (179,180).

Bu sonuçlar intravitreal enjeksiyon sonrası GİB yükselişi açısından her hastanın ilk günlerde ve düzenli takip edilmesinin önemini; DEX'in daha fazla olmak üzere her göz içi enjeksiyonun GİB yükseltici etkisi açısından kontrollerde dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda SMK açısından, IVB grubunda TB'na göre özellikle 3. ayda ortalama 124 mikrona karşı DEX grubunda ortalama 162 mikronluk bir azalma görülmüştür (Tablo 5, Şekil 18). Her iki grup arasında anlamlı fark olmasa da DEX'in ortalama SMK'daki daha fazla azalma meydana getirmesi, steroidlerin VEGF inhibisyonu dışında farklı yollardan da inflamasyon baskılayıcı ve güçlü ödem çözücü etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Dekametazon VEGF inhibisyonu dışında anti-inflamatuar etkileriyle MÖ patogenezindeki sitokinleri (IL-6, IP-10, MCP-1,

PDGF-AA vb.) ve prostoglandinlerin sentezini inhibe eder. Ayrıca Deksmetazon, Triamsinolondan (TA) 6 kat daha güçlüdür (135,138,142,181).

Çalışmamızda DEX grubunda TB ile 3. ve 12. ay SMK arasında ve anti-VEGF grubunda TB. ile tüm kontrollerdeki SMK arasında anlamlı fark saptanmış olup, başlangıca göre 12. ay arası farklarda iki grup arasında anlamlı fark yoktur, bu bulgular her iki tedavi yönteminin de RVDT’de etkili olduğunu, ancak DEX’in uzun etkili olmasından ve enjeksiyon sayısının az olması avantajının yanında kontrol süresince bir sonraki kontrol aralığına yaklaşıldığında özellikle 3. aydan sonra etkinliğinin azalarak 6 aya kadar devam edebildiğini, ek doz gerekebileceğini göstermektedir (Şekil 18, SMK değişim grafiği).

Benzer olarak Guignier ve ark. RVDT hastalarında yaptıkları prospektif çalışmada 6 aylık takipte; DEX implantın Bevacizumab'a göre tedavide 1. ayda daha hızlı etki göstermiş olduğunu, daha fazla SMK azalması ve GK artışı yaptığını ancak 3, 4 ve 6. aylarda GK açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığını, DEX grubundaki 11 hastanın 10 tanesine yoksunluk etkisi (rebound etki) nedeniyle genellikle 4. ayda ikinci bir doz uyguladıklarını bildirmişlerdir (182).

Bizim çalışmamızda TB ile 12. ay arası farklara baktığımızda anti VEGF grubunda SMK’da 158 mikronluk bir azalma görülürken, DEX grubunda 192 mikron azalma görülmüş olup; her ne kadar DEX implant daha fazla santral makula kalınlığında azalma yapsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Uzun süreli (12 aylık) takipte her iki tedavi de benzer GK artışı meydana getirmiştir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak biz de benzer bulgular saptadık. Buradan hareketle; DEX’n avantajı daha düşük doz sayısı, daha az hastane viziti ve daha az intravitreal enjeksiyon komplikasyonu riskiyle daha fazla SMK azalması meydana getirebilmesidir.

Bevacizumab’ın aylık tedavi gereksinimi ve daha sık enjeksiyon gerektirmesi bir dezavantaj olarak görülebilir. DEX’te de PRN rejimi kullanılmakta olup, 3-6. Aylar

arasında etkisinin azalma ihtimaline karşı bu aralıklarda ek kontrol önerilmesi makul görünmektedir.

Daha az enjeksiyon ve ziyaret gereksinimi olan, kardiovasküler riski fazla olan olgularda ve özellikle Anti-VEGF'e dirençli MÖ bulunan hastalarda uygulanabilmesi DEX implant'ın bir diğer avantajıdır.

Çalışmamızda her iki grupta da TB'ye göre 12 aylık takipte logMAR seviyelerinde anlamlı düşüş olmuştur. Sadece DEX grubunda 9. ayda 6. aya göre logMAR değerinde artış olmuştur (Şekil 17). TB-12. ay arası logMAR değişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($0,33 \pm 0,31$ / $0,26 \pm 0,26$ (tablo 4)).

Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da tedavi başlangıcına göre tüm kontrollerdeki ortalama GK daha yüksek (logMAR değerleri başlangıca göre anlamlı derecede daha düşük) bulunmuş olup, Anti-VEGF grubunda ortalama görme keskinliği 9. ayda anlamlı olarak DEX grubundan yüksektir. Bu yüksekliğin DEX implantın etkisinin azaldığı (ek doz gereksinimi) dönemle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Görme keskinliği açısından Bevacizumab'a göre DEX grubunda TB-3.ay ve TB-12. ay arası logMAR farklarına bakıldığında anlamlı farklılık olmadığı, başlangıca göre her iki tedavi yönteminin de fonksiyonel (görme artışı) ve anatomik (SMK azalması-MÖ gerilemesi) olarak etkili bulunduğu söylenebilir.

Guignier ve ark. RVDT hastalarında yaptıkları prospektif çalışmada 6 aylık takipte; DEX implantın Bevacizumab'a göre 1. ayda daha hızlı etki göstermiş olduğunu, daha fazla SMK azalması ve GK artışı yaptığını ancak 3, 4 ve 6. aylarda GK açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığını, DEX grubundaki 11 hastanın 10'una rebound etki nedeniyle genellikle 4. ayda ikinci bir doz uyguladıklarını bildirmişlerdir (182). Benzer olarak bizim çalışmamızda da tedavinin 3. ayında GK artışı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ve başlangıca göre IVB grubundaki ortalama 0,28 logMAR kazanıma karşı DEX grubunda 0,30 logMAR kazanım oldu. Ancak tedavide 3. aydan sonra GK açısından DEX'in etkisinin azaldığı ve ek doz (ikinci dozun) gerekliliği Şekil 17'de (EİDK değişim grafiğinde) görülmektedir.

Literatürde RVDT tedavisinde Bevacizumabın etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren Kornhauser ve ark.'nın yaptığı BERVOLT çalışmasıyla GK açısından karşılaştırdığımızda bizim çalışmamızda da logMAR sonuçlarımız benzerdi, 2 yıllık takip süresince ortalama 7,6 IVB enjeksiyonuna karşın bizim çalışmamızda 12 ayda ortalama 5,8 enjeksiyonla benzer görme keskinliği artışı sağlanmıştır (120).

Haller ve ark.'nın yaptığı RVT tedavisinde DEX implantın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirdikleri çok merkezli, prospektif GENEVA (144) çalışmasındaki 6 aylık sonuçlara benzer şekilde, biz de çalışmamızda 3. ayda ve 12. ayda MÖ'azalma ve GK'de anlamlı artış tespit ettik.

Her ne kadar DEX'in vitreus içinde etkinliğini 6 aya kadar koruduğunu gösteren çalışmalar (142,143) olsa da Guigner ve ark.'nın çalışmasında (182) belirtildiği gibi benzer olarak bizim çalışmamızın sonuçları da özellikle 3. ve 4. aylardan sonra GK'daki düşüşten dolayı DEX implantın etkiliğinin azalmasına bağlı ek doz gerekliliğini göstermektedir.

Literatürde RVT tedavisinde Anti-VEGF ajanlar ve DEX'in karşılaştırmalı çalışmaları incelendiğinde RVT tedavisinde birbirlerine üstünlükleri yönünden tartışmalar devam etmektedir.

Bevacizumab ve DEX'in karşılaştırmalı çalışmaları incelendiğinde;

Kim ve ark. RVDT hastalarında PRN rejimiyle Bevacizumab (44 göz) ve DEX (28 göz) uyguladıkları bir çalışmada, en az 12 aylık takipte (ortalama doz 2,92'ye karşı 1,71); her iki tedavinin de 5. aya kadar benzer etkileri olduğunu, 5. aydan sonra DEX grubunda SMK'nın kötüleştiğini, IVB grubundaki iyileşmenin 6. ayda öne geçtiğini ve 6. ayda ikinci doz IVD sonrasında SMK ve GK yönünden takip sürecinde anlamlı fark olmadığını, 12 aylık takipte SMK azalması (anatomik) ve GK artışı (fonksiyonel) açısından ikisinin de benzer etkide olduklarını bildirmişlerdir (183). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışma ile benzer bulunmuştur.

Gao ve arkadaşları 2019 yılında RVT tedavisinde Anti-VEGF ajanlar (Ranibizumab, Bevacizumab) ve DEX'in etkinliği ve güvenliğini dolaylı olarak karşılaştırdıkları bir meta-analizde 4 randomize kontrollü (1 çalışma SRVT, 2 çalışma

RVDT, 1 çalışma da hem SRVT hem RVDT hastalarını içeriyordu) çalışmayı dahil etmişler ve sonuçta; Anti-VEGF tedavinin 3 doz + PRN rejimiyle DEX'e göre daha az katarakt gelişimi ve GİB artışı riski oluşturduğunu, daha iyi fonksiyonel ve anatomik düzelme sağladığını ancak DEX'in daha az intravitreal enjeksiyon gerektirdiğini, etkinlik - yan etki - maliyet dengesi açısından kombine tedavi yöntemlerinin gerekebileceğini bildirmişlerdir (184).

Laine ve ark. naiv SRVT (52) ve RVDT (83 hasta) hastalarında üç aylık IVB ile tek doz DEX implantın etkilerini karşılaştırdıkları retrospektif kısa süreli bir çalışmada; sanral retina kalınlığında IVB grubunda 1. ayda ortalama 131 µm'luk bir azalmaya karşı DEX grubunda 266 µm bir azalma saptamış olduklarını ancak GİB'nin DEX grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, 3. ayda gruplar arasında EİDGK, SMK ve GİB açısından anlamlı fark olmadığını, MÖ'in hızlı çözülmesinde DEX'in başlangıçta daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (185). Bizim çalışmamızda da benzer olarak SMK'da 3. ayda (ilk kontrolde) DEX grubunda daha fazla azalma saptadık ancak istatistiksel açıdan iki grup arasındaki azalma benzerdi, farklı olarak bizim karşılaştırmalı ilk kontrolümüz 3. aydı ve çalışma grubumuz sadece RVDT hastalarıydı.

Bu çalışmalardan farklı olarak Kim ve ark.'nın RVT hastalarında 36 göz üzerinde Bevacizumab ve DEX implantın etkilerini karşılaştırdıkları retrospektif bir çalışmada; ilk stabilizasyon döneminde ve 1. yılda GK'ni IVB grubunda daha yüksek bulduklarını, GİB ise ilk stabilizasyonda DEX grubunda daha yüksek olduğunu ancak 1. yılda iki grup arasında fark olmadığını, DEX'in başlangıç stabilizasyonu için daha az enjeksiyon gerektirdiğini, IVB grubunda hem derin hem de yüzeysel katmanlarda; başlangıçta stabilizasyon döneminde foveal avasküler zonda anlamlı artış olduğunu ancak 1. yılda tekrar azaldığını, DEX grubunda ise bu süreçte değişiklik saptanmadığını bildirmişlerdir (186).

Biz çalışmamızda Kim ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak 1. yılda GK açısından her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark bulamadık, GİB açısından ise birinci yıl sonuçlarımız bu çalışma ile benzerdi. Kim ve ark.'nın (186) GK açısından IVB grubunda daha anlamlı artış bulmasının bir sebebi DEX grubundaki başlangıç ortalama logMAR değerinin daha yüksek olması ve IVB grubundaki RVDT

hastalarının SRVT hastalarından yüksek sayıda olması olabilir. Ayrıca çalışmada kontroller aynı zamanlı değildi, ay olarak verilmemişti ve stabilizasyonun ne zaman olduğu belirtilmemiştir. Biz çalışmamızda farklı olarak sadece RVDT hastalarında, iki tedavinin etkilerini düzenli kontrol aralıklarındaki bulgularla karşılaştırdık. Bizim çalışmamızın bir eksik yönü retrospektif tasarım nedeniyle 1.ay ve ilk stabilizasyon zamanlarının takiplerdeki düzensizliği idi. Her hastanın ilk ay takibine ulaşamadığımızdan tedavinin 1. ayında sağlıklı bir karşılaştırma yapamadık.

Benzer olarak Gado ve arkadaşları SRVT’da Bevacizumab (30 hasta) ile DEX (30 hasta) implantın etkinliğini karşılaştırdıkları prospektif bir çalışmada; her iki tedavinin de 6 ay sonunda benzer anatomik ve fonksiyonel sonuçlara yol açtığını ancak DEX grubunda 3-6 aylar arasında GİB anlamlı daha yüksek olduğunu ve 3 hastada katarakt geliştiğini bildirmişlerdir (177).

Maturi ve ark. RVT hastalarında DEX implant ve IVB kombine tedavisinin sadece IVB’a üstünlüğü olup olup olmadığı ile ilgili randomize çalışmalarında; sadece IVB alanlara göre kombinasyon tedavisinde daha fazla SMK azalması olduğunu ve daha az IVB’a ihtiyaç duyulduğunu, 6 ay sonunda GK değişimi açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (187).

Su Young Ay ve ark. RVDT’ye sekonder MÖ tedavisinde PRN rejimiyle IVB yaptıkları grup ve DEX sonrası PRN ile IVB yaptıkları iki tedavi grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında; 1. ayda DEX sonrası IVB alan grupta GK ve SMK’taki iyileşmenin anlamlı olarak daha iyi olduğunu, 6 aylık takip sonunda iki grubun da anatomik ve görsel sonuçlar yönünden benzer olduğunu ancak DEX implant sonrası PRN ile IVB’ın MÖ’inde daha hızlı düzelme sağladığını bildirmişlerdir (188).

Bu çalışmalardan hareketle ilaçların birbirlerine üstünlüklerinden ziyade, kombine tedavilerin fayda ve maliyet yönünden avantajları göz önünde bulundurulmalıdır ve hastaların daha kısa sürede, minimal riskle etkin tedavisi için göz hekimlerinin tercihleri arasında kombine tedavi yöntemlerinin daha sık gündeme gelmesi gerekmektedir. Ülkemizde SUT uygulamasında şu anda SGK (Sosyal Güvenlik Kurumu) ödemeli olarak ancak 3 doz IVB’a yanıtız ve istisnai durumlarda DEX implant başlanabilmektedir. Hastaların ilaca erken ulaşabilmesi, hızlı tedavisi,

bu konularda daha çok prospektif çalışmalar yürütülebilmesi ve sağlık sistemine mali yükün azaltılması için yönetmelikte düzenlemelerin ve gerekli ruhsat çalışmalarının yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Retinal sinir lifi tabakası (RSLT) atrofi; DRP, RVDT, SRVT, SRAT, Oküler iskemik sendrom gibi retinada kan akışını bozan çeşitli vasküler hastalıklar nedeniyle gelişebilir. Bu hastalıklar retinada iskemiye yol açarak retinal ganglion hücrelerine ve aksonlarına zarar verebilir. Ayrıca uzun süre yüksek kalan GİB da ganglion hücre dejenerasyonuna yol açarak RSLT incilmesi meydana getirerek glokom patogeneğinde ve progresyonunda yol oynar.

Radyal pepipapiller kapillerler (RPK) optik sinir etrafındaki damarsal ağı en yüzeysel kısmını oluşturur ve diğer kılcal damarlara göre daha düz ve paralel seyirli dirler. Daha az anastomoz yapmalarından dolayı artan GİB'na karşı daha savunmasız oldukları ve glokomatöz hasara daha yatkın oldukları varsayılmaktadır. Kronik glokomdaki bu hasar yüzeysel sinir liflerinde beslenme bozukluğuna, RSLT'de atrofiye, kör nokta genişlemesi ve Bjerrum skotomuna yol açabilmektedir (10).

Steroidlerin anti-oksidan, anti-enflamatuar ve nöroprotektif etkileri sayesinde gözde glokom, retinal iskemi, diyabetik retinopati ve optik nörit gibi hastalıklarda nöronların sağ kalımı üzerinde olumlu etkisi olması olasıdır. Steroidler kan-retina bariyerini güçlendirir, mikrogial aktiviteyi baskılar ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini baskılayarak inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltır, eksitotoksisiteyi önleyerek optik siniri ve RGH'ni korur. Ayrıca apoptozisi azaltarak ve nörotrofik faktörlerin salınımını artırarak hücre sağ kalımını destekler ve glutamat düzeylerini düzenleyerek sinir hücrelerinin aşırı uyarılmasını engeller. Steroidlerin hücre dışı aşırı glutamati azaltarak ve mikrogial hasarı azaltarak nöroproteksiyon sağladığı düşünülmektedir.

Abraham ve ark. steroidlerin ve glukokortid hormonların fizyolojik ve hafif yüksek konsantrasyonlarının nöron hücrenin canlılık ve bütünlüğünü koruduğunu belirtmişlerdir (189).

Streoid tedavisi sistemik olarak travmatik beyin hasarında ve kranial sinir sistemi yaralanmalarında nöronları koruma ve beyin ödemi tedavisi için de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Endotel hücreleri üzerinde anjiogenezi başlatan VEGF, glial ve nöronal hücreler tarafından da salınan bir büyüme faktörüdür. Ayrıca Parkinson, Alzheimer ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde azalmış VEGF seviyelerinin rolü olduğu düşünülmektedir (190).

Öte yandan bir büyüme faktörü olan VEGF, iskemik beyin hasarında çeşitli mekanizmalar aracılığıyla nöroprotektif etkiler gösterir. Bu faktörün; PI3K/Akt sinyal yolunun aktivasyonunu, iskemik nöron apoptozunun baskılanması ve potasyum (K) kanal aktivitesini düzenleyerek hipoksiye bağlı nöronal ölümleri azalttığı ve nörojenezde etkili olduğu bildirilmiştir (191). Ayrıca nöronlarda bulunan VEGFR-2 reseptörleri aracılığıyla doğrudan nöroprotektif etki gösterebileceği ifade edilmektedir (192).

Bununla birlikte, VEGF'nin anjiyojenik ve nöroprotektif etkileri arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Düşük ve orta düzeydeki VEGF'in anjiyogenezi tetiklemeden nöroproteksiyon sağladığı, ancak yüksek dozlarda (düzeylerde) yeni damar oluşumunu uyararak nöron koruyucu etkinliği azaltabileceği ve hatta sağlıklı beyin dokusuna zarar verebileceği belirtilmiştir (193).

Nişijima ve ark. çalışmalarında; hayvanlarda iskemi reperfüzyon hasarı modelinde VEGF-A'nın retinada nöron apoptozunda doza bağlı bir azalmaya yol açtığını ve yetişkin normal hayvanlarda VEGF-A'nın kronik inhibisyonunun RGH'da kayba yol açtığını belirtmişlerdir (194) .

Diğer yandan bazı çalışmalarda VEGF-A'nın blokajı hayvan dokularında damar duvarında, endotelde fenestrasyon kaybına ve damarın atrofisine yol açtığı bildirilmiştir (195). Bu çalışmalara benzer olarak gözdeki yapılan çalışmalarda da retinal dokularda VEGF salgısının dengesinin önemine değinilmektedir (100,101).

Hipoksi indüklenebilir faktör-1a (HIF-1a)'dan bağımsız RPE hücrelerinden VEGF salgısı; koroid damar yapısının düzenlenmesinde, fizyolojik dengesinde, ve

dolaylı olarak RPE ve özellikle retina dış katlarının beslenmesinde önemlidir (196). Uzun süreli VEGF-A blokajı koroidal dolaşımda azalmaya neden olabilir ve nöron dejenerasyonunda artışa yol açabilir.

Buradan hareketle göz üzerinde de retinadaki nöronlarda az miktarda VEGF düzeylerinin retinanın nöronal dengesi için gerekli olduğu ve aşırı VEGF salgısının yeni damar oluşumuna ve nöronal dejenerasyona yol açarak ganglion hücrelerine ve tabakalarına hasar verdiği çıkarılabilir. Anti-VEGF ajanlar ile VEGF düzeylerinin fazla baskılanmasının da nöronal dejenerasyona katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

Öte yandan Miki ve arkadaşları (197), farelerde yaptıkları deneysel çalışmada, VEGF'i güçlü şekilde bağlayan bir protein (SU4312) aracılığıyla 12 haftaya kadar VEGF'i tam bloke ettiklerinde; retina nöronları için toksisiteye yol açmadığını göstermişlerdir ancak farklı olarak Saint-Geniez ve arkadaşları (198), benzer bir hayvan deneyinde VEGF blokajından 14 gün sonra, dış ve iç retina damarlarında herhangi bir etki olmadığını ama dış ve iç nükleer katmanlarda hücre apoptozunda önemli bir artış olduğunu ve elektoretinogramda fonksiyonel bir düşüş saptadıklarını bildirmişlerdir.

Sinir hücrelerinin gelişiminde ve yaşamını sürdürmesinde önemli bir rolü olan VEGF'nin sentezi kortikosteroidler tarafından güçlü bir şekilde baskılanır ve bir anti VEGF ajan olan Bevacizumab tarafından da bloke edilir. RVT tedavisinde kullandığımız ajanlar olan Anti-VEGF'ler ve DEX'in uzun süre ve kontrolsüz kullanımı, olası nöroprotektif bir büyüme faktörü VEGF'in yararlı etkilerinin de blokajıyla nörodejenerasyona yol açabilir.

Retinal ven tıkanıklığı patogenezindeki iskemi göz önüne alındığında aşırı VEGF salgısı ve tedavideki VEGF blokajı arasındaki denge ve tedavide kullanılan ajanların RSLT üzerine uzun süreli etkileri önemlidir.

Bevacizumab damar geçirgenliğini, vasküler kaçağı, doku hipoksisini, eksitotoksisiteyi ve ödemi engelleyerek retinal hücreleri dolaylı yoldan koruyabilir. Bununla birlikte, uzun süreli VEGF inhibisyonunun retina üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılmamış olup, farklı görüşler mevcuttur ve daha fazla araştırma gereklidir.

Deksametazon'un aşırı VEGF salgısının blokajı ve antienflamatuar etki gibi ikili avantajının yanında GİB artırma ihtimaline karşı tedavi süresince hastaların kontrolsüz bırakılmaması gerektiği akılda bulundurulmalıdır.

Retinal ven tıkanıklığında pRSLT kalınlığı ile ilgili literatürdeki çalışmalar incelendiğinde;

Alshareef ve ark. yaptığı çalışmada RVDT hastalarını sağlıklı normal gözlerle ve hastaların diğer gözleriyle karşılaştırdıklarında; RVDT grubunda retina dış tabakalarının daha kalın olduğunu, RSLT ve GC-IPL (ganglion gücre- iç pleksiform tabaka)'nin özellikle maküler bölgede anlamlı olarak daha ince olduğunu, bunun RGH hasarına bağlı olabileceğini, hastalığın nörodejeneratif süreciyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (199).

Lingling Fan ve ark.'ları tek taraflı RVT olan hastaların etkilenmeyen diğer gözleri üzerindeki RPK ağ ve RSLT kalınlığını araştırdıkları bir çalışmada; kontrol grubuna göre etkilenen göz dışında hastaların diğer gözlerinde de ortalama, alt kadran ve temporal kadranlarda RSLT'de ve RPK ağda incelmeler saptadıklarını, bu incelmanın RVT patogenezindeki hastalıklar ile ilişkili olabileceğini, tıkanıklık gerçekleşmeden başlamış olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada eksik yön olarak yüksek GİB etkisi ile RSLT arasında korelasyon yapamamış olmalarını ve glokomatöz inceleme etkisini dışlayamadıklarını bildirmişlerdir (7). Benzer olarak bir çalışmada tek taraflı RVT olan hastaların diğer gözlerinde de kontrol grubuna göre RSLT kalınlıklarının üst temporal ve alt temporal kadranlarda azaldığı bildirilmiştir (11).

Literatürde intravitreal enjeksiyonların RSLT kalınlığına üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında;

Wang ve ark.'ları eksudatif YBMD hastalarında pRSLT kalınlığındaki inceleme ile intravitreal enjeksiyon sayısı arasında bir doz cevap ilişkisi olduğunu, özellikle iki yıldan sonra, 50 ayda ve 30 enjeksiyondan sonra inceleme yönünden korelasyonun arttığını, hastanın enjeksiyon yapılan göz ile yapılmayan gözleri arasındaki ortalama pRSLT farklarının sağlıklı hastalarla büyük oranda benzer olduğunu, RSLT

incelmesinin hastalığın (YBMD) ilerlemesinden olabileceğini dışlayamadıklarını bildirmişlerdir (15).

Farklı olarak Demirel ve ark.'ları ile Şengül ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarda eksudatif tip YBMD hastalarında çoklu intravitreal Ranibizumab enjeksiyonlarının RSLT kalınlığını etkilemediğini (200,201), Shin ve ark.'ları çoklu intravitreal enjeksiyonların DRP, yaş tip YBMD ve RVT hastalarında RSLT kalınlığında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını, DRP ve RVT hastalarındaki incelmanın iskemik iç retinal tabakalarla ve iskemi şiddeti ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (202).

Vries ve ark.'nın intravitreal enjeksiyonların RSLT kalınlığı ve GİB üzerine etkilerini değerlendirdikleri bir meta-analizde (2020); Anti-VEGF'lerde enjeksiyondan kısa bir süre sonra GİB'da yükselmeler olup sonrasında normale döndüğünü, Deksametazon'da ise enjeksiyon sonrası ilk günde anlamlı artış olmadığını ancak takiplerde GİB'nın anlamlı şekilde arttığını ve takip sonunda normale gelerek anlamlı fark olmadığını, uzun vadede RSLT kalınlığı üzerindeki etkiler hakkında kanıtların çok az olduğunu, Anti-VEGF'lerden sonra bir miktar RSLT kalınlığında azalma olduğunu ancak klinik öneminin halen belirsiz olduğunu, DEX implant ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için daha fazla araştırma gerektiğini, intravitreal enjeksiyonların olası glokomatöz etkisinin klinik açıdan anlamlı olmadığını, ancak ileri glokomlu olguların tedavisinde daha dikkatli olunması gerektiğini bildirmişlerdir (203).

Zivkovic ve ark.'larının eksudatif YBMD hastalarında Bevacizumab tedavisi ile yaptıkları prospektif bir çalışmada; 24 aylık takipte tekrarlanan anti-VEGF enjeksiyonların genel pRSLT ve GC-IPL kalınlığında anlamlı incelmeye yol açmadığını, hastalığın doğal seyri ile ilişkili olarak etkilenen bazı GC-IPL bölgelerinde kalınlığın azaldığını bildirmişlerdir (204). (186)

Öte yandan DEX implant'ın pRSLT üzerine etkisini araştıran Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; Ayar ve ark.'ları 26 RVDT'li gözde yaptıkları bir çalışmada DEX implantın 6 aylık takip süresince TS kadran dışında diğer kadrarlarda ortalama RSLT kalınlığında hafif bir azalma meydana getirdiğini ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, DEX'in RSLT kalınlığı üzerine 6 aylık bir sürede olumsuz

bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Benzer olarak biz de çalışmamızda TS kadranda başlangıca göre 6. ayda ve 12. ayda pRSLT’de incelmeler saptadık ancak takip sonunda kontrol grubuna göre TS RSLT’de anlamlı incelmeye meydana gelmedi (Tablo 7, Şekil 20).

Bulut ve ark. 33 RVDT hastası üzerinde DEX implantın RSLT üzerine etkisine baktıkları 6 ay süreli bir çalışmada; 6 ayın sonunda ortalama ve alt kadranda RSLT kalınlığında anlamlı incelmeye olduğunu bildirmişler ancak çalışmalarında RSLT kalınlıklarını 4 kadranda (temporal, nazal, üst ve alt kadranda) sınıflandırmışlar ve etkilenen RVDT bölgesinden, kaç hastanın TS veya TI tutulumu olduğundan bahsetmemişlerdir (205). Biz çalışmamızda farklı olarak RSLT’yi genel ortalama (mean) ve 6 kadranda 12 aylık süreyle değerlendirdik; sıklıkla etkilenen TS kadranda dışında başlangıca göre DEX grubunda anlamlı incelmeye yoktu ve farklı olarak sağlıklı kontrol grubuna göre DEX grubunda ortalama ve inferior kadranda (TI, NI) anlamlı incelmeye saptamadık (Tablo 9, şekil 22 ve tablo 10, şekil 23).

Literatürde çalışmamıza benzer olarak, bir anti VEGF olan Ranibizumab ile DEX implantın RSLT üzerine etkisini karşılaştıran Arifoğlu ve ark.’ları 53 RVDT hastasında intravitreal Ranibizumab (29 göz) ve DEX implant (24 göz) tedavisinin pRSLT üzerine etkisini araştırmışlar ve RVDT’li gözlerde 12 aylık takip süresince etkilenen kadranda (TS ve TI) ve ortalama pRSLT kalınlıklarının anlamlı olarak azaldığını, 12 aylık takip sonunda iki grup arasında anlamlı fark olmadığını ve kontrol grubu olarak hastaların sağlıklı diğer gözleri ile karşılaştırdıklarında her iki grupta etkilenen bölgedeki (TS ve TI) pRSLT kalınlığının anlamlı olarak daha ince olduğunu, incelmeye hastalığın doğal seyri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (206). Biz de çalışmamızda benzer olarak etkilenen kadranda (TS ve TI) başlangıca göre her iki tedavi grubunda da 12. ayda incelmeye saptadık ancak farklı olarak bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile kıyasladığımızda diğer tüm kadranda ve etkilenen bu kadranda son kalınlığı kontrol grubundan anlamlı olarak ince değildi (Tablo 7 ve tablo 9).

Bizim çalışmamızın farklı yönü ise tedavilerin naiv hastalar üzerinde yapılmış olması ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmış olmasıdır. Ayrıca ruhsat dışı (off label) olarak kullanılan Bevacizumab’ın naiv hastalarda DEX ile uzun süreli

olarak pRSLT'ye etkisinin karşılaştırılması yönünden bilindiği kadarıyla literatürde ilk çalışması olmasıdır.

Çalışmamızda; mean (global) ortalama RSLT kalınlıklarında TB-12.ay farklara göre anti-VEGF (Bevacizumab) grubundaki azalma kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti, DEX grubundaki azalma ise Bevacizumab ve kontrol grubundan farklı değildi (Tablo 6). Ancak 12. aydaki ortalama (Mean) RSLT değerleri Bevacizumab, DEX ve kontrol grubunda sırasıyla 100, 96, 95 mikrondu (Şekil 19). Bevacizumab grubundaki azalmanın fazla olmasının sebebi Bevacizumab grubunun ortalama global RSLT kalınlığının başlangıçta da kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olması olabilir.

Bu bulgulara göre uzun dönemde (12 ayda) her iki tedavinin de kontrol grubundan daha ince olacak şekilde atrofiye yol açmadığı ve enjeksiyon tedavilerinin ortalama RSLT kalınlığı açısından benzer güvenlikte olduğu söylenebilir. Bununla beraber DEX implantın mean RSLT değerinde daha az azalmaya yol açması nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkisi ile uyumlu gözükmektedir.

Ayrıca tedavi sürecinde N, NI ve NS (genellikle tutulum olmayan kadranslar) kadranslardaki RSLT azalmaları açısından her iki tedavi grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 11, tablo 10 ve tablo 12). Bu bölgelerdeki RSLT kalınlığında anlamlı değişim olmaması (Şekil 24, şekil 23 ve şekil 25) RVDT'ye bağlı ödemin etkilemediği kadranslar olmalarıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda Bevacizumab grubunda başlangıçtaki T RSLT değeri daha yüksekti, 12 aylık takip sonunda ortalama T RSLT kalınlık değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ve iki grupta da T RSLT, kontrol grubundan daha kalındı. Tedavi başlangıcı -12 ay arası farklar açısından her iki tedavi grubu ve kontrol grubu birbirinden farklı değildi (Tablo 8, şekil 21).

RVDT'ye bağlı başlangıçta kalın olan TS, T ve TI RSLT kadranslarında tedavi sürecindeki meydana gelen incelemelerin Bevacizumab ve DEX'in tedavi edici etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu etki aslında her iki tedavinin MÖ'de azalma

meydana getirmesi, dolaylı olarak ganglion tabakası ile RSLT'deki ödemin azalması anlamına gelmekte ve her iki tedavi yönteminin de etkili olduğunu göstermektedir.

Bevacizumab ile Dexametazon gruplarındaki TS RSLT'deki azalma miktarı (TB-12.ay farklar) birbirine göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Tablo 7). Her iki tedavinin de TS RSLT kalınlıkları 12.ayda kontrol grubunun ortalama kalınlığından anlamlı daha az olmaması, iki tedavinin de RSLT'de atrofi yapma açısından 12 aylık sürede güvenli olduğunu göstermektedir (Şekil 20).

Tedavi başlangıcı ile 12.ay arası farklarda: Bevacizumab grubunda TI RSLT değerlerindeki azalma miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olması Bevacizumab grubundaki TI'ı tutulan hasta sayısının Dexametazon grubundan fazla olmasıyla ilişkili olabilir (Tablo 2). Ancak öte yandan DEX grubunda TI RSLT'de kontrol grubuna göre başlangıçtan itibaren hiçbir kontrolde anlamlı olarak incelmeye olmaması (Tablo 9), DEX'in tıkanan segmentteki ödemin hızlı çözülmesindeki etkisine ve buna bağlı nöron dejenerasyonunu ve RGH hasarını azaltmasına bağlı olabilir.

Her iki tedavi grubunda da ortalama (Mean), T, TS ve TI kadranlardaki TB-12.ay arası ortalama RSLT değişimi (azalması) ile GİB değişimi (artışı) arasında çok güçlü negatif (ters) korelasyon olmasından (Tablo 13 ve tablo 14); tedavi sürecinde artan GİB'nin etkilenen kadranlarda daha fazla olmak üzere RSLT kalınlığı üzerinde etkisi olabileceği sonucu çıkarılabilir. Her ne kadar her iki tedaviyle de 12. ayda pRSLT'de anlamlı atrofi gelişmemiş olsa da bu korelasyon bulgusu intravitreal enjeksiyon tedavisi alan hastaların takiplerinde olası GİB artışlarına bağlı RSLT atrofisi açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Dexametazon grubunda TB'de; GİB ile NI RSLT arasında güçlü negatif korelasyon olması DEX grubunda TI tutulum oranının (Tablo2) VEGF grubuna göre daha seyrek olması (TI/TS oranı Bevacizumab'taki 2/3'e karşı yaklaşık 1/3) ve buna bağlı komşu kadranı olan NI'un ödemden daha az etkilenmiş olmasından dolayı başlangıçta diğer kadranlara göre daha ince olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca DEX grubunda tüm kadranlarda çok güçlü negatif korelasyon olması, Bevacizumab tedavisine göre GİB'i arttırıcı yönden daha dikkatli olunması gerektiği sonucu çıkarılabilir (Tablo 14).

Çalışmamızın güçlü yönleri; naiv hastalar üzerinde yapılmış olması tekrarlayan ölçümlerin günün benzer saatlerinde ve tecrübeli personel tarafından yapılmış olması ve uzun takip süresine sahip olmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlı/eksik yönlerine baktığımızda; retrospektif tasarımda olması, OKT takibinin çoğu hastada ilk ayda düzenli olmamasından dolayı 1. ayda karşılaştırma yapılamamış olması ve DEX grubundaki hasta sayısının sağlıklı kontrol grubu ile Bevacizumab grubundan daha az olması söylenebilir.



6. SONUÇLAR

- RVDT tedavisinde 12 aylık süreçte DEX implant ve intravitreal Bevacizumab takiplerde MÖ'yü (SMK) anlamlı olarak azalttı ve GK'da anlamlı artış sağladı.
- Her iki tedavi yöntemi de RVDT'ye sekonder MÖ tedavisinde SMK'yı azaltmada ve görme artışı sağlamada yeterince etkili ve güvenlidir.
- Tedavi sürecinde gelişebilecek komplikasyonlar açısından 12 aylık takip boyunca her iki tedavinin sonuçları ve yan etki profili GİB artırma riski dışında benzerdir.
- Her iki tedavi yöntemi de 12 aylık süre sonunda sağlıklı kontrol grubuna göre RSLT'de anlamlı incelmeye yol açmamıştır. Maküler ödem çözücü (tedavi edici) etkilerine bağlı olarak etkilenen kadranlarda başlangıca göre RSLT'de incelmeye meydana gelmiştir (Etkileri ılımlıdır).
- RVDT'de etkilenen kadranlarda RSLT'deki atrofi hastalığının bir nörodejeneratif sonucu olarak doğal seyrinde görülebilir ve bu yönden OKT ile takip edilmelidir.
- DEX implantın daha fazla GİB arttırıcı etkisi yönünden takiplerde Bevacizumab (Anti-VEGF)'a göre daha dikkatli olunması gereklidir.
- DEX'in RVDT'ye bağlı MÖ'de naiv hastalarda daha hızlı etkili olduğu söylenebilir.
- DEX daha az tedavi dozu gereksinimi, uzun süre etkili olması ve ruhsatlı ajan olması nedeniyle Bevacizumab'a göre daha avantajlıdır.
- İlaçların birbirlerine üstünlüklerinden ziyade hangi durumlarda tercih edilmesi gerektiğini daha iyi tanımlamak ve yan etkilerini azaltmak için daha fazla randomize, kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Kombine tedavi yöntemleri ile tedavide erken değişim yapılabilmesi açısından ve daha çok randomize klinik çalışma yapılabilmesi için yönetmelikteki kısıtlamalar düzeltilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Risk Factors for Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1993 Sep;116(3):286–96.
2. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1996 May;114(5):545–54.
3. Mitchell P. Prevalence and Associations of Retinal Vein Occlusion in Australia. *Archives of Ophthalmology*. 1996 Oct 1;114(10):1243.
4. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of Various Types of Retinal Vein Occlusion and Their Recurrence and Demographic Characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994 Apr;117(4):429–41.
5. Samara WA, Shahlaee A, Sridhar J, Khan MA, Ho AC, Hsu J. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Features and Visual Function in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2016 Jun;166:76–83.
6. Adhi M, Filho MAB, Louzada RN, Kuehlewein L, de Carlo TE, Bauman CR, et al. Retinal Capillary Network and Foveal Avascular Zone in Eyes with Vein Occlusion and Fellow Eyes Analyzed With Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016 Jul 21;57(9):OCT486.
7. Fan L, Zhu Y, Sun X, Yu J, Yan H. Patients with unilateral retinal vein occlusion show reduced radial peripapillary capillary density in their fellow eyes. *BMC Ophthalmol*. 2021 Dec 1;21(1).
8. Yu PK, Cringle SJ, Yu DY. Correlation between the radial peripapillary capillaries and the retinal nerve fibre layer in the normal human retina. *Exp Eye Res*. 2014 Dec;129:83–92.
9. Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. *Br J Ophthalmol*. 1967 Feb;51(2):115–23.
10. Kornzweig AL, Eliasoph I, Feldstein M. Selective Atrophy of the Radial Peripapillary Capillaries in Chronic Glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 1968 Dec 1;80(6):696–702.
11. Kim MJ, Woo SJ, Park KH, Kim TW. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Is Decreased in the Fellow Eyes of Patients with Unilateral Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):706–10.
12. Shin YI, Nam KY, Lee SE, Lim HB, Lee MW, Jo YJ, et al. Changes in Peripapillary Microvasculature and Retinal Thickness in the Fellow Eyes of Patients With Unilateral Retinal Vein Occlusion: An OCTA Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019 Feb 26;60(2):823.
13. Chatziralli IP, Jaulim A, Peponis VG, Mitropoulos PG, Moschos MM. Branch Retinal Vein Occlusion: Treatment Modalities: An Update of the Literature. *Semin Ophthalmol*. 2014 Mar 30;29(2):85–107.
14. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina*. 2013 May;33(5):901–10.
15. Wang L, Swaminathan SS, Yang J, Barikian A, Shi Y, Shen M, et al. Dose-Response Relationship between Intravitreal Injections and Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2021 Jul;5(7):648–54.

16. Yousif H, Rashad M, Abdel Dayem HK, Abdellatif MK. Evaluation of optic disc and macular vascularity changes in CRVO using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2023 Mar 28;
17. Sellam A, Glacet-Bernard A, Coscas F, Miere A, Coscas G, Souied EH. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE FOLLOW-UP USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF RETINAL VEIN OCCLUSION TREATED WITH ANTI-VEGF. *Retina*. 2017 Jun;37(6):1176–84.
18. Racic T, Chang A, Fernando N, Brandli A, Natoli R, Penfold P, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective properties of the corticosteroid fludrocortisone in retinal degeneration. *Exp Eye Res*. 2021 Nov;212:108765.
19. Bhisitkul RB, Winn BJ, Lee OT, Wong J, Pereira D de S, Porco TC, et al. Neuroprotective Effect of Intravitreal Triamcinolone Acetonide against Photoreceptor Apoptosis in a Rabbit Model of Subretinal Hemorrhage. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008 Sep 1;49(9):4071.
20. Glybina I V., Kennedy A, Ashton P, Abrams GW, Iezzi R. Photoreceptor Neuroprotection in RCS Rats via Low-Dose Intravitreal Sustained-Delivery of Fluocinolone Acetonide. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009 Oct 1;50(10):4847.
21. Yanoff M., Duker J. *Ophthalmology*. In: *Ophthalmology*. Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 420–2.
22. Kaas JH, Collins CE, editors. *The Primate Visual System*. CRC Press; 2003.
23. Gürelik G. Temel Retina Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar. In: Gürelik G, editor. *Temel Retina Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar*. First Edition. Ankara: Anadolu Kitabevi; 2023. p. 1–14.
24. Recep ÖF. *Göz Anatomisi*. First Edition. Recep ÖF, editor. Ankara: Dünya Kitabevi; 2015. 145–166 p.
25. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Makula hastalıklarında optik koherens tomografi . İstanbul: Günes Kitabevi; 2015. 3–21 p.
26. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. In 2016. p. 7–17.
27. Lamb TD, Collin SP, Pugh EN. Evolution of the vertebrate eye: opsins, photoreceptors, retina and eye cup. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Dec;8(12):960–76.
28. Majid MA, Smith VA, Newby AC, Dick AD. Matrix bound SFD mutant TIMP-3 is more stable than wild type TIMP-3. *British Journal of Ophthalmology*. 2007 Aug 1;91(8):1073–6.
29. Milam AH, Smith J, John SK. Anatomy and Cell Biology of the Human Retina. In: William Tasman EAJTDD, editor. *Duane’ s Clinical Ophthalmology* . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
30. Coombs J, van der List D, Wang GY, Chalupa LM. Morphological properties of mouse retinal ganglion cells. *Neuroscience*. 2006 Jan;140(1):123–36.
31. Kolb H. The organization of the outer plexiform layer in the retina of the cat: electron microscopic observations. *J Neurocytol*. 1977 Apr;6(2):131–53.
32. Nelson R. Cat cones have rod input: A comparison of the response properties of cones and horizontal cell bodies in the retina of the cat. *Journal of Comparative Neurology*. 1977 Mar 9;172(1):109–35.

33. Akar S, Akyol S. Retinanın Embriyogenezi ve Fizyolojisi. In: Aydın P, Akova YA, editors. Temel Göz Hastalıkları. 3rd Edition. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2015. p. 633–44.
34. Kevany BM, Palczewski K. Phagocytosis of Retinal Rod and Cone Photoreceptors. *Physiology*. 2010 Feb;25(1):8–15.
35. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *Journal of Comparative Neurology*. 1990 Feb 22;292(4):497–523.
36. Ramón Martínez-Morales J, Rodrigo I, Bovolenta P. Eye development: a view from the retina pigmented epithelium. *BioEssays*. 2004 Jul 21;26(7):766–77.
37. Kim SJ. Retina and Vitreous. In: Kim SJ, editor. American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Sec 12.
38. Özdemir MH, Kırık F. Optik Koherens Tomografi. In: Gürelik G, editor. Temel Retine Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar. First Edition. Ankara: Anadolu Kitabevi; 2023. p. 79–86.
39. Yanoff M, Duker J. Ophthalmology. Fifth Edition. Yanoff M, Duker J, editors. Philadelphia: Elsevier; 2022. 426–431 p.
40. Yorgun MA. Retina anatomisi. In: Gürelik G, editor. Temel Retina Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar . First Edition. Ankara: Anadolu Kitabevi; 2023. p. 6–13.
41. Schubert HD. Nöral Retinanın Yapısı. In: Yanoff M, Duker J, editors. Ophthalmology . Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 419–25.
42. Patronas M, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA. A Review of Vitreoretinal Interface Pathology. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(1):133–43.
43. Green WR, Sebag J. Vitreoretinal Interface. In: Retina. Elsevier; 2006. p. 1921–89.
44. Swann DA. Chemistry and biology of the vitreous body. *Int Rev Exp Pathol*. 1980;22:1–64.
45. Sebag J. Structure of the Vitreous. In: The Vitreous. New York, NY: Springer New York; 1989. p. 35–58.
46. Faulborn J, Bowald S. Microproliferations in proliferative diabetic retinopathy and their relationship to the vitreous: corresponding light and electron microscopic studies. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1985 Jul;223(3):130–8.
47. Anderson DR. Ultrastructure of Human and Monkey Lamina Cribrosa and Optic Nerve Head. *Archives of Ophthalmology*. 1969 Dec 1;82(6):800–14.
48. Orgül S, Cioffi GA. Embryology, anatomy, and histology of the optic nerve vasculature. *J Glaucoma*. 1996 Aug;5(4):285–94.
49. Varma R. Race-, Age-, Gender-, and Refractive Error—Related Differences in the Normal Optic Disc. *Archives of Ophthalmology*. 1994 Aug 1;112(8):1068.
50. Minckler DS, McLean IW, Tso MOM. Distribution of Axonal And Glial Elements in the Rhesus Optic Nerve Head Studied by Electron Microscopy. *Am J Ophthalmol*. 1976 Aug;82(2):179–87.
51. Quigley HA, Addicks EM. Regional Differences in the Structure of the Lamina Cribrosa and Their Relation to Glaucomatous Optic Nerve Damage. *Archives of Ophthalmology*. 1981 Jan 1;99(1):137–43.
52. J. Salazar J, I. Ramírez A, De Hoz R, Salobarra-Garcia E, Rojas P, A. Fernández-Albarral J, et al. Anatomy of the Human Optic Nerve: Structure and Function. In: Optic Nerve. IntechOpen; 2019.

53. Yanoff M, Duker J. Nöro - Oftalmoloji. In: Yanoff M, Duker J, editors. Ophthalmology. Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 857–1003.
54. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res.* 2014 Jul;41:1–25.
55. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:133–41; discussion 141-3.
56. Snell RS, Lemp MA. The orbital blood vessels. In: Oxford, editor. Clinical anatomy of the eye. 2nd ed. UK: Blackwell Science Ltd; 1998. p. 132–213.
57. Kolar P. Risk Factors for Central and Branch Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis of Published Clinical Data. *J Ophthalmol.* 2014;2014:1–5.
58. 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 Feb;117(2):313-9.e1.
59. Buehl W, Schmidt-Erfurth U. Treatment of branch retinal vein occlusion. *Expert Rev Ophthalmol.* 2009 Dec 9;4(6):661–9.
60. GARNAVOU-XIROU C, BONTZOS G, SMOUSTOPOULOS G, VELISSARIS S, PAPADOPOULOS A, GEORGOPOULOS E, et al. Systemic Risk Factors in Branch Retinal Vein Occlusion: a Comprehensive Review. *Maedica - A Journal of Clinical Medicine.* 2024 Jun 15;19(2).
61. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1993 Sep 15;116(3):286–96.
62. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol.* 2014;2014:724780.
63. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1993 Sep 15;116(3):286–96.
64. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol.* 2008 May;126(5):692–9.
65. Chang YS, Ho CH, Chu CC, Wang JJ, Jan RL. Risk of retinal vein occlusion in patients with diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Jan;171:108607.
66. Yau JWY, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J.* 2008 Dec;38(12):904–10.
67. Lam HD, Lahey JM, Kearney JJ, Ng RR, Lehmer JM, Tanaka SC. Young patients with branch retinal vein occlusion: a review of 60 cases. *Retina.* 2010 Oct;30(9):1520–3.
68. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost.* 2005 Jun;93(6):1021–6.
69. Ajith TA, Ranimenon. Homocysteine in ocular diseases. *Clin Chim Acta.* 2015 Oct 23;450:316–21.
70. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1990 Mar 15;109(3):298–302.

71. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol*. 1989 Jul;107(7):998–1000.
72. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999 Nov;106(11):2054–62.
73. Rehak J, Rehak M. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Curr Eye Res*. 2008 Jan 2;33(2):111–31.
74. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*. 1993 Mar;100(3):423–8.
75. 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 Nov;21(4):213–7.
76. Tripathy K, Sharma YR, Chawla R, Basu K, Vohra R, Venkatesh P. Triads in Ophthalmology: A Comprehensive Review. *Semin Ophthalmol*. 2017 Mar 4;32(2):237–50.
77. Yanoff M., Duker J. Veno-occlusive disease of the retina. In: *Ophthalmology*. Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 528–36.
78. Park KS, Kim JW, An JH, Woo JM. Elevated Plasma Pentraxin 3 and Its Association with Retinal Vein Occlusion. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2014;28(6):460.
79. Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J*. 2010 Jun;1(2):253–61.
80. Yoshimura T, Sonoda K, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One*. 2009 Dec 4;4(12):e8158.
81. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):256–61.
82. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clinical Ophthalmology*. 2010 Jul;809.
83. Ünlü N. Retinal Ven Tıkanıklıkları. In: Gürelik G, editor. *Temel Retina Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar*. First Edition. Ankara: Anadolu Kitabevi; 2023. p. 227–35.
84. Kimmel AS, Magargal LE, Morrison DL, Robb-Doyle E. Temporal branch retinal vein obstruction masquerading as a retinal arterial macroaneurysm: the Bonet sign. *Ann Ophthalmol*. 1989 Jul;21(7):251–2.
85. SPAIDE RF, LEE JK, KLANCNIK JM, GROSS NE. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY OF BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina*. 2003 Jun;23(3):343–7.
86. YAMAGUCHI Y, OTANI T, KISHI S. SEROUS MACULAR DETACHMENT IN BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina*. 2006 Nov;26(9):1029–33.
87. Moon BG, Cho AR, Kim YN, Kim JG. PREDICTORS OF REFRACTORY MACULAR EDEMA AFTER BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION FOLLOWING INTRAVITREAL BEVACIZUMAB. *Retina*. 2018 Jun;38(6):1166–74.

88. Romano F, Lamanna F, Gabrielle PH, Teo KYC, Battaglia Parodi M, Iacono P, et al. Update on Retinal Vein Occlusion. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2023 Mar;12(2):196–210.
89. Kerimoğlu H. Floresein Anjiografi. In: Gürelik G, editor. *Temel Retina Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar*. First edition. Ankara: Anadolu Kitabevi; 2023. p. 47–61.
90. Argon Laser Scatter Photocoagulation for Prevention of Neovascularization and Vitreous Hemorrhage in Branch Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology*. 1986 Jan 1;104(1):34.
91. Yasuda Y, Hirano Y, Esaki Y, Tomiyasu T, Suzuki N, Yasukawa T, et al. Peripheral Microvascular Abnormalities Detected by Wide-Field Fluorescein Angiography in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Res*. 2019;61(2):107–14.
92. Lip PL, Kolli H, Trivedi D. <p>Ultra-Widefield Fluorescein Angiographic Patterns, Retinal Microvascular Anomalies and Retinal Ischemic Index in Branch Retinal Vein Occlusions with Established Retinal Neovascularization</p>. *Clinical Ophthalmology*. 2020 Oct;Volume 14:2965–74.
93. Natural History and Clinical Management of Central Retinal Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology*. 1997 Apr 1;115(4):486.
94. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1984 Sep 15;98(3):271–82.
95. Del Priore L V. Response of Pig Retinal Pigment Epithelium to Laser Photocoagulation in Organ Culture. *Archives of Ophthalmology*. 1989 Jan 1;107(1):119.
96. Xiao M, Sastry SM, Li ZY, Possin DE, Chang JH, Klock IB, et al. Effects of retinal laser photocoagulation on photoreceptor basic fibroblast growth factor and survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Mar;39(3):618–30.
97. Pasqualetti G, Danesi R, Del Tacca M, Bocci G. Vascular Endothelial Growth Factor Pharmacogenetics: a New Perspective for Anti-Angiogenic Therapy. *Pharmacogenomics*. 2007 Jan 22;8(1):49–66.
98. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen H V., Chen H, Heinsohn H, Vandlen R, et al. The Carboxyl-terminal Domain(111–165) of Vascular Endothelial Growth Factor Is Critical for Its Mitogenic Potency. *Journal of Biological Chemistry*. 1996 Mar;271(13):7788–95.
99. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun 1;9(6):669–76.
100. Aiello LP. Hypoxic Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor in Retinal Cells. *Archives of Ophthalmology*. 1995 Dec 1;113(12):1538.
101. Boyd SR. Correlation of Increased Vascular Endothelial Growth Factor With Neovascularization and Permeability in Ischemic Central Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology*. 2002 Dec 1;120(12):1644.
102. Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye*. 2008 Oct 23;22(10):1330–6.
103. Bennet MD. Pegaptanib for the treatment of ischemic retinopathy in patients with diabetes and retinal vascular occlusive disorders. *Retina Today*. 2009 Mar;63–6.

104. Wroblewski JJ, Wells JA, Gonzales CR. Pegaptanib Sodium for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2010 Jan;149(1):147–54.
105. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, et al. Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2006 Nov;113(11):2002-2011.e2.
106. Gunther JB, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Ocular Disease. *Surv Ophthalmol.* 2009 May;54(3):372–400.
107. 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 Apr;143(4):601-606.e2.
108. Marmor MF, Negi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res.* 1985 May;40(5):687–96.
109. Julien S, Heiduschka P, Hofmeister S, Schraermeyer U. Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye: implication for the treatment of retinal vein occlusion. *British Journal of Ophthalmology.* 2008 Oct 1;92(10):1424–8.
110. Wu L, Arevalo JF, Roca JA, Maia M, Berrocal MH, Rodriguez FJ, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina.* 2008 Feb;28(2):212–9.
111. Badalà F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008 May;19(3):234–8.
112. Douat J, Auriol S, Mahieu-Durringer L, Ancèle E, Pagot-Mathis V, Mathis A. Utilisation du bevacizumab en injection intravitréenne dans le traitement du glaucome néovasculaire. À propos de 20 cas. *J Fr Ophtalmol.* 2009 Nov;32(9):652–63.
113. Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted Therapy of Colorectal Cancer: Clinical Experience with Bevacizumab. *Oncologist.* 2004 Jun 1;9(S1):11–8.
114. Von Hanno T, Kinge B, Fossen K. Retinal artery occlusion following intravitreal anti-VEGF therapy. *Acta Ophthalmol.* 2010 Mar;88(2):263–6.
115. Kim KS, Chang HR, Song S. Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin[®]) injection for macular oedema secondary to non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2008 Dec 28;86(8):925–7.
116. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, Kamei M, Ikuno Y, Oshima Y, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2008 Jun 28;86(4):372–6.
117. Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2009 Apr;29(4):511–5.
118. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions. *Ophthalmology.* 2012 Apr;119(4):802–9.

119. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2015 Mar;122(3):538–44.
120. Kornhauser T, Schwartz R, Goldstein M, Neudorfer M, Loewenstein A, Barak A. Bevacizumab treatment of macular edema in CRVO and BRVO: long-term follow-up. (BERVOLT study: Bevacizumab for RVO long-term follow-up). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 May;254(5):835–44.
121. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical Pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a Single Intravitreal Administration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005 Feb 1;46(2):726.
122. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1102-1112.e1.
123. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1124-1133.e1.
124. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L, et al. Monthly Versus As-Needed Ranibizumab Injections in Patients with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2432–42.
125. Wu Z, Sadda SR. Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Ann Acad Med Singap*. 2008 Jul;37(7):591–3.
126. 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. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):1024–32.
127. Sharma YR, Tripathy Koushik, Venkatesh Pradeep, Gogia Varun. Aflibercept – How does it compare with other Anti-VEGF Drugs? *Austin J Clin Ophthalmol*. 2014 Mar;1(3).
128. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537–48.
129. Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):202–8.
130. 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. *British Journal of Ophthalmology*. 2013 Mar;97(3):278–84.
131. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):330–6.
132. Shirley M. Faricimab: First Approval. *Drugs*. 2022 May 26;82(7):825–30.
133. Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, Osborne A, Sahni J, Grzeschik S, et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Sep 1;138(9):964.

134. Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, Abreu F, Khanani AM, Brittain C, et al. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2024 Aug;131(8):950–60.
135. Sze PY, Iqbal Z. Glucocorticoid Action on Depolarization-Dependent Calcium Influx in Brain Synaptosomes. *Neuroendocrinology*. 1994;59(5):457–65.
136. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye*. 2005 Jan 23;19(1):65–71.
137. 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 Oct;25(7):856–60.
138. Greenberg PB. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *British Journal of Ophthalmology*. 2002 Feb 1;86(2):247–8.
139. Lattanzio R, Torres Gimeno A, Battaglia Parodi M, Bandello F. Retinal Vein Occlusion: Current Treatment. *Ophthalmologica*. 2011;225(3):135–43.
140. Gillies MC. Safety of an Intravitreal Injection of Triamcinolone. *Archives of Ophthalmology*. 2004 Mar 1;122(3):336.
141. 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. *Archives of Ophthalmology*. 2009 Sep 14;127(9):1115.
142. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Sustained-Release Dexamethasone Intravitreal Implant. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Jan 5;52(1):80.
143. Yoon YH, Kim JW, Lee JY, Kim IT, Kang SW, Yu HG, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Early Treatment and Retreatment of Macular Edema Related to Branch Retinal Vein Occlusion: The Multicenter COBALT Study. *Ophthalmologica*. 2018;240(2):81–9.
144. 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 Jun;117(6):1134-1146.e3.
145. Hattenbach L, Feltgen N, Bertelmann T, Schmitz-Valckenberg S, Berk H, Eter N, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol*. 2018 Feb 2;96(1).
146. Tservakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Safety and Efficacy of Dexamethasone Intravitreal Implant (Ozurdex) for the Treatment of Persistent Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in Eyes Previously Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factors. *Curr Drug Saf*. 2015 May 15;10(2):145–51.
147. Fassbender Adeniran JM, Jusufbegovic D, Schaal S. Common and Rare Ocular Side-effects of the Dexamethasone Implant. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017 Nov 2;25(6):834–40.

148. MANDELCORN MS, NRUSIMHADEVARA RK. INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING FOR DECOMPRESSION OF MACULAR EDEMA IN RETINAL VEIN OCCLUSION: A REPORT OF 14 CASES. *Retina*. 2004 Jun;24(3):348–55.
149. Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *British Journal of Ophthalmology*. 1998 Feb 1;82(2):162–7.
150. Shahid H. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *British Journal of Ophthalmology*. 2006 May 1;90(5):627–39.
151. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, Chelazzi P, Venco L, Ghirarduzzi A, et al. Parnaparitin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. *Thromb Res*. 2010 Feb;125(2):137–41.
152. Parodi MB. Medical treatment of retinal vein occlusions. *Semin Ophthalmol*. 2004 Jan 2;19(1–2):43–8.
153. Glacet-Bernard A. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. *British Journal of Ophthalmology*. 2000 Jun 1;84(6):609–13.
154. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan 16;41(1):129–43.
155. SOHEILIAN M, KARIMI S, RAMEZANI A, PEYMAN GA. PILOT STUDY OF INTRAVITREAL INJECTION OF DICLOFENAC FOR TREATMENT OF MACULAR EDEMA OF VARIOUS ETIOLOGIES. *Retina*. 2010 Mar;30(3):509–15.
156. Seth A, Ghosh B, Raina UK, Gupta A, Arora S. Intravitreal Diclofenac in the Treatment of Macular Edema Due to Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016 Feb;47(2):149–55.
157. McAllister IL, Douglas JP, Constable IJ, Yu DY. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central retinal vein occlusion: evaluation of the complications and their risk factors. *Am J Ophthalmol*. 1998 Aug;126(2):219–29.
158. Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with Attempted Chorioretinal Venous Anastomosis by Laser for Nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica*. 2005;219(5):267–71.
159. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983 May;90(5):488–506.
160. Hayreh SS, Zimmerman MB. Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Jan;132(1):13–22.
161. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1094–1101.e5.
162. Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology*. Fifth Edition. Yanoff M, Duker J, editors. Philadelphia: Elsevier; 2022. 450–456 p.

163. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczyńska I, Targowski P, Kowalczyk A, Wasilewski W, et al. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep;138(3):412–9.
164. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):496–500.
165. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Lu CD, Mohler KJ, et al. Choroidal Analysis in Healthy Eyes Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Compared to Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun;157(6):1272-1281.e1.
166. Koustenis A, Harris A, Gross J, Januleviciene I, Shah A, Siesky B. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *British Journal of Ophthalmology*. 2017 Jan;101(1):16–20.
167. Gracitelli CPB, Abe RY, Medeiros FA. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma Diagnosis. *Open Ophthalmol J*. 2015;9:68–77.
168. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of Nerve Fiber Layer Thickness Measurements Using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 1996 Nov;103(11):1889–98.
169. Wagner I V, Stewart MW, Dorairaj SK. Updates on the Diagnosis and Management of Glaucoma. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022 Dec;6(6):618–35.
170. Dong ZM, Wollstein G, Schuman JS. Clinical Utility of Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT556-67.
171. Englmaier VA, Storp JJ, Leclaire MD, Lahme L, Brücher VC, Biermann J, et al. Accuracy of Bruch’s membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma diagnosis depending on optic disc size. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2024 Jun 19;262(6):1899–910.
172. Terui T, Kondo M, Sugita T, Ito Y, Kondo N, Ota I, et al. CHANGES IN AREAS OF CAPILLARY NONPERFUSION AFTER INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB IN EYES WITH BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina*. 2011 Jun;31(6):1068–74.
173. Altintas AGK, Ilhan C. Effects of the epiretinal membrane on the outcomes of intravitreal dexamethasone implantation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol*. 2023;86(1).
174. Ercalik NY, Imamoglu S, Kumral ET, Yenerel NM, Bardak H, Bardak Y. Influence of the epiretinal membrane on ranibizumab therapy outcomes in patients with diabetic macular edema. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(6).
175. Cakir A, Erden B, Bolukbasi S, Aydin A, Yurttaser Ocak S, Maden G, et al. Comparison of the effect of ranibizumab and dexamethasone implant in diabetic macular edema with concurrent epiretinal membrane. *J Fr Ophtalmol*. 2019 Sep;42(7):683–9.
176. Hu Q, Li H, Xu W, Du Y, Ma C, He J. Comparison between Ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein

- occlusion-related macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Nov;67(11):1800–9.
177. Gado AS, Macky TA. Dexamethasone intravitreal implant *versus* bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomized comparison. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Sep;42(7):650–5.
 178. Malclès A, Dot C, Voirin N, Vié AL, Agard É, Bellocq D, et al. SAFETY OF INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT (OZURDEX). *Retina*. 2017 Jul;37(7):1352–9.
 179. Abedi G, Adelman RA, Salim S. Incidence and Management of Elevated Intraocular Pressure with Antivascular Endothelial Growth Factor Agents. *Semin Ophthalmol*. 2013 May 30;28(3):126–30.
 180. Sudhalkar A, Bilgic A, Vasavada S, Kodjikian L, Mathis T, de Ribot FM, et al. Current intravitreal therapy and ocular hypertension. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Feb;69(2):236–43.
 181. Degenring RF, Kamppeier B, Kreissig I, Jonas JB. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Oct 26;81(5):548–50.
 182. Guignier B, Subilia-Guignier A, Fournier I, Ballonzoli L, Speeg-Schatz C, Gaucher D. Prospective Pilot Study: Efficacy of Intravitreal Dexamethasone and Bevacizumab Injections in the Treatment of Macular Oedema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica*. 2013;230(1):43–9.
 183. Kim M, Lee DH, Byeon SH, Koh HJ, Kim SS, Lee SC. Comparison of intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for the treatment of macula oedema associated with branch retinal vein occlusion. *British Journal of Ophthalmology*. 2015 Sep;99(9):1271–6.
 184. Gao L, Zhou L, Tian C, Li N, Shao W, Peng X, et al. Intravitreal dexamethasone implants versus intravitreal anti-VEGF treatment in treating patients with retinal vein occlusion: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2019 Dec 8;19(1):8.
 185. Laine I, Lindholm JM, Ylinen P, Tuuminen R. Intravitreal bevacizumab injections versus dexamethasone implant for treatment-naïve retinal vein occlusion related macular edema. *Clinical Ophthalmology*. 2017 Nov;Volume 11:2107–12.
 186. Kim HJ, Min JK. A Comparison between Intravitreal Bevacizumab Injection and Placement of a Dexamethasone Implant to Treat Retinal Vein Occlusion Macular Edema. *Journal of the Korean Ophthalmological Society*. 2023 Mar 15;64(3):204–13.
 187. Stewart M, Maturi R, Chen V, Raghinaru D, Bleau L. A 6-month, subject-masked, randomized controlled study to assess efficacy of dexamethasone as an adjunct to bevacizumab compared with bevacizumab alone in the treatment of patients with macular edema due to central or branch retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology*. 2014 Jun;1057.
 188. Moon SY, Cho KH, Woo SJ, Park SP, Kim YK. Bevacizumab versus Dexamethasone Implant Followed by Bevacizumab for the Treatment of Macula Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2018;32(1):29.

189. Abrahám IM, Meerlo P, Luiten PGM. Concentration dependent actions of glucocorticoids on neuronal viability and survival. *Dose Response*. 2006 Jun 20;4(1):38–54.
190. Yasuhara T, Shingo T, Kobayashi K, Takeuchi A, Yano A, Muraoka K, et al. Neuroprotective effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) upon dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2004 Mar 5;19(6):1494–504.
191. Sun F, Guo X. Molecular and cellular mechanisms of neuroprotection by vascular endothelial growth factor. *J Neurosci Res*. 2005 Jan 30;79(1–2):180–4.
192. Jin KL, Mao XO, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor: Direct neuroprotective effect in *in vitro* ischemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000 Aug 29;97(18):10242–7.
193. Manoonkitiwongsa PS, Schultz RL, McCreery DB, Whitter EF, Lyden PD. Neuroprotection of Ischemic Brain by Vascular Endothelial Growth Factor is Critically Dependent on Proper Dosage and May Be Compromised by Angiogenesis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2004 Jun 1;24(6):693–702.
194. Nishijima K, Ng YS, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N, et al. Vascular Endothelial Growth Factor-A Is a Survival Factor for Retinal Neurons and a Critical Neuroprotectant during the Adaptive Response to Ischemic Injury. *Am J Pathol*. 2007 Jul;171(1):53–67.
195. Kamba T, Tam BYY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006 Feb;290(2):H560–76.
196. Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, Gerber HP, Ferrara N, Crouch RK, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol*. 2005 Nov;167(5):1451–9.
197. Miki A, Miki K, Ueno S, Wersinger DMB, Berlinicke C, Shaw GC, et al. Prolonged blockade of VEGF receptors does not damage retinal photoreceptors or ganglion cells. *J Cell Physiol*. 2010 Jul;224(1):262–72.
198. Saint-Geniez M, Maharaj ASR, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, et al. Endogenous VEGF Is Required for Visual Function: Evidence for a Survival Role on Müller Cells and Photoreceptors. *PLoS One*. 2008 Nov 3;3(11):e3554.
199. Alshareef RA, Barteselli G, You Q, Goud A, Jabeen A, Rao HL, et al. In vivo evaluation of retinal ganglion cells degeneration in eyes with branch retinal vein occlusion. *British Journal of Ophthalmology*. 2016 Nov;100(11):1506–10.
200. Demirel S, Batioğlu F, Özmert E, Erenler F. The Effect of Multiple Injections of Ranibizumab on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res*. 2015 Jan 2;40(1):87–92.
201. Sengul EA, Artunay O, Kumral ET, Yenerel M, Rasier R, Kockar A, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Age-Related Macular Degeneration Treated with Multiple Intravitreal Ranibizumab. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2016 Dec;32(10):665–70.

202. Shin HJ, Shin KC, Chung H, Kim HC. Change of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Various Retinal Diseases Treated With Multiple Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014 Apr 15;55(4):2403.
203. de Vries VictorA, Bassil FL, Ramdas WishalD. The effects of intravitreal injections on intraocular pressure and retinal nerve fiber layer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Aug 6;10(1):13248.
204. Zivkovic M, Radosavljevic A, Zlatanovic M, Jaksic V, Davidovic S, Stamenkovic M, et al. Influence of Multiple Anti-VEGF Injections on Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Medicina (B Aires)*. 2023 Jan 10;59(1):138.
205. Bulut MN, Özertürk Y, Çallı Ü, Akçay G, Kıvrak U, Bulut K. Evaluation of Peripapillary Nerve Fiber Layer after Dexamethasone Implantation (Ozurdex) in Branch Retinal Vein Occlusions. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1–4.
206. Arifoğlu HB, Altunel O, Başkan B, Duru N, Alabay B, Ataş M. The effect of ranibizumab and dexamethasone implant treatment on retinal nerve fiber layer thickness in eyes with branch retinal vein occlusion. *Journal of Retina-Vitreous*. 2021;30(3):265.