T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
FATİH SULTAN MEHMET
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINA SEKONDER RANİBİZUMABA DİRENÇLİ MAKÜLER ÖDEMİN TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANTININ ETKİNLİĞİ

Dr. Ayşe Çeviker

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
FATİH SULTAN MEHMET
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINA SEKONDER RANİBİZUMABA DİRENÇLİ MAKÜLER ÖDEMİN TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANTININ ETKİNLİĞİ

Dr. Ayşe Çeviker

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Banu AÇIKALIN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresi içinde yetişmemde büyük emeği olan ; insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim ; iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren , birlikte çalışma onuruna eriştiğimiz klinik idari ve eğitim sorumlumuz , çok değerli hocam Prof. Dr. Banu Açıkalın‘a ;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi , fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan Doç. Dr. Yelda Buyru Özkurt‘a , Doç. Dr. Sevda Aydın Kurna’ ya , Op.Dr. Ayşe Sönmez‘e , Op. Dr. Suat Fazıl Akı‘ya ;

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını eksik etmeyen Op. Dr. Eda Asılyazıcı’ya , Op. Dr. Sibel Aksoy’a , Op. Dr Meryem Güler Alış’a , Op . Dr. Sezen Akkaya‘ya ;

Eğitimim süresince birlikte çalışmış olduğum asistan arkadaşlarıma , kliniğimiz hemşire ve personeline;

Emekleriyle beni bugünlere getiren, her daim yanımda olan sevgili aileme içtenlikle sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr . Ayşe Çeviker

İstanbul , 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i
İÇİNDEKİLER.....ii
KISALTMALAR.....iii
TABLOLAR.....iv
ÖZET.....v-vi
ABSTRACT.....vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....1
GENEL BİLGİLER.....3
MAKULA ANATOMİSİ.....3
RETİNALDOLAŞIM.....4
MAKULER ÖDEM.....8
EPİDEMİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....10
PREDİSPOZAN FAKTÖRLER.....11
KLİNİK BULGULAR.....12
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....13
TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....15
GEREÇ VE YÖNTEM.....30
BULGULAR.....32
TARTIŞMA.....41
SONUÇLAR.....46
KAYNAKLAR.....47
ÖZGEÇMİŞ.....55
EKLER.....56

KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

ETDRS : Diyabetik Retinopati'nin Erken Tedavisi Çalışma Grubu

FAZ : Foveal avasküler zon

FFA : Fundus floresein anjiyografi

GİB: Göz içi basıncı

HT : Hipertansiyon

İVTA : İntravitreal triamsinolon asetonid

DEİGK : Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği

OKT : Optikal koherens tomografi

PDR : Proliferatif diyabetik retinopati

PEDF : Pigment epitelinden türeyen faktör

RPE : Retina pigment epiteli

RVDT : Retina ven dal tıkanıklığı

SRVT : Santral retinal ven tıkanıklığı

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VEGF-R : Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü

YBMD : Yaşa bağlı maküla dejeneresansı

µ : Mikron

TABLOLAR

Tablo 1: Lazer tedavisi ve glokom ilacının kullanımı.....33

Tablo 2: Görme keskinliği logMAR değerlerinın değerlendirilmesi.....34

Tablo 3: Tonus değerlendirilmesi.....36

Tablo 4: Santral makuler kalınlık (SMK) değerlendirilmesi.....38

Tablo 5: Biyomikroskopi değerlendirilmesi.....40

ÖZET

Amaç : Bu çalışmada retinal ven tıkanıklığına sekonder gelişen ve en az 3 aylık tekrarlayan intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna dirençli makuler ödemin tedavisinde intravitreal deksametazon implantının etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır .

Gereç ve Yöntem : Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2016- Ocak 2018 tarihine kadar retinal ven tıkanıklığı (santral retinal ven tıkanıklığı, retinal ven dal tıkanıklığı) ile başvuran ve makuler ödem nedeniyle en az 3 ay süreyle tekrarlayan intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna rağmen dirençli maküler ödemi nedeniyle intravitreal deksametazon implantı yapılan 42 hastanın 42 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak intravitreal deksametazon implantı enjeksiyonundan sonraki 1. , 2., 3., ve 6. Aylardaki DEİGK, GİB ve ortalama SMK'ları karşılaştırıldı.

Bulgular : İntravitreal deksametazon implantı öncesi DEİGK 0,83±0,48 logMAR bulundu. İntravitreal deksametazon implantından sonra DEİGK 1. Ayda 0,55±0,42 logMAR , 2. Ayda 0,52±0,43 logMAR , 3. Ayda 0,62±0,47 logMAR , 6. Ayda 0,75±0,54logMAR bulundu . İntravitreal deksametazon implantı öncesinde 13,55±2,34 mmHg , intravitreal deksametazon implantı sonrasında GİB değerleri 1. Ayda 14,00 ± 3,12 mmHg, 2. Ayda 15,40 ± 3,61 mmHg, 3. Ayda 14,71 ± 3,19 mmHg ve 6. Ayda 14,52 ± 2,16 mmHg olarak bulundu . İntravitreal deksametazon implantı öncesinde ortalama SMK 550 ± 156,53µm, intravitreal deksametazon implantı sonra sı ortalama SMK1. Ayda 427,53 ± 165,52 µm, 2. Ayda 382,8±156,48 µm , 3.ayda 382,35±160,37 µm, 6. Ayda 435,83±176,57 µm ölçüldü . İntravitreal deksametazon implantı sonrası 1. , 2. , ve 3. Aylarda intravitreal deksametazon implantı öncesine göre düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış ve ortalama santral makuler kalınlıkta da istatistiksel olarak anlamlı azalma raporlandı .

Sonuç :İntravitreal deksametazon implantın retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde artış ve santral makuler kalınlıkta azalma sağladığı ve bu kazancın devam edebilmesi için tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulduğu görüldü. Tekrarlayan enjeksiyonlarla,

enjeksiyonlar arası sürenin azalıp azalmayacağı ve gerek göz içi basınç artışı, gerekse katarakt gelişiminin değişip değişmeyeceğinin ortaya konması için uzun dönem sonuçlara ihtiyaç vardır .
Anahtar kelimeler : Retinal Ven Tıkanıklığı , Makuler Ödem , Deksametazon , Ranibizumab

ABSTRACT

PURPOSE: To assess the effect of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) resistant to repeated intravitreal ranibizumab injection .

METHOD: In this study, forty-two eyes of 42 patients who underwent intravitreal dexamethasone implantation for resistant macular edema despite repeated injection of ranibizumab with RVO (central retinal vein occlusion, retinal vein branch occlusion) from January 2016 to January 2018 in Ophthalmology Department of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital included. Patients included in the study were retrospectively compared with best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (İOP) and mean central macular thickness (CFT) in the 1st, 2nd, 3rd and 6th months after intravitreal dexamethasone implant injection.

RESULT: Mean BCVA was 0.83 ± 0.48 logMAR before intravitreal dexamethasone implantation . Mean BCVA after intravitreal dexamethasone implantation was 0.55 ± 0.42 logMAR at 1st month, 0.52 ± 0.43 logMAR at 2nd month, 0.62 ± 0.47 logMAR at 3rd month, 75 ± 0.54logMAR at 6th month . Mean İOP before intravitreal dexamethasone implantation was 13.55 ± 2.34 mmHg , Mean İOP values after intravitreal dexamethasone implantation were 14,00 ± 3,12 mmHg in the 1st month, 15,40 ± 3,61 mmHg in the 2nd month, 14,71 ± 3,19 mmHg in the 3rd month and 14,52 months in the 6th month. ± 2.16 mmHg . Mean CFT before intravitreal dexamethasone implant was 550 ± 156.53µm , mean CFT was 427.53 ± 165.52,4 µm in the 1st month. 382.8 ± 156.48 µm in the 2nd month, 382.35 ± 160.37 µm in the 3rd month, 435.83 ± 176,57µm in the 6th month . A statistically significant increase in mean BCVA and a statistically significant reduction in mean CFT were reported when pre-implant values were compared with 1st, 2nd, 3rd and 6th months after implant.

CONCLUSİON: Intravıtreal deksametazon ımplantatıon improved the BCVA and a reduction in mean CFT and needed repeated injections to sustain this gain. Long-term results are needed to determine whether the time between injections will decrease with repeated injections and whether intraocular pressure increase or cataract development will change.

KEYWORDS: Retinal Vein Occlusion , Macular Edema , dexamethasone

GİRİŞ ve AMAÇ

Retina ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopatiden sonra en sık görme azlığına neden olan, 40 yaş ve üzeri bireylerietkileyen retinal vasküler hastalıktır (1). RVT retinal venin tıkanma seviyesine göre; santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retina ven dal tıkanıklığı (RVDT); iskemi varlığına göre ise iskemik ve iskemik olmayan şeklinde sınıflandırılırlar.

RVT ' de görme azlığının en sık sebebi makula ödemidir (2). Makula ödeminin fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamasa da; artmış hidrostatik venöz basınç, inflamatuar sitokinler (prostaglandin ve interlökin-6), endotelyal sıkı bağlantıların bozulması ve artmış vasküler endotalyal growth (büyüme) faktörün (VEGF) makula ödemi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (3).

Makula ödeminin tedavisi için günümüze kadar lazer fotokoagülasyon (FK) (4), intravitrealantiVEGF (5) ve intravitreal kortikosteroidler (4,6) uygulanmıştır. Kortikosteroidler; antiinflamatuar etkileri başta olmak üzere, vasküler geçirgenliği azaltarak, fibrin depozisyonunu ve lökosit migrasyonunu engelleyerek, endotelyal sıkı bağlantıları stabilize ederek ve VEGF, prostaglandin gibi sitokinlerin sentezini baskılayarak RVT'ye bağlı makula ödemini azaltmada önemli rol oynarlar (7). RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal olarak uygulanan triamsinolon ile iskemik olmayan SRVT olgularında olumlu sonuçlar elde edilirken (8), RVDT olgularında 12 ay sonunda lazer FK uygulanan olgulara göre anlamlı görme artışı olmamıştır (4). Ayrıca triamsinolon uygulanan olgularda katarakt ve glokom gibi yan etkilerin görülmesi daha güvenli bir ilaç arayışına neden olmuştur (8).

Deksametazon; potent, suda çözünebilen bir steroiddir. Deksametazon implant; yavaş salınıma izin veren laktik asid, glikokolik asid ve deksametazondan oluşan bir enjektör sistemi olup, pars plana düzeyinden vitreus boşluğuna enjekte edilebilmektedir. RVT'ye bağlı makula ödemi olgularında intravitreal deksametazon implantın sham grubuna üstün olduğu ve düşük yan etki profiline sahip olduğu GENEVA çalışmasında gösterilmiştir (6).

GENEVA çalışmasından sonra, RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon implant uygulaması üzerine çalışmalar yapılmış ve görme keskinliği değişimi ve makula ödemi üzerine ilacın etkisi araştırılmıştır. Ayrıca yan

etki profili üzerinden güvenilirliği, ilacın etki süresi, yeniden tedavi gereksinimi değerlendirilmekle birlikte bu konuda yapılançalışma sayısı azdır (9-11).

İntravitreal anti-VEGF tedavi intravitreal kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında göz içi basıncı (GİB) artışı ve katarakt oluşum riski daha düşük olması sebebiyle ilk tercih olarak önerilmektedir (12). Yapılan klinik çalışmalar bazı hastalarda makuler ödemin tedavisinde çok sayıda aylık anti-VEGF enjeksiyonuna ihtiyaç duyulduğunu, bazı hastalarda da yapılan uzun süreli aylık enjeksiyonlara rağmen makuler ödemin gerilmediği ve anotomik düzelme olmadığını göstermiştir.

Bu çalışmadaRVT'ye sekonder gelişen ve ranibizumaba dirençli makuler ödemin tedavisinde intravitreal deksametazon implantının etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

MAKULANIN ANATOMİSİ

Makula: Anatomistler tarafından makula lutea veya sarı nokta olarak tanımlanan alan, retina arka kısımlarının ksantofil içeren kısmıdır. Histolojik olarak 5-6 mm çapında; 2 veya daha fazla gangliyon içeren hücre tabakası olup temporal damar yayları arasında dikey olarak yerleşmiştir.

Fovea: Makulanın merkezindeki fovea, göz küresinin optik ekseni üzerinde, optik sinir başı merkezinden 4.0 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yer alan 1.5 mm çapındaki bölgedir. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir girinti oluşur (clivus). Bu bölgede retina kalınlığı 0.25 mm kadardır.

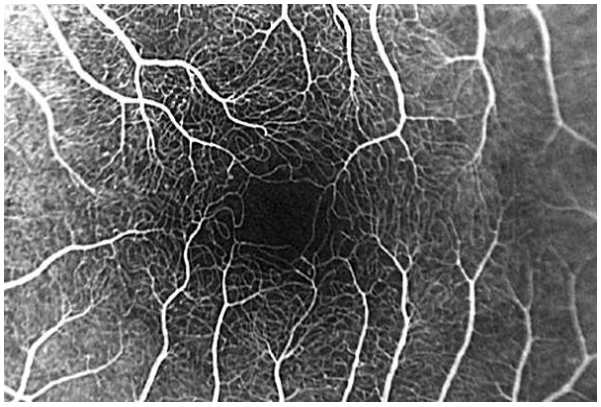
Foveola: Fovea ve makulanın merkezidir. 350 µ çap ve 150 µ kalınlıktaki foveola, santral kon demetini çevreler. Bu avasküler alan, uzunlukları artmış, dış limitan membranla bağlantılı, yoğun olarak paketlenmiş konlardan oluşur.

Umbo: Görme keskinliğinin en yüksek olduğu retina bölgesidir. Histolojik olarak ince bir bazal lamina, Müller hücresi ve konları içerir.

Parafovea: Foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer, ganglion hücre ve sinir lifi tabakasıkalınlaşmıştır.

Perifovea: Parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1.5 mm genişliğindeki alandır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası bulunmaktadır.

Foveal Avaskular Zon: Retina damarlarının bulunmadığı damarsız bölgedir. Yaklaşık 500µ çapındadır. Bu özelleşmiş yapı sayesinde ışık fotoreseptörlere engellenmeden doğrudan ulaşır. Ksantofil yoğun olarak bulunur, retina pigment epitel (RPE) hücreleri yüksek miktarda melanin ve lipofuksin içerir.(Şekil 1)



Şekil 1:Foveal Avaskuler Zone

KAN-RETİNA BARİYERİ

1. ***Dış Kan-Retina Bariyeri***: RPE hücreleri arasındakisıkı bağlantı kompleksinden (zonula occludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.

2. ***İç Kan-Retina Bariyeri*****:** Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkıbağlantılardan oluşmaktadır.

Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığınısağlamaktadırlar.

RETİNAL DOLAŞIM

A-Arteryel Sistem

1-Santral Retinal Arter; Optik sinire globun yaklaşık 1 cm gerisinden giren bir end arterdir ve anatomik olarak 3 tabakaya ayrılır.

a-İntima; kollajen zemin üzerinde tek sıra endotelyumdan oluşan en iç kısımdır.

b-Media;esas olarak düz kas içerir.

c-Adventisya;gevşek bağ dokusundan oluşan dış kısımdır.

2-Retinal arteriyoller; Santral retinal arterden ayrılır.Duvarında düz kas içerir.

B-Kapillerler

Retina kapillerleri retinanın iç 2/3 retinal kan akımını sağlarlar.Dış 1/3 retina tabakası ise koryokapillaristen beslenir.İç kapiller plexus ganglion hücre tabakasında dış kapiller plexus ise iç nükleer tabakada yer alır. Retinal kapillerlerde düz kas ve elastik doku bulunmaz. Şu elemanlar bulunur.

a-Endotel hücreler: Tek katlıdır.İç kan retina bariyerini oluşturur.

b-Bazal membran: Endotel hücrelerinin altında bulunur.

c-Perisitler: Kontraktil özelliklerinden dolayı mikrovaskular dolaşımı regule ederler.

C-Venöz Sistem

a-Küçük venüller: Kapillerlerden biraz büyüktür.

b-Büyük venüller: Düz kas içerirler,birleşerek venleri oluştururlar.

c-Venler:Göreceli esnektirler, küçük miktarda düz kas ve elastik doku içerir.

Arteryel Sistem

Göz, retinal ve koroidal olmak üzere çift arteryel beslenme sistemine sahiptir. Gözü besleyen tüm arterler oftalmik arterden kaynaklanırlar. Oftalmik arter internal karotid arterin ilk dalıdır ve kavernöz sinüsten çıktıktan sonra orbitaya optik kanaldan optik sinirin alt ve dışından komşu olarak girer. Orbital kavitede kısa bir süre optik sinir lateralinde ve lateral rektus kasının, abdusens ve okülomotor sinirlerinin, silier gangliyonun medialinde seyreder. Daha sonra mediale dönerek, optik siniri çaprazlar. Orbita medialinde, medial rektus ile superior oblik kasların arasından geçerek, optik sinirin nazalinde dorsonazal ve supratroklear dallarına ayrılarak sonlanır.Oftalmik arterin dallanması ve orbitadaki seyri sabit değildir. Seyri çok kıvrımlı olabilir ve insanların %15'inde optik siniri üstten değil, alttan çaprazlar. Oftalmik arterin dallarından çoğu orbitanın arka 1/3'ünden çıkarak öne doğru ilerler. Bu majör dallardan önemlileri şunlardır:

Santral retinal arter: Oftalmik arterin ince bir dalıdır, 0.3 mm çapındadır. Oftalmik arterden ayrıldıktan sonra bulbusun yaklaşık 12 mm gerisinden optik foramenin distalinde optik sinire girer, sinirin ortasında santral retinal ven ile beraber seyreder. Lamina kribrozayı delerek göze girer, üst ve alt dallarına ayrılarak retinanın

iç katlarına dağılır. Tüm sağlıklı erişkinlerde optik sinirin distal 0,5–1 cm' lik kısmında görülür.

Arka siliyer arterler: Uzun ve kısa dallardan oluşur. Uzun arka siliyer arter genellikle iki tanedir ve oftalmik arterden optik siniri çaprazladığı yerde ayrılır. Optik sinirle beraber ilerler, sklerayı medial ve lateralde delerek göze girer. Sklera ile koroid arasında siliyer cisme ilerler, üst ve alt dallarına ayrılır. Ön siliyerarterlerle anastomoz yaparak irisin majör arteriyel halkasını oluştururlar. Arka siliyer arterler koroidi beslerler. Kısa arka siliyer arterler genellikle 6–8 adettir. Oftalmik arterden optik siniri çaprazladığı yerde ayrılır. 10–20 dala ayrıldıktan sonra optik sinirle beraber seyreder. Sklerayı optik sinirin giriş yerinin etrafında deler ve ekvatora kadar koroidi besler. Burada uzun arka silier arterlerin rekürren dalları, irisin majör arteriyel halkasının dalları ve ön siliyer arterler ile anastomoz yapar. Uzun ve kısa arka siliyer arterler fluoresein fundusanjiografideki (FFA) koroidal dolumdan sorumludurlar.

Lakrimal arter: Oftalmik arterden, optik sinir lateralinde ayrılır. Lateral rektus kasının üst yüzünde laterale ve öne doğru uzanır. Lakrimal gland, göz kapakları, göz küresi ve kasları besleyen dallara ayrılır.

Supraorbital arter: Oftalmik arterden değişik lokalizasyonlarda çıkabilir. Öne doğru seyrederek supraorbital çentikten gözü terkeder ve üst göz kapağı, alın ile kafa derisini besler.

Supratroklear arter: Oftalmik arterin terminal dalıdır. Üst oblik kasın trokleası üzerinden geçer, orbital septumu delerek orbitayı terkeder ve alın üzerinde yukarı doğru seyreder**.**

Venöz Sistem

Orbital venöz sistem; arteryel sistemden farklı olarak, major dallar haricinde daha az araştırılmış kompleks ve varyasyonları olan bir yapıdır. Retinal kan damarlarının, otonom sinir sistemi innervasyonu olmayıp, otoregülasyon mekanizması mevcuttur. Venlerin çapları, eşlik ettikleri arterlerinkinden daha geniştir ve genellikle arterler daha yüzeysel seyrederek venleri üstten çaprazlamaktadırlar. Bu çaprazlaşma bölgelerinde, damar duvarının bir kısmı ortak olmaktadır. Lamina kribroza, optik sinir liflerinin geçtiği ince sklera bölgesidir. Bu bölgeden geçerken normal olarak santral

retinal arter ve venin lümenlerinde daralma olmaktadır. Her iki damar, lamina kribrozanın bağ dokusu ile sarılı olup duvarlarının bir kısmı ortaktır.

Arterlere göre ora serratada daha perifere kadar giderler. Esas olarak arterlerin dağılımını izlerler. Az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Papillada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Santral retinal ven de arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Sonra subaraknoid aralıktan orbitaya geçerek oftalmik vene katılır. Bu ven yoluyla da kavernöz sinüsedökülür. Santral retinal ven optik sinir etrafındaki meningeal kılıfları geçtiği için kafa içi basınç artışlarına hassastır. Bu, papilödem oluşmasında önemli bir anatomik özelliktir. Arterlerin çaprazlandığı bölgelerde venler aynı adventisyayı paylaşırlar. Normalde çaprazlaşma yerlerinde damarların yönünde ve çaplarında değişiklik olmaz. Arteriyosklerozda arter duvarındaki kalınlaşmadan ötürü çaprazlanma yerinde Gunn veya Salus belirtisi görülür. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3′dur.Hipertansiyonda arter çapında daralma olurken,ven trombozlarında ve diyabette venlerde genişleme olur. Ön segmentin drenajı vorteks venleriyle veya direk olarak koroid vasıtasıyla sağlanır. Retinal venüller ve venler santral retinal vene boşalarak gözü optik sinirle beraber terk eder. Koryokapiller venüller daha büyük venleri oluşturarak ekvator bölgesinde vorteks venlerinde drene olurlar.

Superior oftalmik ven, superior oftalmik fissürden, inferior oftalmik ven ise inferior orbital fissürden geçerek kavernöz sinüse drene olurlar. Kavernöz sinüsler kafanın merkezinde, orta kafa tabanında dural duvarlarla çevrili, nörovasküler yapılar içeren, medialde sella tursika, hipofiz bezi ve sfenoid kemik, lateralde ise temporal lob ile komşu venöz yapılardır.Sinüs anteriorda süperior orbital fissürden arkada dorsum sellanın lateraline uzanır. Okulomotor, troklear ve oftalmik sinirler lateral duvarda seyreder. Abdusens siniri oftalmik sinirin medialinde ve internal karotid arter ile arasında seyreder.

MAKULAR ÖDEM

Etyopatogenez

Vaskuler kaynaklı makular ödem normal kan retina bariyerinin bozulması sonucu perifoveal retinal kapillerlerden sızıntı ve retinanın iç tabakalarında sıvı birikmesidir. Genellikle ilk önce dış plexiform tabakada ödem görülür. Görmede azalma retinal kalınlaşmanın ve sıvının fotoreseptörlere yaptığı hasarın bir sonucudur (9,11,45).

Vitreus, retina, RPE, koroid, koroidal damarlanma vb. başta olmak üzere birçok retinal vaskuler hastalık makular ödeme sebep olabilir.

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

Epiretinal membran mekanik etki ile retina kapillerinde çekinti yaparak makula ödemine neden olabilir.

Vitreomakular traksiyon sendromunda Müller hücreleri üzerindeki stres ve traksiyonel kuvvetler inflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olur. Bu da kan retina bariyerinin yıkılmasına, sızıntıya ve ödeme neden olur.

Malign hipertansiyonda (HT) olduğu gibi intravasküler basıncın artması ya da hipotonide olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncın düşmesi hem iç hem de dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve makula ödemine yol açar.

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

Epinefrin ve diğer bazı ilaçlar afak hastalarda muhtemelen prostoglandin sentez ve salınımını arttırarak iç kan-retina bariyerini bozmak suretiyle makula ödemine yol açmaktadır.

Retina ven ya da ven dalının tıkanıklığına bağlı iskemi sonucuiç kan retina bariyerinin bozulması ile distal kapiller yataktan sızma olur ve makula ödemi oluşur (1,4,6,11,45).

Makula Ödemi Bulguları:

- Foveal depresyon kaybı
- Retinada kalınlaşma
- Sensöryel retinada kistoid alan (en iyi fundus kontakt lensi ile kırmızıdan yoksun ışık)
- Optik diskte ödem görülebilir
- Eşlik eden hastalığın bulguları

Makula Ödeminde FFA

- Sızıntıya bağlı erken hiperfloresans,
- Dış plexiform tabakada mikrokistik boşluklarda boyanma
- Boya birikimine bağlı petaloid pattern

Makula Ödeminde Optik Koherens Tomografi (OKT)

- Kist benzeri hiporeflektan boşluklar
- Retinal kalınlaşma
- Foveal depresyon kaybı
- Eksudaya bağlı RPE üzerinde hiperreflektivite
- IS-OS hattında düzensizlik

RVT'DE EPİDEMİYOLOJİ ve PATOGENEZ

RVT ; diyabetik retinopatiden sonra ikinci en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Daha çok orta ve ileri yaşlarda görülür. Prevalansı %0,7-%1,6'dır (1,11,45). Beaver Dam çalışmasında 43 yaş üzerinde retinal ven tıkanıklığı % 0.6olarak bulunmuştur (10). Singapur Malay Eye çalışmasında 40-80 yaş arasında ven dal tıkanıklığı prevelansı % 0.6bulunmuştur (13). Retinal ven tıkanıklıkları SRVT ve RVDT olmak üzere 2 gruba ayrılır. RVDT, SRVT'ye göre 2-3 kat daha fazla görülür. Çoğunlukla arter-ven çaprazlaşma yerinde meydana gelir(5,23,76).

Ven dal tıkanıklıklarının %98'i temporal kadranda, bunların %63'ü ise arteriyovenöz çaprazlaşmalarının sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşur. Diğer olgularda alt temporal ven dalları etkilenir. Bütün RVDT yaklaşık %17'si makulayı drene eden küçük damarların tıkanıklıkları ile oluşur. Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklıkların klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda (%1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. Olguların %5-10'unda diğer gözde ven dal tıkanıklığı gelişir. Ven dal tıkanıklığındaki bu dağılım arter ven çaprazlaşma oranı ile doğru orantılıdır (3,8,11).

Retinal arter ve venin aynı adventisyal kılıfa sahip olması nedeniyle kalınlaşmış arteriyolun vene basısı arteriyosklerozda RVDT oluşması için en önemli sebeptir.Adventisyel kılıfın kontraksiyonu ve sertleşen arterin retina venine bası yapması kan akımında türbülansa ve endotel hasarına yol açıp tromboz oluşturması sonucu damar tıkanıklığı gelişir. Histopatolojik çalışmalarda arteriyovenöz çaprazlaşma ve tıkanıklık bölgesinde tromboz ve arter duvarında sklerotik değişiklikler gözlenmiştir (2,5,17).

Venöz oklüzyon, ven cidarı ve kapillerlerde basınç artışına, kan akımında yavaşlamaya neden olur. Buna bağlı olarak tıkalı damarın drene ettiği retina bölgelerinde hipoksi meydana gelir. Hipoksiye bağlı kapiller endotelyal hücre kaybı gelişir ve kan damar dışına ekstravaze olur.Doku basıncı daha da artar hipoksinin artmasıyla kısır döngü oluşur(3,8,11,45). Şekil 2' de RVDT' ye bağlı üst temporal alanda; Şekil 3' de ise SRVT' ye bağlı her kadranda hemorajiler görülmektedir.



Şekil 2: Üst temporal ven dal tıkanıklığı *Şekil 3: Non-İskemik santral retinal ven tıkanıklığı*

RVT'DE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

1-Yaş: En önemli prognostik faktördür. Hastaların %50'si 65 yaş üstüdür.

2-Hipertansiyon: 50 yaş üstü retinal ven tıkanıklığı olan olguların %'73'ündeHT mevcuttur. Kontrolsüz HT aynı gözde veya diğer gözde retinal ven tıkanıklığı tekrarına sebep olabilir.

3- Hiperlipidemi: Yaştan bağımsız olarak olguların %35 ' inde mevcuttur.

4-Diyabetes Mellitus (DM): 50 yaş üzeri ven tıkanıklığı olan hastaların % 10'unda DM mevcuttur.

5- Oral Kontraseptif İlaçlar: Genç bayanlarda en önemli sebeplerden biridir.

6-Yüksek GİB: Özellikle optik sinir başı kenarında olan tıkanıklıklarda SRVT riskini arttırır.

7-Kazanılmış Hiperkoagulabilite: Hiperhomosisteinemi, anti-fosfolipid antikor sendromu, protein C-8 eksiklikleri, Faktor V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu vb. tromboz riskini arttıran durumlarda ven tıkanıklığı görülme prevelansı artmıştır

8-Tıkayıcı Periflebitlerle İlişkili İnflamatuvar Hastalıklar: Behçet, Sarkoidoz, Wegener Granulomatozis, Goodpasture Sendromu, Sistemik Lupus Eritamatozis, Sifiliz vb. hastalıklarıda risk önemli oranda artmıştır.

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI KLİNİK

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

Görme keskinliğindeki azalma öncelikle foveadaki hemoraji ve eksudalara bağlıdır. Haftalar aylar içinde eksudaların çekilmesi ile başka bir patolojinin olmadığı durumlarda görmenin iskemik alanlar izin verdiği miktarda artması beklenir. Akut faz geçtikten sonra düşük görme keskinliğinin devam ettiği olgularda çekilen FFA'da retina ven dal tıkanıkılığındaki esas görme kaybının nedenleri olan makula ödemi ve iskemisi gözlenmiştir. Makula ödemi perfüzyon yokluğunda iskemik olabilir (2,7,11).

Zamanla kanamalar çekilir ve retinal arterde hayalet damar görüntüsü ortaya çıkabilir. Retinal damarlarda kollateraller gelişerek, etkilenen retina alanının dolaşımı sağlanmaya çalışılır. Kronik kistoid ödeme bağlı retina RPE değişiklileri ve epiretinal membran oluşabilir.

Retinal ven dal tıkanıklığının oftalmoskopik tanısı ilk olarak 1877'de Leber tarafından konulmuştur. Genellikle akut RVDT teşhisi klinik muayenede oftalmoskopik olarak tıkanan bir retina ven dal bölgesinde retina hemorajilerinin, atılmış pamuk manzarasının ve makula ödeminin görülmesi ile konur. Hemorajiler genellikle apeksi tıkanan damarı gösterecek şekilde üçgen formasyonu oluşturur. Alev şeklindeki hemorajiler yüksek miktarda görülmekle beraber, tam tıkanıklıkta derin intraretinal hemorajiler de görülebilir. Eğer makula etkilendiyse görme azlığıyla sonuçlanan makular ödem, iskemi veya kanama olur. Görme keskinliği 20/20 ile parmak sayma düzeyi arasında değişebilir. Makula etkilenmediyse hasta asemptomatik olabilir.

Retinal neovaskularizasyon, retinal iskeminin sonucudur. Genellikle ilk 6-12 ayda ortaya çıkar ve % 20 oranında görülür. İntravitreal kanamalara neden olabilir. Ön segment neovaskularizasyonu RVDT'de, eşlik eden DM yoksa SRVT' ye göre nadir görülür. Ağır vakalarda makulanın seröz dekolmanıyla karşılaşılabilinir. Neovaskülarizasyon gelişmesinde en önemli risk faktörü 5 disk çapı ve daha fazla alanda kapiller non-perfüzyonun olmasıdır. Kollateral ve neovaskülarizasyonun

ayırımı için yapılan anjiyografide fluoresein sızıntısının görülmesi neovaskülarizasyonu, görülmemesi ise kollateral damarları gösterir. Neovaskülarizasyon olan gözler tedavi edilmediğinde,bu gözlerin%60'ında preretinal ve vitreus hemoraijisi gelişir ve bu olguların %12'sinde 5 sıra ve daha fazla sıra görme kaybı görülür (3,8,11).

Tedavisiz olguların 1/3-1/2'sinde6 ay içinde görme keskinliği 20/40 ve üzeri düzeylere çıkar. Olguların %70'inde 1 yıl içinde görme keskinliğinde 2 sıra ve daha fazla artış gözlenir. 1 yıl sonra başvuran olgularda görme keskinliğindeki bu düzelme oranı %32'lere düşer. Tedavisiz makular ven dal tıkanıklığı olgularının % 20'sinde görme keskinliğinde düzelme görülür(2,7,12).

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA GÖRÜNTÜLEME

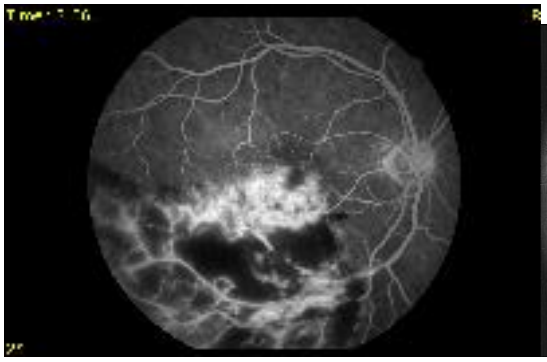
FFA

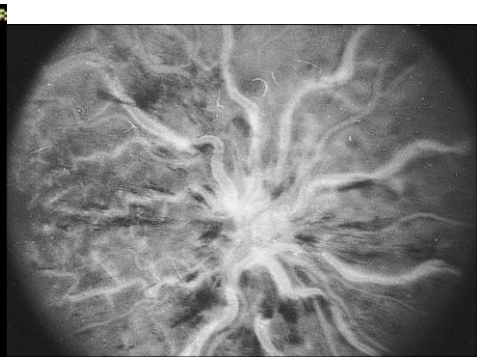
Normal fundusta arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde venöz basıya rastlanılmaz. Arteriosklerotik veya hipertansif retina incelendiğinde bası ve venlerde dilatasyon görülür. Ven dal tıkanıklığının başlangıç seviyelerinde bu tarz bası ve dilatasyonlar görülebilir.Ven dal tıkanıklığının akut fazında yaygın intraretinal hemorajiler, retinal ve koroidal dolaşımı maskeleyebileceğinden hipofloresan alan olarak görülür.Bu yüzden FFA için genellikle 2-3 ay sonra daha uygun zaman olarak görülmektedir . Şekil 4' te RVDT'ye bağlı hemoraji nedeniyle hipofloresans görülmektedir.

- Retinal ven dal tıkanıklığınının akut fazı incelendiğinde;
- Tıkanan venin drene ettiği alanda yaygın hemorajiler
- Erken fazda tıkanan venin dolumunda gecikme, perivenöz boyanma
- Atılmış pamuk manzarası
- Makula etkilendiyse makular ödeme bağlı hiperfloresans
- Makula iskemikse FAZ'da genişleme görülür

Zamanla damarlarda remodeling ve kollateral oluşumu görülür. Bu kollaterallerin amacı retinal fonksiyonun geri getirilmesidir. Bu kolleterallerin olgunlaşması 6-24 ay arasında sürebilmektedir. Bu kollaterallerden FFA da sızıntı

gözlenmez. Şekil 5'te SRVT'ye bağlı venlerde dilatasyon ve kollateraller görülmektedir.

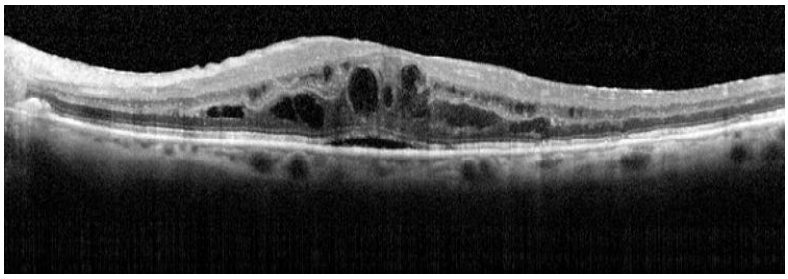




Şekil 4: RVDT'nin FFA görüntülemesi ***Şekil 5: SRVT'nin FFA görüntülemesi***

OKT

Optik koherens tomografide RVDT'nin akut fazında kistik değişikliklerin olduğu makula ödemigörülür. Fovea santralinden geçen vertikal OKT kesitinde ödemli ve normal retina arasında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi. ven dal tıkanıklığı için önemlidir. OKT başlangıç makula ödeminin miktarının bilinmesi, tedavide girişiminin gerekliğinin tespiti ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Şekil 6' da RVDT'ye bağlı makular ödemi olan bir hastanın OKT görüntülemesi görülmektedir.



Şekil 6: Ven dal tıkanıklığına bağlı makular ödem

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA TEDAVİ YÖNTEMLERİ

1. Antikoagulasyon
2. Hemodilüsyon
3. Laser Fotokoagulasyon
4. Göziçi Steroid Uygulaması
a. Triamsinolon asetonid
b. Uzun salınımlı intravitreal steroid
5. Anti-VEGF Tedavisi
6. Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması
7. Cerrahi Tedavi
a. Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi
b. Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

1. Antikoagulan Tedavi

RVDT' nin önlenmesinde ve tedavisinde sistemik antikoagulasyonun yararı gösterilmemiştir. Sistemik antikoagulan kullanımı ile sistemik yan etkilerin görüldüğü ve akut dönemde intraretinal, intravitreal kanamanın artabileceği düşünüldüğü için bu tedavi önerilmemektedir.

Yapılan bir çalışmada RVDT'da artmış olan trombosit kümelerinin antitrombosit etkisi olan tiklopidin ve beraprost kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir(5). Ancak bu çalışmalarda sistemik antikoagulasyonun RVDT tedavisinde etkinliği henüz bilinmemektedir. Heparinin yararı gösterilmemiştir. Hayreh'in gözlemlerine göre sistemik antikoagülan tedavi verilen olgularda retinal hemorajiler artabilir bu da nöral doku hasarını arttırır. Bu nedenle kontraendike olduğu söylenebilir (49). Brownin Dj ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ven okluzyonu geçiren hastalar retrospektif olarak taranmış, altta yatan SLE, Leiden mutasyonu, vaskulit vb nedenlerle warfarin ve warfarin- aspirin kullanan hastalarda RVDT gelişebildiği gösterilmiştir (31).

Ven dal tıkanıklığı geçiren hastalarda altta yatan hiperkoagulabilite zemini varsa, diğer gözde ven tıkanıklığı veya başka organ-sistemlerde tromboembolik olaylar düşünülerek antikoagulan, antiagregan tedavi başlanabilir.

II. Hemodilüsyon

Ven dal tıkanıklığında hematokrit değerlerinin ve kan viskositesinin artmış olduğu görüldükten sonra tedavide hemodilüsyonun etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla tam kan alınır hematokrit basamaklı olarak %30-35'e düşürülür. Bu konuda uzun süredir çeşitli uygulamalar yapılmış ancak net sonuçlar bildirilmemiştir. Yakınzamanda yapılan bir çalışmada ise ilk iki haftada hemodilüsyon uygulanan olgularda olumlu sonuç alındığı bildirilmektedir (60). Ancak hemodilüsyonun yararı şüphelidir. Hemodilüsyon sonrası vizkosite 2 haftada eski değerine ulaşır ancak ven tıkanıklığı kronik bir olaydır ve hemotokritin kısa süreli düzeltilmesi bu risk faktörünü kalıcı olarak yok etmez.

III. Laser Fotokoagulasyon

Ven dal tıkanıklığında laser FK 2 amaçla kulanılır: Birincisi iskeminin yol açtığıneovaskülarizasyonu önlemekikincisi ise makula ödemini azaltmaktır.

a. Neovaskülarizasyon ve vitreus hemorajisi

Beş disk çapından daha fazla nonperfüze alan olan ven dal tıkanıklığı olgularının yaklaşık %40'ındaneovaskülarizasyon gelişir. Geniş nonperfüzyon alanlarına laser fotokoagulasyon uygulandığında neovaskülarizasyon gelişme riski azalır (5-26). Çekilen FFA ile kapiller nonperfüzyon alanları tespit edilir. Laser FK tedavisi genellikle 200-500 mikron çapında laser spotları kullanılarak 0.1-0.2 saniye süreler ile uygulanır. Orta şiddette beyaz bir retina yanığı elde edilmeye çalışılır. Tedaviden 2 ay kadar sonra hasta, tedavinin yeterli olup olmadığının anlaşılması için yeniden muayene edilir. Eğer neovaskülarizasyon ilerlemeye devam ederse ilave laser tedavisi uygulanır.

BRAVO çalışmasında en az 5 disk çapı iskemik alanı olan hastalara laser fotokoagulasyon uygulanmış ve neovaskularizasyonriskinini % 22'den % 12'ye düşürmüştür (2). Ayrıca yine bu çalışmada neovaskularizasyon gelişimi açısından iskeminin tek başına tedavi endikasyonu olmadığı gösterilmiştir. Gerilemeyen vitreus hemorajisi, epiretinal membran ve makulaya uzanan traksiyonel retina dekolmanı için vitreus cerrahisi gerekir.

Kontrollerde görme keskinliği, GİB, pupilla genişletilmeden önce biyomikroskopi ve gonyoskopi, pupilla genişletilerek gözdibi incelemesi yapılmalıdır. İris neovaskularizasyonu olmadan açı neovaskularizasyonun başlayabileceği akılda tutulmalıdır.

b. Makula ödemi

RVDT sonrası akut dönemde (ilk 3-6 ay) genellikle makula ve foveada yaygın intraretinal hemoraji bulunur. Bu nedenle akut dönemde görmenin artıp artmayacağı konusunda bir yorum yapılamamakta ve hasta hemoraji çekilene kadar 2-3 ayda bir izlenmektedir (2,11,28). Hemoraji çekildikten sonra görmenin azalması makula ödemi ya da iskemiyebağlı olabilir. Hemorajinin çekilmesi genellikle 3-6 ay kadar sürmektedir vebu sürenin sonunda çekilen FFA'da makula ödemi ve makuler perfüzyon değerlendirilmektedir. Makula perfüzyonu iyi olan ve kistoid makula ödemi bulunan RVDT olgularının 1/3'ünde görme keskinliğinde spontan düzelme görülür (45). Ancak makula ödemine bağlı düşük görme 1 yıldan fazla sürmüş ise spontan düzelme olasılığı azdır. Kılcal damarlardan sızıntı olan bölgeler FFA ile belirlenir. Sızdıran mikrovaskular anomaliler doğrudan tedavi edilebilir. Kollateral damarlara tedaviden kaçınılmalıdır. Kollateraller iskemik alanlardaki perfüzyonu sağlamak için adaptasyondur.

BVOS çalışması makula ödemi tedavisinde grid-patern argon laser fotokoagulasyonun etkinliğinin araştırıldığı en kapsamlı çalışmadır (1). Çalışmada FFA'da perfüze makula ödemi olup, foveal merkezden intraretinal hemorajileri çekilmişolanve görme keskinliği 20/40'ın altında yeni ven dal tıkanıklığı geçiren (3-18 ay) gözler incelenmiştir (1). Çalışma sonucundagrid laser tedavisinin makula ödemini azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı bulunmuştur. Grid laser FK kapiller sızıntı olan ödem bölgesine 100 mikronluk ve her biri 0.1 saniye süreli orta-hafif şiddette yanıklar oluşacak şeklinde uygulanmıştır. Görme keskinliği ve makula ödemi kendiliğinden düzelebileceğinden RVDT geçirdikten sonraki ilk 3 ay hastalar laserle tedavi edilmemiştir. Üç yıllık takip süresi sonunda laser tedavisi uygulanan hastaların %65'inde, tedavisiz izlenen hastaların ise %37'sinde görme keskinliğinde 2 sıra veya daha fazla artış gözlenmiştir. İki sıradan fazla görme kaybı görülen gözlerin sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir . Makular RVDT laser tedavisinin

görme keskinliğinin düzelmesinde etkili olmamasının artmış iskemik hasara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Başka bir çalışmada hastalar ortalama 4.4 yıl takip edilmiştir (90). Tutulan gözlerin tanı esnasında görme keskinliği ortalama 0.69 LogMAR ünit iken, son muayenede ortalama 0.58 LogMAR ünit olarak saptanmıştır (p=0.012). Gözlerin 69'unda (% 49.6) makula ödemi saptanmıştır. Laser FK uygulanan RVDT'li gözlerin son muayenesinde 139 gözün 69'unda (%50) görme keskinliğinde Snellen eşeline göre ortalama bir sıra artış saptanmıştır . 139 gözün 49'unda (%35) 2 sıra ya da daha fazla görme artışı olduğu gözlenmiştir. LogMAR eşeline göre 2 sıra ya da daha fazla görme artışı 139 gözün 60'ında (%43) saptanmıştır.

Uygulanan laserin etki mekanizmasını araştıran bir çalışmada laser FK sonrası koroidden retinaya artan oksijen akımı retinal arteriollerinde vazokonstriksiyona neden olup ve azalmış hidrostatik basınç sonucunda sızıntının azaldığı öne sürülmüştür (1). Diğer bir çalışmada laser tedavisi sonrası VEGF seviyesinin azaldığı bulunmuştur (13). Ayrıca laser tedavisinin VEGF etkisiyle oluşan endotel hücre migrasyonunu azaltan ve fotoreseptör ve Müller hücreler üzerinde nöroprotektif etkisi olan pigment epitelinden türeyen faktör (PEDF) düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (23).

Diğer hipotezler ise; grid laser tedavisi retinanın incelmesine sebep olduğu, retina damarlarının bu incelme ile koroid damarlarına yaklaşacağı ve otoregülasyonu uyararak retina damarlarının daralmasına sebep olup, kan akımının ve dolayısıyla ödemin azalmasına yol açacağı şeklindedir (47,64).

Sonuçta perfüze makula ödeminde laser tedavisi görmeyi düzeltmektedir. Tedavi öncesi görmesi düşük olan olgularda iyi sonuçlar alınamamaktadır. İskemik makula ödeminde etkisi sınırlı olmaktadır.

IV. İntravitreal Steroid Uygulaması

a. Triamsinolon Asetonid

Triamsinolon asetonid anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir. Diyabetik retinopati ve SRVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon tedavisinin uygulandığı çalışmalar; RVDT' da aynı tedavinin uygulanmasına öncülük etmiştir. Park ve ark. SRVT'ye bağlı kistoid makula ödemi tedavisinde göziçi triamsinolon asetonid ile tüm olgularda görme keskinliğinde artış

ve makula kalınlığında azalma bildirmişlerdir (57). Özellikle noniskemik olan olgularda belirgin görme artışı elde edilebilir. İskemik olgularda ise düzelme belirgin değildir ancak retinal kalınlaşmada azalma olur.

Triamsinolon uygulamasında intravitreal uygulamaların etkinliği daha fazladır. Hayashi ve ark. ; şikayetleri başladıktan sonra 12 ay içinde başvuran iskemik makula ödemli RVDT olan 60 hastaya rastgele tek doz 4-mg intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu veya tekrarlayan dozlarda 40-mg retrobulber triamsinolon asetonid enjeksiyonu uygulamışlardır (10). Ortalama 3 aylık takip süresi sonunda intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılan gözlerde görme keskinliği 20/50'den 20/30 düzeyine yükselirken, retrobulber triamsinolon asetonid enjeksiyon yapılan gözlerde ortalama görme keskinliğinde değişiklik gözlenmemiştir. İntravitreal enjeksiyon yapılan grupta fovea kalınlığında daha fazla azalma görülmüştür. Çalışmada ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemini azaltmada tek doz intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonun tekrarlayan dozlarda retrobulber enjeksiyondan daha etkili olduğu gösterilmiştir (10).

Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) çalışmasında 411 RVDTolan hasta incelenmiş, 3 yıl sonunda grid laser yapılan grubun % 29'unda , 1 mg steroid uygulanan grubun % 26'sında,4 mg steroid uygulanan grubun %27' sinde 3 sıra ve daha fazla görme artışı sağlanmıştır (12).

İntravitreal triamsinolon asetonidin (IVTA) komplikasyonları şöyle sıralanabilir;

1-GİB artışı: GİB artışı 4 mg İVTA sonrası görülen en sık komplikasyondur. Üç tane geniş seride GİB artışı 25% 25- 41% 41 arasında verilmiştir ve hepsi topikal medikasyonla kontrol altına alınmıştır. Bu hastalardan birine GİB medikasyonla kontrol edilemediği için trabekülektomi uygulanmıştır (4,58,95).

2-Katarakt: Katarakt gelişimi ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur.

3-Psödohipopiyon: İVTA'nın ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödofak ve afak hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır. Periferik iridektomisi olan ve fakik gözlerde de görülebilir.

4-Steril Vitrit: Vitrit ve hipopiyonla seyreden, kültür negatif inflamatuar olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yaklaşık %0.87dir (87).

5-Endoftalmi: İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı %0.87'dir ve görme keskinliği sonuçları yüz güldürücü değildir .

b. Uzun Salınımlı İntravitreal Steroid

Uzun ilaç salınımı sağlamak için sistemler implantlar geliştirmektedir. İntravitreal steroid enjeksiyonlarına göre avantajı uzun etkili olması ve sabit ilaç seviyesini sağlamasıdır. Uzun salınımlı intravitreal fluocinolone implant (Retisert TM, Baush&Lomb, Rochester, NY) ilk olarak üveit tedavisi için geliştirilmiştir ve diyabetik makula ödemi tedavisi için de günümüzde kullanımı araştırılmaktadır (78).

Deksametazonun implant formu (OZURDEX; Allergan, Inc, Irvine, CA), intravitreal uygulama şeklinde RVT ve arka segmenti etkileyen üveitlere bağlı gelişen makula ödemi tedavisinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2009 yılında onay almıştır. Enjektor yoluyla göz içine yerleştirilmekte ve böylece toplamda deksametazon 0.7 mg dozda vitreusa verilmiş olmaktadır (39,40,87).

Chang-Lin ve ark. maymunlarda yaptıkları çalışmada deksametazon implantının vitreusta ilk 2 ayda maksimum konsantrasyonda olduğunu ve sonraki 4 ayda giderek azalarak 6. aydan sonra etkili konsantrasyonun altında kaldığını saptamışlardır (83). Altı aya kadar gözde etkisi süren bir implantın güvenilir oluşu ve iyi tolore edilebilmesi çok önemlidir.

Klinik çalışmalarda implantın 0,35 ve 0,7 mg deksametazon dozları gözlem grubu ile karşılaştırılmış ve 0,7 mg dozda % 5olguda ön kamarada flare ve % 6olguda yüksek GİB saptanmıştır (70,78,87). GİB artışı medikal olarak kontrol edilebilmiştir. Katarakt gelişimi açısından 180 gün sonunda kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. 12 aylık izlemde ve tekrar 0,7 mg enjeksiyonla hastaların %32,8' de GİB artışı gelişmiş ve bir kısmına cerrahi müdahale uygulanmıştır. İmplantın özel aplikatörü ile yerleştirilmesi, skleral kesi ile implante edilmesi ve kesi yerinin sütüre edilmesine göre daha az travmatize olduğu belirtilmektedir (39,40).

Geneva çalışmasında 1267 hasta incelenmiş olup 427 hastaya 0.7 mg, 414 hastaya 0.35 mg intravitreal deksametazon uygulanmıştır (39). 0.7 mg grubunda

kontrol grubuna ve 0.35 mg'lık gruba göre 3 sıra görme artışı belirgin yüksek bulunmuştur. Foveal kalınlık istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. En çok görülen yan etkiler olarak göz ağrısı, okuler hipertansiyon, ön kamarada hücre reaksiyonu belirtilmiştir. 16 % 16 hastada GİB yüksekliği medikal tedavi ile kontrol altına alınmıştır. Tedavi sonuçları 6 ay boyunca değerlendirildiği için katarakt gelişimi ile ilgili yorum yapılmamıştır. En iyi görsel ve anatomik sonuçlar ortalama 3 ay sonunda görülmüş olup, 6. Ay sonunda etkinliği tamamen ortadan kalkmıştır.

Dinah C. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 19 ven okluzyonu geçiren hastaya intravitreal Ozurdex implantasyonu uygulanmış olup, 3. ay sonunda 13 hastada 5 sıra , 6. Ay kaç hastasonunda 4 sıra harf artışı olduğu görülmüştür (86). Daha net anlattttt

V. İntravitreal Anti-VEGF uygulaması

Anjiogenez: Anjiogenez oldukça karmaşık bir süreçtir. Başlangıçta anjiogenik uyarı ile damarlarda genişleme ve geçirgenlik artışı meydana gelir. Çevredeki hücre dışı matriks yıkımı, endotel hücrelerinin kemotaktik göçü ve çoğalması, daha sonra hücre çoğalmasında durma ve lümen oluşumu ile kapiller ağ gelişimi ve kan dolaşımının başlaması şeklinde basamaklandırılan bir süreçtir(27,28,35,72).

VEGF damar endotel hücrelerine özgü homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde yer alır. 45 KD büyüklüğündedir. Senger ve ark, 1983 yılında deride damar geçirgenliğini arttıran tümör vasküler permeabilite faktörünü tanımlamışlardır (27). Ferrara ve Henzel, 1989'da endotel hücre mitojeni olarak tanımladıkları faktörü VEGF olarak isimlendirmişlerdir. Daha sonra yapılan DNA çalışmaları ile aslında bu iki faktörün aynı olduğu gösterilmiştir(35).

VEGF salgılanması: Retinada, VEGF'in ana kaynağı RPE, Müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir. Hipoksik ya da iskemik durumlar anjiogenezisin başlıca aktivatörleridir. VEGF-A gen ekspresyonunda ana düzenleyici, hipoksinin indüklediği faktör-1'dir (HIF-1). Diğer büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü α ve β, keratinosit büyüme faktörü, insülün benzeri

büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü), hipofiz hormonları, nitrik oksit, inflamatuar sitokinler (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8) ve onkojenik mutasyonlarla da VEGF ekspresyonu düzenlenir(11,45,72).

RPE'den salgılanan VEGF, RPE ve koriyokapillaris arasında parakrin sinyal oluşturarak endotelyal fenestrasyonu sağlar. RPE'den VEGF-A salgısı engellenen farelerde koriyokapillaris gelişiminde bozukluk gösterilmiştir (6). RPE'nin koriyokapillarisle komşu olan taban kısmındaki VEGF salgısı fotoreseptörlerle komşu olan tepe kısmına göre 2-7 kat daha fazladır. Bu farklılık hipoksik durumlarda daha da artar. İleri glikasyon son ürünleri, reaktif oksijen ara ürünleri ve hipoksi, RPE'denVEGF salınımını arttıran güçlü uyarıcılardır(76,80).

VEGF reseptörleri: VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde saptanmıştır. VEGF hücre dışına salgılanarak 3 tirozin kinaz, 2 nörofilin reseptörüne bağlanır. VEGF reseptör 1'in (VEGFR1) pozitif ve negatif anjiyojenik etkisi vardır. Endotel hücreleri dışında monositler, osteoblastlar, makrofajlar, perisitler, hemopoetik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur (8,11,45).

VEGFR2 (Flk-1/KDR) VEGF-A'nın mitojenik, anjiyogenik ve vaskuler geçirgenlik artışı etkilerinden sorumludur (70). Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül oluşumunu düzenler (11). Endotel hücrelerine ek olarak hemopoetik kök hücrelerde, megakaryositlerde, retina öncü hücrelerinde, damar düz kas hücrelerinde ve bazı tümör hücrelerinde (küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri, nöroblastoma, meme ve mide kanserleri) bulunur (72).

VEGFR3, Lenfatik damarlarda anjiogenik etkiden sorumludur. Nörofilin-1, VEGF165'in VEGFR2'ye ilgisini ve bu faktöre bağlı kemotaksisi arttırır. Endotel, nöron ve tümör hücrelerinde bulunur. Nörofilin-2 VEGF165 ile birlikte nörofilin-1'den farklı olarak VEGF145'i ve plasental büyüme faktörünü de bağlar.

VEGF gen ailesi:VEGF gen ailesi içinde 7 adet VEGF üyesi tanımlanmıştır. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Plasental büyüme faktörü, VEGF-E ve VEGF-F. Temel olarak anjiogenez, lenfanjiogenez ve damar geçirgenliğini

düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri farklıdır (11,45,72).

VEGF-A: Anjiogenezle en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktördür. Bu nedenle anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır.Genellikle VEGF diye kısaca ifade edilen faktör aslında VEGF-A'dır. VEGFR1 ve VEGFR2 yoluyla etki eder ve hipoksi ile aktive olduğu gösterilen tek VEGF üyesidir.

VEGF-B: VEGFR1'e bağlanarak etki eder, hücre dışı matriks degradasyonu, hücre adezyonu ve göçünde rol oynar. Kalp, iskelet kası ve pankreasta fazla miktarda bulunur, endotel hücre fonksiyonunu düzenler.

VEGF-C ve VEGF-D: VEGFR1 ve VEGFR2'e bağlanarak lenfanjiogenezi düzenler. VEGF-C ayrıca yara iyileşmesinde rol oynar.

Plasental büyüme faktörü: VEGFR1'e bağlanır ve endotel hücrelerinde en çok bulunan VEGF üyesidir. VEGF-A'ya bağlı endotel hücre çoğalmasını indüklerken kendi başına zayıf mitojenik etkilidir.

VEGF-E ve VEGF-F: VEGF-A'nın insanlar dışındaki dışındaki canlılardaki homologlarıdır. VEGF-E yapısal olarak VEGF-A'ya benzeyen viral homologtur.

VEGF-A fonksiyonları: Yapılan çok sayıda çalışma ile VEGF-A'nın çeşitli fonksiyonları ve özellikleri gösterilmiştir(6,27,28). Bunlar;

-Vaskülogenez, anjiogenez, lenfanjiogenezi düzenler.

-Damar geçirgenliğinde artış, retinal lökostaza neden olur.

-Endotel hücrelerinin büyüme ve farklılaşması için gereklidir. Ayrıca monositler için kemotaktiktir.

-Endotel hücrelerinde apoptozisi engelleyerek hücre devamlılığını sağlar.

- Nöron koruyucu etkileri vardır. VEGF'in inaktive edildiği farelerde, nörodejeneratif hastalık gelişmesi, hipoksi ile indüklenen VEGF'in nöron koruyucu etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

- Pro-inflamatuar etkilidir. VEGF lökositlere bağlanabilir.

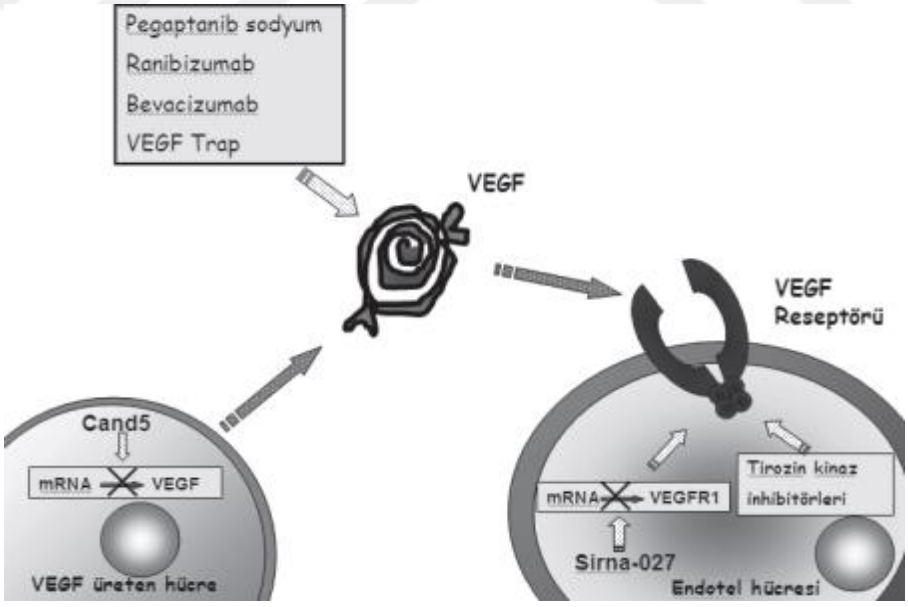
- VEGF reseptörleri, inflamatuar hücrelerde ve trombositlerde gösterilmiştir

Oküler anjiogenezde VEGF -A'nın rolü: Neovasküler oküler hastalıklarda VEGF'in rolünü gösteren çok sayıda çalışma vardır(35,72). Proliferatif diyabetik

retinopati ve neovasküler glokom gibi neovasküler hastalıklarda hem vitreusta hem de hümör aközde yüksek seviyede VEGF saptanmıştır(11,21,69). Hayvan çalışmalarında VEGF'in iris, koroid ve retina neovaskülarizasyonları gelişimi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Maymunlarda vitreus içine VEGF enjeksiyonu ile retina ve iris neovaskülarizasyonları oluşturulmuştur (52,67).

İnsanlarda YBMD'nin erken dönemlerinde RPE'de artmış VEGF ekspresyonu gösterilmiş ve koroid neovaskülarizasyonu gelişiminde rol oynadığı ifade edilmiştir. Ayrıca YBMD'li hastalardan cerrahi olarak çıkarılan koroid neovaskülarizasyonu dokularında yüksek oranda VEGF-A ekspresyonu saptanmıştır. Koroid neovaskülarizasyonlu hastaların vitreuslarında yüksek konsantrasyonda VEGF saptanmıştır. VEGF121 ve VEGF165 cerrahi olarak çıkarılan koroid neovaskülarizasyonu dokularında gösterilmiştir(6,72,88).

Hücre dışı VEGF inhibisyonu:Günümüzde YBMD tedavisinde kullanılmakta olan anti-VEGF ajanlar, hücre dışındaki VEGF-A'yı bloke etmeye yöneliktir. VEGF-A'nın VEGF reseptörlerine bağlanmasınıengelleyerek etki gösterirler. Şekil 7'de VEGF döngüsü ve etki mekanizması görülmektedir.



***Şekil 7: VEGF döngüsü ve anti-VEGF ilaçların etki yerleri*.2**

Pegaptanib sodyum (Macugen):28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan; sadece 165 aminoasitli VEGF165'ye bağlanabilme özelliği olan 50 KDa'lık bir RNA oligonükleotid aptamerdir. İnsanlarda tedavi amaçlı olarak kullanılması onaylanan ilk aptamerdir. Spesifik olarak VEGF165'in heparin bağlayıcı bölgesine bağlanarak etkilidir. Teorik olarak heparin bağlayıcı bölge içeren diğer büyük VEGF-A izoformlarını da bağlar. YBMD tedavisindekullanılan ilk VEGF'e spesifik tedavi ajanıdır (18).

Ranibizumab (Lucentis ™, Genentech, Inc., San Francisco, CA, and Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre);Ranibizumab rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal fragmanı olup VEGF A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini bloke eder. Antikorun bütün formu bevacizumabdır. Ranibizumab daha küçük molekül büyüklüğüne sahip olduğu için retina derinlerine geçişinin daha yüksek oranda olduğu düşünülmektedir (2,3,45,72). Ranibizumab 2006 yılında YBMD nedeniyle gelişen koroid neovasküler membranların tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır.

Ranibizumab bir mürin anti-VEGF -A monoklonol antikorundan geliştirilmiştir. VEGF- A'ya bağlanan molekül parçasının gen yapısı prekürsöründen ayrılarak rhuFab versiyon oluşturacak şekilde bir vektor içine yerleştirilir.Vektörolarak E. Coli (açık yazalım) kullanılmaktadır. Böylece mürin antikorlarının Fc kısmı çıkarılmış olunur ve molekül daha az immunolojik hale gelir. Molekül hazırlanırken VEGF -A' ya bağlanma özelliğinin arttırılması için afinite maturasyonu yöntemi kullanılır. Bu sayede ranibizumabın VEGF- A'ya affinitesi 5-20 kat arttırılır (23).

Ranibizumab oküler kullanıma özel olarak geliştirilmiş bir moleküldür. Retina içine penetrasyonu arttırmak amacıyla bütün antikor olarak değil, antikor parçası olarak üretilmiştir. Bu sebeple sistemik eliminasyonu da hızlıdır. Ranibizumabın tam boy antikorun Fvkısmının çıkarılması ile elde edilmesi de moleküle önemli avantajlar sağlamaktadır. Kompleman aracılı sitotoksisiteye daha az uğrar, yarılanma ömrü azalır (23,38).

Ranibizumab VEGF- A'nın tüm izoformlarını inhibe eder. Ayrıca ranibizumabın biyolojik olarak aktif plasmin parçalanma ürününe de bağlandığı

bilinmektedir. Ranibizumabın VEGF -A 165, VEGF -A 121 veya indirgenme ürünü VEGF- A 11 ile uyarılan insan umblikal veni endotel hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı bilinmektedir. Damar geçirgenliğini inhibe etmektedir (42).

RVT ‘ ye bağlı makular ödemi olan hastalarla yapılan bir çalışmada SRVT ve RVDT için her grupta 20 hastanın olduğu gruplara aylık üç doz0.3 ve 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır (2). SRVT için 0.3 mg ranibizumab verilen hastalarda 3 ay sonra ortalama 17, 0.5 mg verilen hastalarda ise 14 harf artış olmuştur. RVDT için 0.3 mg ranibizumab uygulanan hastalarda ortalama 10 harf, 0.5 mg verilenlerde ise 18 harf artış olmuştur. Ranibizumab enjeksiyonunun 0.5 mg dozunda yapıldığı gruplarda 0.3 mg enjeksiyon yapılan gruplara göre OKT’de retina kalınlığının daha hızlı azaldığı ve enjeksiyonların etkisinin daha uzun sürdüğü bildirilmiştir. Her tedavi grubunda makula ödeminin yaklaşık % 90 azalmış olduğu bulunmuştur.

RVT ’de ranibizumab enjeksiyonundan sonra bir ay içerisinde bir hastada santral retinal arter oklüzyonu geliştiği bildirilmiş ve SRVT’de tedavi için VEGF inhibisyonunun retinal arter oklüzyonu riskinde artışa neden olabileceği vurgulanmıştır. Ranibizumab ve bevacizumabın sistemik dolaşıma karışması nedeniyle enjeksiyonun yapılmadığı diğer gözde de tedavi etkinliğinin olabileceği bildirilmiştir (72).

Bevacizumab(Avastin™, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, and Roche, Basel, İsviçre): Bevacizumab insan VEGF-A’nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF’ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc)oluşmaktadır. VEGF’nin endotelyal hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerinebağlanmasının inhibe eder. Bevacizumab FDA tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiojenik ajandır (14,15,22,31).Son yıllarda bevacizumab ilk olarak YBMD’li olgularda koroidal neovaskularizasyonu geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.Sistemik bevacizumab uygulanan YBMD’li olgularda 12 haftalık takip süresincegörmede artış ve makula kalınlığında azalma saptanmıştır (33,38). Bevacizumabın molekülağırlığı 150 kDa olduğundan iç limitan membrandan retinaya, retina altı boşluğa veretina pigment epiteline geçmesinde sorun olacağı

düşünülmüştür. Fakat yaş tipYBMD'li bir olgunun intravitreal bevacizumab kullanımına cevap vermesinden sonraintravitreal kullanımı artmıştır.

İntravitreal bevacizumabın retinal toksisitesininaraştırıldığı bir çalışmada tavşan gözlerine 2.5mg/0.1 mL bevacizumab uygulanmıştır (14,31). Yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda bevacizumabın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir (14,15). Bu çalışmalar ışığı altında eksudatif YBMD, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödemi, psödofakik kistoid makula ödemi, neovasküler glokom gibi patogenezinde VEGF'nin sorumlu olduğu hastalıkların tedavisinde intravitreal bevacizumab etkinliği araştırılmaya başlanmıştır (9).

SRVT iskeminin VEGF salgısını arttırdığı düşünülmektedir. Buna yönelik yapılan çalışmalarda intravitreal bevacizumab ile tedavi edilen SRVT olgularında anatomik ve fonksiyonel iyileşme, makula ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gösterilmiştir (14,31). RVDT görme kaybına neden olan makula ödemine vasküler geçirgenliği artıran VEGF'in neden olduğubilinmektedir. İntravitreal bevacizumab ile tedavi edilen RVDT olgularında makula ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gözlenmiştir.

Literatürde sistemik bevacizumab ile ilişkili sistemik yan etkiler olarak gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteryel tromboemboli, burun kanaması, HT, proteinüri, ağrı, diare, halsizlik, lökosit sayısında azalma şeklinde sıralanmaktadır (9,31,38). İntravenöz kullanımda bu yan etkilerden söz edilmesine rağmen, vitreus içine 1.25 mg bevacizumab enjekte edildiğinde sistemik bevacizumab düzeylerinin herhangi bir istenmeyen yan etkiye yol açmaya yetecek kadar olması olası görünmemektedir. Oküler yan etkileri konusunda yeterli bir çalışma olmasa da üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, makular iskeminin artması sözü edilen olası yan etkilerden birkaçıdır. Retina dekolmanı, katarakt gelişimi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler yan etkiler ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işlemi ile ilgili bulunmuştur (70,80).

VEGF -Trap (Aflibercept, Regeneron): Çözünebilir füzyon proteinidir (decoy reseptör), VEGF-A üzerinde, VEGFR1 ve VEGFR2'nin bağlandığı bölgeye

bağlanır. Tüm VEGF-A izoformlarını ve plasental büyüme faktörünü inhibe eder. VEGF-Trap 2002 yılında tanımlanmış plasental büyüme faktörü ile birlikte VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanan bir rekombinant füzyon proteindir. Diğer intravitreal tedavilere üstünlüğü uygulama sıklığının daha seyrek olması ve VEGF-A'nın tüm izoformları ile P1GF'ye de affinite göstermesi sayılabilir. Neovaskuler YBMD tedavisi ile ilgili Faz III çalışmalar, Aflibercept'in aylık veya iki ayda bir enjeksiyonlarla hastaların 95%'inde %95'inde görme kaybını önlediğini göstermektedir. Her 4 ya da 8 hafta da bir uygulanan Aflibercept enjeksiyonları ile görmede ortalama 6,9-10,9 arasında harf artışı elde edildiği bildirilmektedir. İlk yıl düzenli uygulanan Aflibercept enjeksiyonları sonrasında, hastaların ikinci yılda ortalama 4.2 enjeksiyon ihtiyacı olduğu belirtilmektedir. Aflibercept, hastalar için gerekli enjeksiyon sıklığını azaltmayı vaad etmekte ve diğer anti-VEGF ilaçlar ile zayıf yanıt alınan hastalar için yeni bir seçenek olarak umut vermektedir (44,91).

Eadie JA ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada SRVT'ye bağlı makular ödemi olan ve ranibizumab ve bevacizumab tedavilerine cevap vermeyen 6 hastaya Aflibercept uygulamış ve tümünde makular ödem düzelirken 4'ünde de görme artışı görülmüştür (36).Heier ve ark.'nın YBMD'de yaptıkları bir çalışmada her 8 haftada bir 2 mg Aflibercept ile her 4 haftada bir 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonlarının 2. yıl sonunda görme keskinliği ve makula kalınlığına etkilerinin benzer olduğunu gösterilmiştir (44).Pielen A ve ark.'nın yaptığı birçalışmada RVT ' ye bağlı makular ödemde yapılan intravitreal enjeksiyonlar gözden geçirilmiştir (91). 12. Ay sonunda anti-VEGF ajanların steroidlere üstünlüğü gösterilirken; uzun dönemde Aflibercept'in uzun etki süresi nedeniyle daha etkilineye göre olduğu belirtilmiştir.

VI. Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Laser ile koroid ve retinal dolaşımın arasında bağlantı sağlanması ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu işlem başarılı bulunmamış ve vitreus hemorajisi , koroidal neovasküler membran, neovaskülarizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonların görülebileceği bildirilmiştir (43).

VII. Cerrahi Tedavi

a. Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

Ven dal tıkanıklığında makula ödemi görülme sıklığının posterior hyaloid dekolmanı ile azaldığı gözlenmiştir. Saika ve ark., posterior hyaloid ayrıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava injeksiyonu uygulaması yapılan ven dal tıkanıklığı kısaltma olan 19 olgunun %53'ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve makula ödeminin azaldığını bildirmişlerdir (92). Posterior vitreus dekolmanının makula ödemini azaltmasındaki olası mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin alınması, retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması, ve kollateral damarların olgunlaşması olarak açıklanmıştır(43,93,94).

b. Arteriyovenöz Şitotomi (Sheatotomy) ile birlikte vitrektomi

Ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşması etyolojisinedayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart 3 portlu pars plana vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulması sonrası adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması uygulanmaktadır. Bu teknik ile ilgili çalışmalarda görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, makula ödeminde azalma gibi sonuçlar bulunmaktadır(59,94).

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGU SEÇİMİ

Bu çalışmaya Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma HastanesiGöz Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2016- Ocak 2018 tarihine kadar RVT (SRVT , RVDT) ile başvuran ve maküler ödem nedeniyle tekrarlayan intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna uygulanan vedirençli maküler ödemi nedeniyle intravitreal deksametazon implantı yapılan 42 hastanın 42 gözü dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri şunlardı.

1- Ek maküler ve vasküler patoloji olmaması (YBMD, diyabetik retinopati,üveit gibi)
2- Deksametazon implantından önceki 6 ay içinde katarakt veya intraoküler cerrahi geçirmemiş olmak,
3- Nonvitrektomize olmak
4- Deksametazon implantından önceki 6 ay içinde maküler, panretinal, fokal lazer fotokoagülasyon yapılmamış olması,
5- Glokom ve oküler hipertansiyonu olmaması
6- Tedavi öncesi ve sonrasındaki 1,2,3 ve 6. aylarda düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) , santral maküla kalınlığı (SMK), göziçi basıncı (GİB) verilerinin düzenli kaydedilmiş olması
7- En az 3 ay süreyle aylık ranibizumab enjeksiyonu yapılmış ve son enjeksiyondan 4 hafta sonra yapılan kontrolde OKT ile makuler ödemde değişiklik olmaması ve DEİGK'de Snellen eşeline göre 2 sıra ve daha fazla artış olmaması

ÇALIŞMA PROTOKOLU

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan detaylı anamnez alındı. İntravitreal Dekzamatezon implantı öncesi hastaların DEİGK'leri Snellen eşeliyle, GİB'leri ise pnömotik tonometreyle (Nidek NT-4000 Auto Non-Contact Tonometer) ölçüldü. Olguların biyomikroskopik muayeneleri yapılıp gonyoskopiyle ön kamara ve açı muayenesi yapıldı sonrasındaTropikamid (Tropamid® Forte %1) damla ile midriyazis sağlandı. Tüm olgulara kontakt olmayan fundus lensi (SuperField Volk Lens) ile

detaylı fundus muayenesi yapıldı . Tüm hastalara ilk muayenede ve 3. ve 6. aylarda, pupil dilatasyonunu takiben 10 % luk fluorescein ile FFA görüntülemesi (Nicon Kowa VX-10 i)uygulandı.Enjeksiyon öncesi, her enjeksiyon sorası 1. Ay , 2. Ay , 3. Ay ve 6. Ayda OKT (Topcon 3D Oct1000-Nidek Oct Rs 3000 Lite Spectral Domain OCT) ile SMK ölçümleri yapıldı.Her iki gözden OKT ile alınan görüntüler "makula haritası" programı ile analiz edildi. Bu programda yer alan Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) şablonunun santral 1 mm çaplı dairesinde tesbit edilen kalınlık SMK olarak değerlendirildi. Hastalara RVDT'ye bağlı makula ödemi ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalar intravitreal enjeksiyon uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alındı. Enjeksiyon sonrası hastalara 5 gün boyunca Tobramisin 3 % verilmiş olup; görmede azalma, ağrı veya alerjik semptomlar anlatılarak bu şikayetlerin olması halinde hemen hastaneye başvurmaları istendi. Hastalara intravitreal deksametazon implantı intravitreal enjeksiyon prosedürüne göre uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve intravitreal deksametazon implantı enjeksiyonu sonrası 1. Ay, 2.Ay , 3. Ay ve 6. Ayda rutin muayeneleri yapılarak OKT görüntülemesi yapılmıştır. Çalışmanın takip süresi 6 aydır. Snellen eşeli ile alınan DEİGK değerleri istatiksel analizler için Logarythm of Minimum Angle of Resolution (LogMAR) ölçeğine çevrildi. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonundan onay alınmıştır (Ek 1).

İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON PROSEDÜRÜ

Tüm intravitreal enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. Tüm hastalara uygulananstandart enjeksiyon tekniği şöyledir: Göz kapakları ve çevresi %10'luk povidon-iyodinemdirilmiş steril gazlı bezle silindi ve topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine)damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5'lik povidon- iyodindökülerek 3 dakika bekletildi ve ardından steril izotonik solüsyonla yıkandı.30 G iğne ile,pseudofak hastalarda limbustan 3,5 mm,fakik hastalarda limbustan 4 mm,orta vitreusa enjeksiyonuygulandı.İğne yavaş ve dikkatli bir şekilde,steril aplikator yardımıyla reflüyü önleyecek şekilde çıkartıldı.Enjeksiyondan hemen sonra retinal arter perfüzyonu değerlendirildi,

Tobramisin %3damlatıldı.Hastalar postoperatif 1. günde kontrole çağrıldı. 1 hafta boyunca kullanılacak şekilde günde 4 kez Tobramisin %3 damla reçete edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Testi, post hoc test olarak da Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Mc Nemar testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2016- Ocak 2018tarihleri arasında RVT (SRVT , RVDT) ile başvuran ve maküler ödem nedeniyle en az 3 ay süre ile aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna rağmen maküler ödemi devam eden ve iki sıra veya üzeri görme artışı olmayan ve sonuçta intravitreal deksametazon implantı yapılan 42 hastanın 42 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan 42 hastanın 7 ' sinde (% 16,7) SRVT ,35 ' inde (%83,4) de RVDT vardı .

Hastaların yaş ortalaması 59.23±11.08(37- 84) yıldır. Olguların 17'si (%40.5) kadın, 25'i (%59.5) erkektir. İntravitreal deksametazon implantı öncesi uygulanan intravitreal ranibizumab enjeksiyon sayısı 3 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalamaenjeksiyon sayısı 3.57±0.94, medyanı 3'tür .

Tüm hastalarınintravitreal deksametazon implantı sonrasında 6 aylık periyottaki takipleri incelendi. İntravitreal deksametazon implantından sonraki tedavi kararı ; OKT ile SMK ölçümlerine , DEİGK ve GİB değerlerine , tedavi öncesi veintravitreal deksametazon implantı sonrası 3. Ayda ve 6. Aydaki FFA görüntülerine göre

uygulandı.İntravitreal deksametazon implantı sonrası 1. Ayda 3 hastaya (% 7,1) , 3. Ayda 5hastaya (% 11,9) 5 disk çapından fazla iskemik alan olması nedeniyle lazer FK yapıldı. İntravitreal deksametazon implantı sonrasında 1. Ayda 1 hastaya (%2,4) timolol + brinzolamid ,2. Ayda 1 hastaya (%2,4) timolol + brinzolamid ve 3. Ayda 2 hastaya (% 4,8) timolol + brinzolamid ,2 hastaya (%4,8) timolol + dorzolamid , 1 hastaya da (% 2,4) timolol + brimonidin kombinasyonları olacak şekilde antiglokamatöz damla başlandı (Tablo 1) .

Tablo 1: Lazer tedavisi ve glokom ilacının kullanımı

		n	%
Lazer tedavisi	Var 1.Ayda	3	7,1
	Var 3.Ayda	5	11,9
	Yok	34	81
Glokom ilacı	timolol+brinzolamid 1. ay	1	2,4
	timolol+brinzolamid 2. ay	1	2,4
	timolol+brimonidin 3. ay	1	2,4
	timolol+brinzolamid 3. ay	2	4,8
	timolol+dorzolamid 3.ay	2	4,8
	Yok	35	83,3

RVT olgularının enjeksiyon sonrası DEİGK değerlerinin enjeksiyon öncesiyle karşılaştırılması Tablo 2'te, 6 aylık takipteki değişim Grafik 1 ' degörülmektedir . İntravitreal deksametazon implantı yapılmadan önce DEİGK 0,83±0,48 logMAR bulundu. 1. Ayda DEİGK 0,55 ± 0,42logMAR , 2. Ayda DEİGK 0,52 ± 0,43logMAR , 3. Ayda DEİGK 0,62 ± 0,47 logMAR ,6. Ayda DEİGK 0,75 ± 0,54 logMAR bulundu.Tedavi öncesi, ve intravitreal deksametazon implantı sonrası 1. Ay, 2. Ay, 3. Ay DEİGK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır . intravitreal deksametazon implantı sonrası 1. Ay , 2. Ay , 3. Aylardaki p değerleri sırasıyla p:0,000 , p:0,000 , p:0,000 ($p<0.05$)bulundu. Tedavi öncesine göre 6.ay görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0,112 $p>0.05$) . İntravitreal deksametazon implantı sonrası en yüksek DEİGK'ye 1.ve 2. aylarda ulaşılmış olup , üçüncü ve altıncı aylarda bu seviyenin korunduğu, fakat istatistiksel anlamlılığın 6.

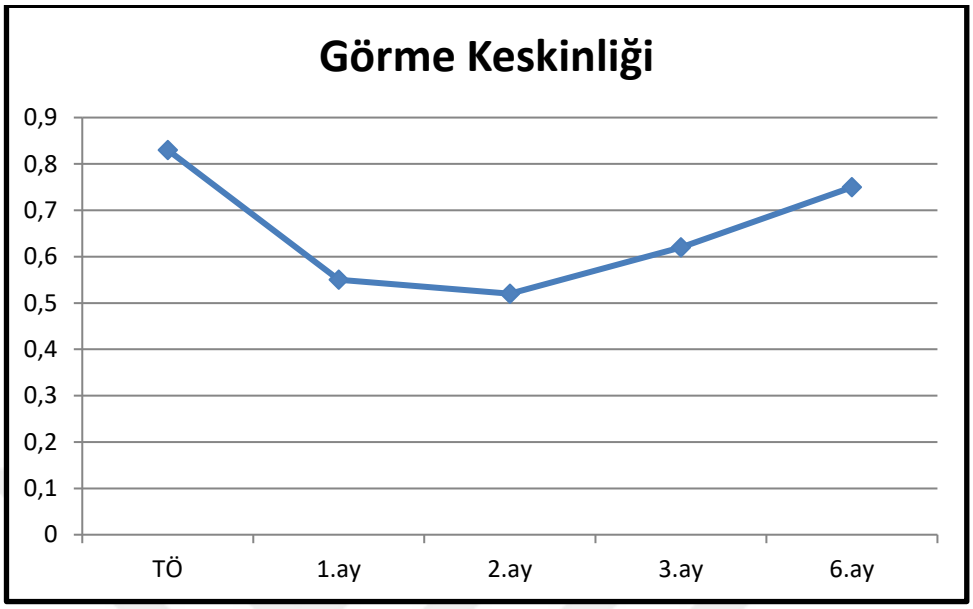
Ayda giderek azaldığı anlaşıldı.Altı aylık takipte intravitreal deksametazon implantı öncesine göre EİDGK'nin en yüksek bulunduğu, istatistiksel olarak anlamlılığın en yüksek olduğu zaman 2. ay idi . 1. Ay DEİGK göre 2. Ayda artış görülürken, 3. Ay ve 6. Aylarda azalma görülmüş ve görülen tüm bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).2. AyDEİGK göre 3. Ay ve 6. Aylarda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).3. Ay DEİGK göre 6. Ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo 2)

Tablo 2: Görme keskinliği logMAR değerlerinın değerlendirilmesi

	Görme Keskinliği	
	Ort±SS	**Medyan**
TÖ	0,83±0,48	0,8
1.ay	0,55±0,42	0,4
2.ay	0,52±0,43	0,4
3.ay	0,62±0,47	0,5
6.ay	0,75±0,54	0,6
[1]p	0,000*	
TÖ-1.ay [2]p	*0,000**	
TÖ-2.ay [2]p	*0,000**	
TÖ-3.ay [2]p	*0,000**	
TÖ-6.ay [2]p	*0,122*	
1.ay-2.ay [2]p	*0,020**	
1.ay-3.ay [2]p	*0,014**	
1.ay-6.ay[2]p	*0,000**	
2.ay-3.ay [2]p	*0,001**	
2.ay-6.ay [2]p	*0,000**	
3.ay-6.ay [2]p	*0,000**	

[1]Friedman Test *[2]Wilcoxon Sign Test* **p<0.05*

Grafik 1. RVT olgularının intravitreal dekzametazon implantı öncesi ve sonrası görme keskinliği logMAR değerlerinin değişimi



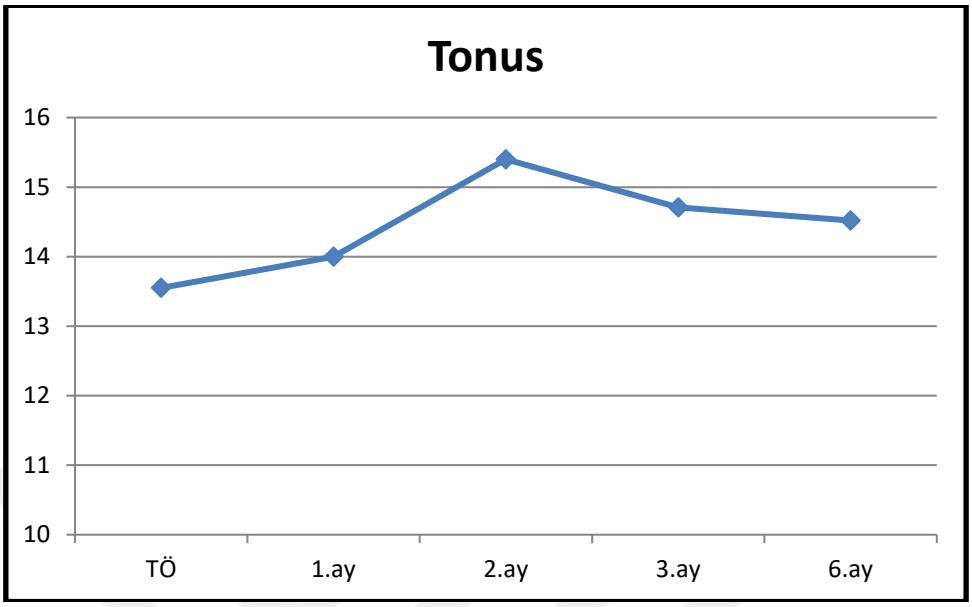
RVT olgularının intravitreal deksametazon implantı sonrası GİB değerlerinin intravitreal deksametazon implantı öncesiyle karşılaştırılması Tablo 3'te, 6 aylık takipteki değişim Grafik 2 'de görülmektedir. İntravitreal deksametazon implantı yapılmadan önceki GİB değerleri 13,55±2,34 mmHg , 1. Ayda 14,00 ± 3,12 mmHg , 2. Ayda 15,40 ± 3,61 mmHg , 3. Ayda 14,71 ± 3,19 mmHgve 6. Ayda 14,52 ± 2,16 mmHg olarak bulundu. İntravitreal deksametazon implantı öncesi ile intravitreal deksametazon implantı sonrası 2. Ay GİB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.003; $p<0.05$). Anlamlı farklılığın hangi aylarda kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında; GİB tedavi öncesine göre intravitreal deksametazon implantı sonrası 1. Ay, 3.Ayve 6. Aylarda anlamlı bir değişiklik görülmezken ($p>0.05$); 2. Ayda GİB görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). 1. Ay GİB göre 2. Ayda görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken, 3. Ay ve 6. AylardaGİB anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).2. Ay GİB göre 3. Ay ve 6. Aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).3. Ay GİB göre 6.ayda GİB istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3: Tonus değerlendirilmesi

	Tonus	
	Ort±SS	**Medyan**
TÖ	13,55±2,34	13,5
1.ay	14,00±3,12	13
2.ay	15,40±3,61	15
3.ay	14,71±3,19	15
6.ay	14,52±2,16	15
[1]p	0,041*	
TÖ-1.ay [2]p	*0,524*	
TÖ-2.ay [2]p	*0,003**	
TÖ-3.ay [2]p	*0,068*	
TÖ-6.ay [2]p	*0,053*	
1.ay-2.ay [2]p	*0,012**	
1.ay-3.ay [2]p	*0,23*	
1.ay-6.ay[2]p	*0,209*	
2.ay-3.ay [2]p	*0,231*	
2.ay-6.ay [2]p	*0,193*	
3.ay-6.ay [2]p	*0,912*	

[1]Friedman Test *[2]Wilcoxon Sign Test* **p<0.05*

Grafik 2. RVT olgularının intravitreal dekzametazon implantı öncesi ve sonrası GİB değerlerinin değişimi



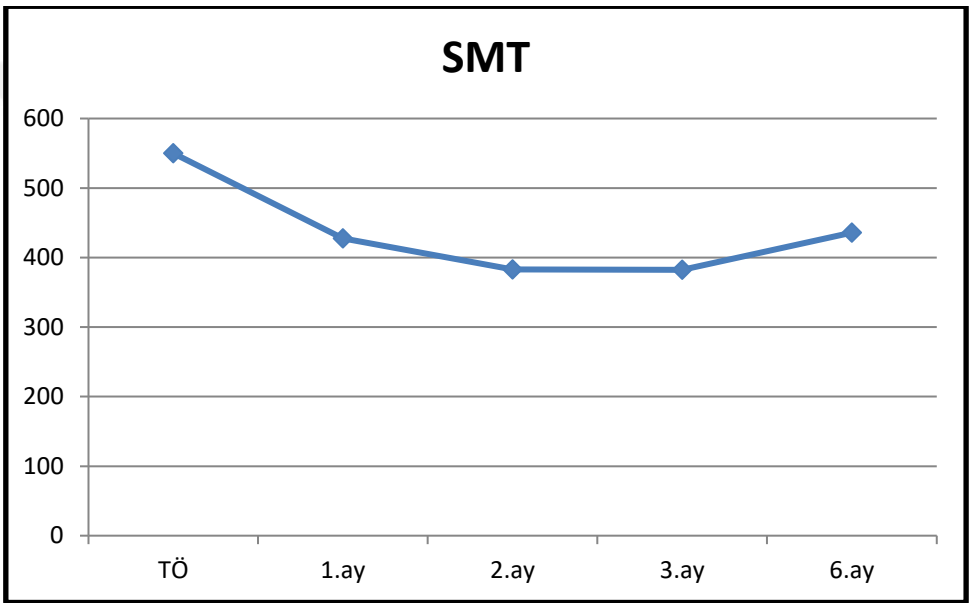
İntravitreal deksametazon implantı yapılmadan önceki ortalama SMK 550 ± 156,53µm, intravitreal deksametazon implantı sonrasında 1. Ayda 427,53 ± 165,52µm , 2. Ayda 382,8 ± 156,48 µm , 3.ayda 382,35 ± 160,37 µm , 6. Ayda 435,83 ± 176,57µm ölçüldü. Tedavi öncesi, intravitreal deksametazon implantı sonrası 1. Ay, 2. Ay, 3. Ayve 6. Ay ortalama SMK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. İntravitreal deksametazon implantı öncesi ortalama SMK ile intravitreal deksametazon implantı sonrası 1. Ay, 2. Ay, 3. Ay ve 6. Ayortalama SMK sırasıyla karşılaştırıldığında p değerleri sırasıyla p: 0,000 , p:0,000 , p:0,000 p:0,000 bulundu. 1. Ay ortalama SMK düzeyine göre 2. Ay ve 3. Aylarda görülen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.05$); 1. Aya göre 6. Ayda anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).2. Ay ortalama SMK düzeyine göre 3. Ayda anlamlı bir azalma görülmezken ($p>0.05$); 6. Aylarda görülen ortalama SMK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).3. Ay ortalama SMK düzeyine göre 6. Ayda görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Enjeksiyon sonrası azalmaya başlayan ortalama SMK, 2. ayda en düşük seviyeye ulaşmıştır (grafik 3)

Tablo 4: SMK değerlendirilmesi

	SMK	
	Ort±SS	**Medyan**
TÖ	550,0±156,53	526,5
1.ay	427,53±165,52	379,5
2.ay	382,8±156,48	317,5
3.ay	382,35±160,37	316
6.ay	435,83±176,57	380
[1]p	0,000*	
TÖ-1.ay [2]p	*0,000**	
TÖ-2.ay [2]p	*0,000**	
TÖ-3.ay [2]p	*0,000**	
TÖ-6.ay [2]p	*0,000**	
1.ay-2.ay [2]p	*0,000**	
1.ay-3.ay [2]p	*0,000**	
1.ay-6.ay[2]p	*0,742*	
2.ay-3.ay [2]p	*0,175*	
2.ay-6.ay [2]p	*0,000**	
3.ay-6.ay [2]p	*0,000**	

[1]Friedman Test *[2]Wilcoxon Sign Test* **p<0.05*

Grafik 3. RVT olgularının intravitreal dekzametazon implantı öncesi ve sonrası ortalama SMK değerlerinin değişimi



Tablo 5: Biomikroskopi değerlendirilmesi

Biomikroskopi		**N**	**NK**	**NS**	**PF**
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
TÖ		10 (%23,8)	4 (%9,5)	13 (%31)	15 (%35,7)
1.ay		10 (%23,8)	3 (%7,1)	12 (%28,6)	17 (%40,5)
2.ay		10 (%23,8)	3 (%7,1)	12 (%28,6)	17 (%40,5)
3.ay		10 (%23,8)	4 (%9,5)	10 (%23,8)	18 (%42,9)
6.ay		10 (%23,8)	4 (%9,5)	10 (%23,8)	18 (%42,9)
TÖ-1.ay p	*0,368*				
TÖ-2.ay p	*0,368*				
TÖ-3.ay p	*0,172*				
TÖ-6.ay p	*0,172*				
1.ay-2.ay p	*1*				
1.ay-3.ay p	*0,223*				
1.ay-6.ay p	*0,223*				
2.ay-3.ay p	*0,223*				
2.ay-6.ay p	*0,223*				
3.ay-6.ay p	*1*				

Mc Nemar Test

İntravitreal deksametazon implantısonrasında 1. Ayda tedavi öncesinde de nükleer kataraktı olan 1 hasta ve nükleer sklerozu olan 1 hastada katarakt operasyonu yapılmıştır .İntravitreal deksametazon implantı sonrasında 3. Ayda tedavi öncesi nükleer sklerozu olan 1 hastada katarakt gelişmesi nedeniyle opere edilmiştir. İntravitreal deksametazon implantı öncesi nükleer sklerozu olan 1 hastada nükleer katarakt gelişmiştir (tablo 5) .

TARTIŞMA

Retinal ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra ikinci en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Daha çok orta ve ileri yaşlarda görülür. Prevalansı % 0,7-% 1,6 'dır. SRVT ve RVDT olmak üzere ikiye ayrılır. RVDT, SRVT'ye göre 2-3 kat daha fazla görülür.

Üst temporal damarlarda tıkanma daha sıktır. RVT'de görme keskinliğinde azalmanın en önemli nedeni makula ödemidir. RVT olan hastaların % 28-40'ında makuler ödeme rastlanılmıştır. Diğer görme kaybı nedenleri kapillerlerde perfüzyon kaybı, makuler epiretinal membran, retinal hemoraji, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi veya neovaskuler glokom nedeniyle olabilir. RVDT'deki makula ödemi ve hemorajiler 6-12 ay içerisinde kaybolabilmektedir . Tedavinin amacı ödemin süresini azaltarak fotoreseptör hasarının en aza indirilmesidir .

Retina hastalıklarında, makula ödemi ve vasküler geçirgenliğin artmasında rol oynayan en önemli anjiyogenik faktörün VEGF olduğu gösterilmiştir.Yaşa bağlı makula dejenerasansı , SRVT,RVDT, proliferatif diyabetik retinopati ,diyabetik makula ödemi, psödofakik kistoid makula ödemi gibi vaskülergeçirgenliğin arttığı ve oküler neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıkların tedavisi için VEGF'nin farmakolojik inhibisyonu gündeme gelmiştir. RVDT olgularında intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası makula ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış elde edilmiştir. Başarılı sonuçların elde edilmesi sonrası RVDT'ye bağlı makula ödemininde de güncel tedavi yöntemi olarak intravitreal anti-VEGF enjeksiyonunun etkinliği araştırılmaya başlanmıştır .

BRAVO ve CRUİSE çalışmaları görme keskinliğinin artması ve makuler ödemin düzelmesinde ranibizumabın etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir (12). RVT ' ye sekonder makuler ödemin patogenezinde bugünkü bilgilerle inflamasyonun primer rol oynadığı ve iskemi ya da inflamatuvar cevabe sekonder olarak VEGF artışı olabileceği gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda RVT sekonder makuler ödem gelişimde sitokinlerin ve inflamatuar mediyatörlerin VEGF dan daha etkili olduğu ve özellikle prostaglandinlerin ve angiotensin 2 nin önemli rol oynadığını göstermişlerdir.(38)

RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde güncel olarak kullanılan yöntemler; grid laser FK, intravitreal steroid (triamsinolon veya uzun süreli implantlar), intravitreal anti-VEGF ajanlardır.

Deksametazon güçlü antiinflamatuar etkisi olan RVT dahil vasküler retinopatilere bağlı maküler ödemin tedavisinde kullanılmaktadır. GENEVA çalışması RVT 'ye sekonder makuler ödemin tedavisinde deksametazonun antiinflamatuar etkisini göstermiştir (40).

RVT 'ye sekonder makuler ödemin tedavisinde intravitreal steroid tedavisi seçilirken GİB yüksekliği ve katarakt gelişme riski göz önünde bulundurulmaktadır. GENEVA çalışmasında başlangıçta GİB yüksekliği nedeniyle çalışmaya katılan hastaların % 6 ' sı medikal antiglokomatöz tedavi alırken 6 ay sonunda antiglokomatöz tedavi uygulanan hasta oranı %24 ' e yükselmiştir. Hastaların çoğunda medikal tedavi ile GİB yüksekliği kontrol edilmiştir (40). Bizim çalışmamızda intravitreal dekzametazon implantı sonrasında1. Ayda 1 hastada (%1,2) 2. Ayda 1 hastada (%1.2), 3. Ayda 5 hastada (%6) antiglokomatöz tedavi başlanmıştır . Bu sebeple çalışma planlanırken glokom ve oküler hipertansiyonu olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Anti- VEGF ilk tercih tedavi olmasın rağmen ortalama SMK da azalma ve DEİGK artış sağlanması için uzun dönemde çok sayıda tekrarlanan enjeksiyona ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden hastanın tedaviye uyumu tedaviyi devam ettirmesi çok önemlidir. Anti- VEGF tedavinin başarısız olduğu düşünüldüğünde, yukarıda da anlatıldığı gibi kompleks faktörlerin etkisinden dolayı, bu durumda intravitreal deksametazon implantı tercih edilebilir(14).

Bizim çalışmamızda RVT'ye sekonder intravitreal ranibizumab tedavisine dirençli makuler ödemin tedavisinde intravitreal deksametazon implantının etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bizim çalışmamız ranibizumaba dirençli makuler ödemin tedavisinde intravitreal deksametazon implantın ilk 2. Ve 3. ayda maküler ödemde anlamlı azalma sağladığını göstermiştir. Tedavi öncesi ortalama SMK 550±156,53 µm iken tedavi sonrasında 2. Ayda ortalama SMK 382,8±156,48µm3. Ayda SMK 382,35±160,37µm olup ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p : 0,000). Literatürde anti-VEGF tedaviye dirençli makuler ödemin

intravitreal deksametazon ile tedavi edildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmalarda retrospektif olup çalışma sonuçları karşılaştırılabilmektedir(14,16).

Bir çalışmada 27 göz RVT ye sekonder , 26 gözde diyabetik retinopatiye sekonder anti-VEGF tedaviye dirençli makuler ödemi olan 53 göz ile yapılmıştır. Subgrup analizlerinde DEİGK SRVT(13 hasta)ve RVDT(14 hasta)intravitreal deksametazon sonrasında 1. Ve 3. Ayda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. DEİGK 'nin enjeksiyon sonrası 6. Ayda başlangıç seviyesine gerilediği gösterilmiştir. SMK 'da ise RVDT ' de 1. Ve 3 .ayda , SRVT 'de ise 1.,3.ve 6. Aylarda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olmuştur.(14)

Başka bir çalışma da uzun süreli makula ödemi olan 17 RVDT, 11 SRVT'Lİ hastayı kapsamaktadır(16). Takiplerde DEİGK artış ve ortalama SMK seviyelrinde anlamlı düzeyde azalma olduğu raporlanmıştır. Fakat uzun süreli takiplerde tekrarlayan intravitreal deksametazon implantı enjeksiyonuna ihtiyaç duyulduğugörülmüş ve sonraki implantın bir önceki deksametazon implantından sonraki 4. Ayda yapılmasını önerilmiştir (16) .

Bizim çalışmamızın en önemli avantajı az sayıda hasta olmasına rağmen yukarıdaki iki çalışmada da olduğu gibi biz ana kriter olarak anti –VEGF tedaviye dirençli maküler ödemi olan hastaları çalışmaya dahil ettik. Çalışmaya dahil edilen hastalarda DEİGK' de artış olmaması ve son anti - VEGF enjeksiyonundan sonra ortalama SMK da azalma olmamıştır. Yukarıdaki 2 çalışmada 3 yükleme dozu yapıldıktan sonra en az 3 anti- VEGF enjeksiyonu yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir

Alshahrani ve arkadaşlarıen az 6 ay süreyle aylık ranibizumab, bevacizumab ve aflibercептin enjeksiyonuna rağmen makuler ödemin devam etmesi durumunda maküler ödemin tedaviye dirençli olduğunu kabul etmişlerdir.(17) . Sheu ve arkadaşları ise 3 ve daha fazla intravitreal anti-VGEF enjeksiyonu ve makuler lazer FK yapılmasına rağmen maküler ödemin devam etmesi durumunu tedaviye dirençli maküler ödem olarak tanımlamışlardır(16).

Güncel olarak intravitreal deksametazon implantı sonrasında standardize edilmiş yeniden değerlendirme ve yeniden tedavi tedavi etme kriteri mevcut değildir. Bazı araştırmacılar ilk enjeksiyondan sonraki 3. Ayda RVT sekonder maküler ödemi olan hastaların yeniden tedavi edilmesini önermektedir (18) . Bizim çalışmamız

sonucunda ve yukarıda bahsedilen klinik deneyimlerden dolayı RVT sekonder anti-VEGF tedaviye dirençli makuler ödem nedeniyle deksametazon implant enjeksiyonu yapılan hastalar enjeksiyon sonrasında 3. Ayda yeniden tedavi açısından değerlendirilmelidir. Daha önceki deksametazon implant sonrasında GİB artışı olmayan hastalarda tekrarlayan enjeksiyonlarda da bu riskin ortaya çıkmadığı görülmüştür (10, 19, 20).

Ranibizumaba dirençli RVT sekonder makula ödemi olan hastalarda ranibizumabtan aflibercepte switch yapılan çalışmalar cok sınırlı sayıdadır(21, 22). Aflibercept ya da deksametazonla beraber aflibercept kombinasyonu ranibizumaba dirençli RVT sekonder makula ödemi olan hastalarda GİB da artış riski , katarakt gelişim açısından ve genç hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Anti- VEGF ile deksametazon kombinasyonunun deksametazonun monoterapisinden daha etkili olduğu raporlanmıştır (23).

RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile iyi fonksiyonel ve görsel sonuçlar elde edilmiştir. Ancak GİB artışı, katarakt gelişmesi ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar gözlenmiştir.

SCORE çalışmasında RVT olan hastalara laser fotokoagulasyon veya steroid enjeksiyonu yapılmıştır (12). Birinci yıl sonunda 1mg TA yapılan grubun 26 %'sında 15 harf artışı olurken , 4mg TA grubunda 27 %'sinde 15 harf artışı olmuştur, laser grubunda bu oran 29 % şeklindedir .

Querques Gve ark.' nın yaptığı başka bir çalışmada ise 19 retinal ven oklüzyonlu hasta değerlendirilmiş ve intravitreal deksametazon implantasyonu uygulanmıştır(28). İlk ay sonunda görme keskinliği 0.50 ± 0.34 LogMAR'dan 0.38 ± 0.34 LogMAR'a yükselmiş; makular kalınlık 377.21 µ azalmıştır. Çalışmalarda deksametazon implantasyonunun etki süresinin 6 ay sürdüğü bildirilmesine rağmen 12 hastada 6 ay içinde tekrar tedavi gereksinimi olmuştur.

Parravano ve ark. (59) yaptığı çalışmada intravitreal deksametazon implant yapılan tüm RVT olguları bir arada değerlendirilmiş ve %68 olguda nüks makula ödemi saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada olguların %56'sının 4. ayda, %12'sinin ise 5. ayda nüksettiği görülmüştür. Yine RVT olgularının bir arada değerlendirildiği Capone ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada, makula ödemi nüks zamanı ortalama 5,6 ay (median 4,9 ay), Querques ve ark. (11) yaptığı çalışmada

ise ortalama 4,7±1,1 ay olarak bildirilmiştir. RVDT olgularının ayrı değerlendirildiği Mayer ve ark. (52) çalışmasında ise makula ödemi nüks zamanı 3,5±0,63 ay bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, RVDT olgularının %60'ında nüks makula ödemi görüldü ve bunların çoğu 4. ayda idi. Makula ödemi nüks zamanı ortalama 6,1±2,5 ay olup, median değeri5,5 ay olarak bulundu

Retrospektif tasarlanması, olguların tamamının eşit sürede takip edilmemiş olması ve olgu sayısının az olması bu çalışmanın sınırlılıklarıdır. Bunun yanında hala mükemmel bir tedavisi olmayan bir hastalıkta, yeni sayılabilecek bir ilacın etki ve güvenilirliğinin araştırılmış olması çalışmanın en güçlü yanını teşkil etmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmayla; intravitreal deksametazon implantın RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde DEİGK'de artış ve SMK'da azalma sağladığı ve bu kazancın devam edebilmesi için tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulduğu görüldü. Medikal tedaviyle kontrol edilebilen GİB yüksekliği ve az sayıda katarakt gelişen hasta olduğundan erken dönemde güvenli bir ilaç olduğu düşünüldü. Tekrarlayan enjeksiyonlarla, enjeksiyonlar arası sürenin azalıp azalmayacağı ve gerek GİB artışı, gerekse katarakt gelişiminin değişip değişmeyeceğinin ortaya konması için uzun dönem sonuçlara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Sağlık Bilimleri Ünversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği retina biriminde yapılan bu çalışmamızda RVT'ye sekonder intravitreal ranibizumab tedavisine dirençli maküler ödemi olan hastalarda intravitreal deksametazon implantın etkin ve güvenilir olduğu sonucuna ulaştık. Ayrıca;

I. İntravitreal deksametazon implantın etkisinin 1. günden itibaren başladığı ve en yüksek etkinliğe enjeksiyon sonrası 2. Ve 3. ayda ulaştığı tespit edildi ,

II. İntravitreal deksametazon implanta bağlı geçici ve medikal tedaviyle kontrol altına alınabilen GİB yüksekliği olabileceği görüldü,

III. İntravitreal deksametazon implanta bağlı klinik olarak anlamlı katarakt gelişmediği tespit edildi,

IV. .İntravitreal deksametazon implantla elde edilen görme keskinliği ve SMK'nın korunması için tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç olduğu görüldü,

V. Çalışmamızda intravitreal deksametazon implantı enjeksiyona karşı önemli bir yan etkiye rastlanılmamıştır

KAYNAKLAR

1. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol 2008;126(4):513-8.

2. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. Curr Eye Res 2008;33(2):111-31.

3. Bressler NM, Schachat AP. Management of macular edema from retinal vein occlusions: You can never have too many choices. Ophthalmology 2010;117(6):1061-3.

4. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. Arch Ophthalmol 2009;127(9):1115-28.

5. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010;117(6):1102-12 e1.

6. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010;117(6):1134-46 e3.

7. Duvall B, Kershner R. Ophthalmic Medications and Pharmacology. United States of America: SLACK incorporated; 2006:53-62.

8. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. Arch Ophthalmol 2009;127(9):1101-14. 50

9. Bezatis A, Spital G, Hohn F, Maier M, Clemens CR, Wachtlin J et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up the SOLO study. Acta Ophthalmol 2013;91(5):e340-7.

10. Capone A, Jr., Singer MA, Dodwell DG, Dreyer RF, Oh KT, Roth DB et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). Retina 2014;34(2):342-51.

11. Querques L, Querques G, Lattanzio R, Gigante SR, Del Turco C, Corradetti G et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) for retinal vein occlusion. Ophthalmologica 2013;229(1):21-5.

12-Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V (2010) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berifsverbandes der

Augena¨rzte Deutschlands zur Therapie des Makulao¨dems beim retinalen Venenverschluss. Der Ophthalmologe 107:583–595

13- Rosman M1, Zheng Y, Lamoureux E, Saw SM, Aung T, Tay WT, Wang JJ, Mitchell P, Tai ES, Wong TY..Review of key findings from the Singapore Malay Eye Study (SiMES-1).

14- Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, Rubio RG (2013) Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. Ophthalmology 120:1057– 1063

15- Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edemadue to central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol Scand 2006; 84:555-55616

16 - Sheu SJ, Wu TT, Horng YH (2015) Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant for treatment of refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion in Taiwan. J Ocul Pharmacol Ther 31:461–467

17- Alshahrani ST, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, DiazLlopis M, Arevalo JF, KKESH International Collaborative Retina Study Group (2016) Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of refractory macular edema in retinal vascular diseases: results of the KKESH International Collaborative Retina Study Group. Retina 36:131–136

18- Coscas G, Augustin A, Bandello F et al (2014) Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol 24:1–9

19- Singer MA, Capone A Jr, Dugel PU, SHASTA Study Group et al (2015) Two or more dexamethasone intravitreal implants as monotherapy or in combination therapy for macular edema in retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study. BMC Ophthalmol 15:33

20- Reid GA, Sahota DS, Sarhan M (2015) Observed complications from the dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular edema in retinal vein occlusion over 3 treatment rounds. Retina 35:1647–1655

21- Lehmann-Clarke L, Dirani A, Mantel I, Ambresin A (2015) The effect of switching ranibizumab to aflibercept in refractory cases of macular edema secondary to ischemic central vein occlusion. Klin Monbl Augenheilkd 232:552– 555

22- Eadie JA, Ip MS, Kulkarni AD (2014) Response to aflibercept as secondary therapy in patients with persistent retinal edema due to central retinal vein occlusion initially treated with bevacizumab or ranibizumab. Retina 34:2439–2443

23- Yau J WY, Lee P, Wong TY, et al. Retinal vein occlusion: anapproach to diagnosis, systemic risk factors andManagement. Intern Med J 2008; 38(12):904'10.

24- Sharma A, Baruch D, Kuppermann M, et al. Use of Intravitreal triamcinolone in the treatment of macular edema related to retinal vein occlusion. Open Ophthalmol J 2008;7(2):68'72

25- Margolis R, Singh R P, Kaiser P K. Branch retinal vein Occlusion: Clinical findings, natural history, and ManagementComprophthalmol Update 2006; 7(6):265

26- Byun YJ, Roh M_, Lee SC, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab therapy for macular edema Associatedwith branch retinal vein occlusion. Graefes Arch

27-Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion.Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 244: 309-15

28-Querques L1, Querques G, Lattanzio R, Gigante SR, Del Turco C, Corradetti G, Cascavilla ML, Bandello F. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion.Ophthalmologica. 2013;229(1):21-5. doi: 10.1159/000342160. Epub 2012 Sep 19.

29- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for Diabetic macular edema: early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number Arch Ophthalmol 1985;103:1796–806.

30-Esrick E, Subramanian ML, Heir JS, et al. Multiple treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2005; 139: 653- 657

31- Browning DJ1, Fraser CM. Retinal vein occlusions in patients taking warfarin Retina 2008; 32:1233–9

32-Battaglia M, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999; 237: 1024-1027.

33- Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of macularedema secondary to branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmolgy

34-Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. Am J Ophthalmol 1994; 118: 421-429.

35- Boyer D, Heier J, Brown DM, et al. Vascular endothelial Growth factor trap-eye for macular edema secondary to Central retinal vein occlusion: six-month results of the Phase 3 COPERNICUS study. Ophthalmology 2012;119: 1024–1032

36- Eadie ja1, ıp ms,kulkarni adresponse to aflıbercept as secondary therapy ın patıents wıth persıstent retınal edema due to central retinal vein occlusion initially treated wıth bevacizumab or ranibizumab.

37- Lily P. H. Yang, Kate mckeageIntravitreal Aflibercept (Eylea®): A Review of Its Use in Patients with Macular Oedema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion

38- Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M et al (2009) Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. PLoS One 4(12):e815839- Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the beaver dam eye study. 2008;126(4):513-518

40- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM, OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due toretinal vein occlusion. 2010;117(6):1134,1146.e3

40-Joshi L, Tomkins-Netzer O, Menezo V, et al. Dexamethasone implants and neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol 2012;91: e239–40

41- Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. 2011;118 (8):1594-1602

42- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab 2007;114(12):2179-2182

43-Santiago PY, Paques M, Massin P, et al. Local intra-arterial fibrinolysis for central retinal vein occlusion. InvestOphthalmo Vis Sci 1996,37

44- Heier JS1, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R,Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups.Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration.

45- Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach: Expert Consult, 7th edition By Jack J. Kanski, MD, MS, FRCS,

46 - The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1997;115:486–491.

47- Central Vein Occlusion Study Group. Central vein occlusion study of photocoagulation. manual of operations. Online JClin Trials 1993;Doc No 92

48- Kriechbaum K, Prager F, Geitzenauer W, et al. Association of Retinal sensitivity and morphology during anti angiogenictreatment of retinal vein occlusion over one year. Ophthalmology 2009; 116(2): 2415'21.

49- Hayreh SS. Venous occlusive disease: management 25 years ago. Retina 2006;26

50- Hyreh SS, Zimmermann BM, Beri M, et al. Intraocular pressure abnormalitiesassociated with central and hemicentral retinal vein occlusion. Ophthalmology 2004;111:133e41

51-. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S et al. (2011) Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study.Intravitreal Therapy in Retinal Vein Occlusion PLOS ONE | www.plosone.org 20 October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e78538 Ophthalmology 118: 1594–1602. Doi:10.1016/j.ophtha.2011.02.022. Pubmed: 21684606

52- Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P (2006) Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 124: 726–732. Doi:10.1001/archopht. 124.5.726. Pubmed: 16682596.

53- Jager R, Aıello LP, Patel SC, et al. Rısk of intravitreous injection: A comprehensive review. Retina 2004; 24(5):676'98.

54- Youn OH, Seo JH, Kyoun JA. Early versus late intravitreal Triamsinolone acetonide enjection for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Korean Journal of Ophthalmology 2007; 21(1):18'20.

55- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004;25:581e611.

56-Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular agerelated Macular degeneration. Retina 2006;26:859e70.

57-Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002;240:782–3.

58- Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2003;136:419–25

59- Charbonnel J, Glacet-Bernard A, Korobelnik J, et al. Management of branch retinal vein occlusion with vitrectomy and arteriovenous adventitial sheathotomy, the possible role of surgical posterior vitreous detachment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004;242:223–8

60- Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al. Effect of isovolaemic haemo-dilution on visual outcomein branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 1998; 82: 162-167..

61- Deramo VA, Cox TA, Syed AB, et al. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol 2003;121:1297–302.

62- Evaluation of Grid Pattern Photocoagulation for Macular Edema in Central Vein Occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. Ophthalmology 1995;102:1425–33

63- Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth Factor and interleukin-6. Am J Ophthalmol 2005;140:256

64- Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal Vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244:309–15.

65- Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein Occlusion. Eye (Lond) 2008;22:42–8.

66- Kwong TQ, Mohamed M. Anti vascular endothelial growth factor therapies in Ophthalmology: current use, controversies and the future. Br J Clin Pharmacol 2014; Doi: 10.1111/bcp.12371

67-Alfaro DV III, Jablon EP, Kerrison JB, et al. Ranibizumab for the treatment of branch retinal vein occlusion-associated cystoid macular edema [abstract]. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:2699

68- Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, et al. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. Ophthalmology 2008;115:e47–54.

69- Wykrota H, Trzciakowski K, Gierek-Lapinska A. Ranibizumab treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion [abstract]. 8th EURETINA Congress, 22– 25 May 2008.

70- Campochiaro PA, Johnson MW, Arevalo JF, et al. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. Ophthalmology 2013;120:795–802

71- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab For macular edema following central retinal vein occlusion:Six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010;117(6):1124–1133e1.

72- Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP et al. (2012) Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis 15: 171–185. Doi:10.1007/S10456-011-9249-6. Pubmed: 22302382

73- Anon. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol 1997;115:486e91.

74-. Anon. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. TheBranch Vein Occlusion Study Group. Am J Ophthalmol 1984;98:271e82.

75-. John A Ford, Andrew Elders, statistician,Deepson Shyangdan, The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review

76-. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinalvein occlusion. Am J Ophthalmol 2009;147:298e306.

77-. Suarez-Figueroa M, Contreras I, Noval S. [Side-effects of triamcinolone in young Patients]. Arch Soc Esp Oftalmol 2006;81:405e7.

78-. Ramchandran RS, Fekrat S, Stinnett SS, et al. Fluocinolone acetonide sustained Drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. Am J Ophthalmol 2008;146:285e91.

79-Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with persistent Macular edema. Arch Ophthalmol 2007;125:309e1

80-Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF. Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2007;144:864e71.

81-Hayreh SS, Opremcak EM. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. Retina 2002;22:374–7.

82- Sakamoto A, Tsujikawa A, Ota M, et al. Evaluation of potential visual acuity in eyes with macular oedema secondary to retinal vein occlusion. Clin Experiment Ophthalmol 2009;37:208e16.

83-Chang-Lin JE1, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, Welty D.Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant.Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jan 5;52(1):80-6. doi: 10.1167/iovs.10-5285.

84-Wu L, Arevalo JF, Roca JA, et al. Comparison of two doses of intravitreal Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to branch retinal Vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. Retina 2008;28:212e19.

85-Mcıntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review. Ophthalmology 2010;117:1113–23. E15.

86- Dinah C, Nenova K, Pushpoth S, El-Ghrably I, Varma D, Talks SJ.Intravitreal dexamethasone for central retinal vein occlusion with low visual acuity: a retrospective study.Br J Ophthalmol. 2013 Jun;97(6):796-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-303008. Epub 2013 Mar 26.

87-Lavnish Joshi,1,2 Satish Yaganti,1 Maria Gemenetzi,1 Sue Lightman,1,2 Dan Lindfield,1 Vasilis Liolios,1 Victor Menezo,1,3 Emily Shao,1 Simon R J Taylor1,Dexamethasone implants in retinal vein occlusion:12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed

88- Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. Arch Ophthalmol 2004;122:1801–7

89- Labriola LT1, Sadda SR. Rapid resolution of macular edema associated with central retinal vein occlusion using ranibizumab after failure with multiple bevacizumab injections.Semin Ophthalmol. 2011 Nov;26(6):387-91

90-Onder HI1, Kilic AC, Kaya M, Bulur S, Onder E, Tunc M. Relation between platelet indices and branch retinal vein occlusion in hypertensive patients.Indian J Ophthalmol. 2013 Apr;61(4):160-2. doi: 10.4103/0301-4738.111063

91- Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, Callizo J, Junker B, et al. (2013) Efficacy and Safety of Intravitreal Therapy in Macular Edema Due to Branch and Central Retinal Vein Occlusion: a Systematic Review. PLoS ONE 8(10): e78538. doi:10.1371/journal.pone.0078538

92- Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, et al. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239: 729-732.

93- Yamamoto S, Saito W, Yagi F, et al. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheath-otomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion.Am J Ophthalmol 2004; 138: 907-914

94- Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, et al. The effect of arteriovenous sheathotomy oncystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2003;87: 1329-1332

95- Iturralde D1, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Cooney M, Fine HF. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study.

96- Beer PM1, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khan S. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients.Retina. 2006 Oct;26(8):871-6

97- Taiichi Hikichi, Makoto Higuchi, Takuro Matsushita, Shoko Kosaka, Reiko Matsushita, Kimitaka Takami, Hideo Ohtsuka, Hirokuni Kitamei, Shoko Shioya Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion Bjo

98- Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV 2nd, Ysasaga JE Treat-and-extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusionOphthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2014 May-Jun;45(3):212-6

99- Niederhauser N1, Valmaggia C. Bevacizumab and Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions].Klin Monbl Augenheilkd. 2013 Apr;230(4):

100- Michael A Singer,1 Steven R Cohen,2 Sylvia L Groth,3 Salman Porbandarwall Comparing bevacizumab and ranibizumab for initial reduction of central macular thickness in patients with retinal vein occlusions clinical Ophthalmology 2013, 7:1325-1332

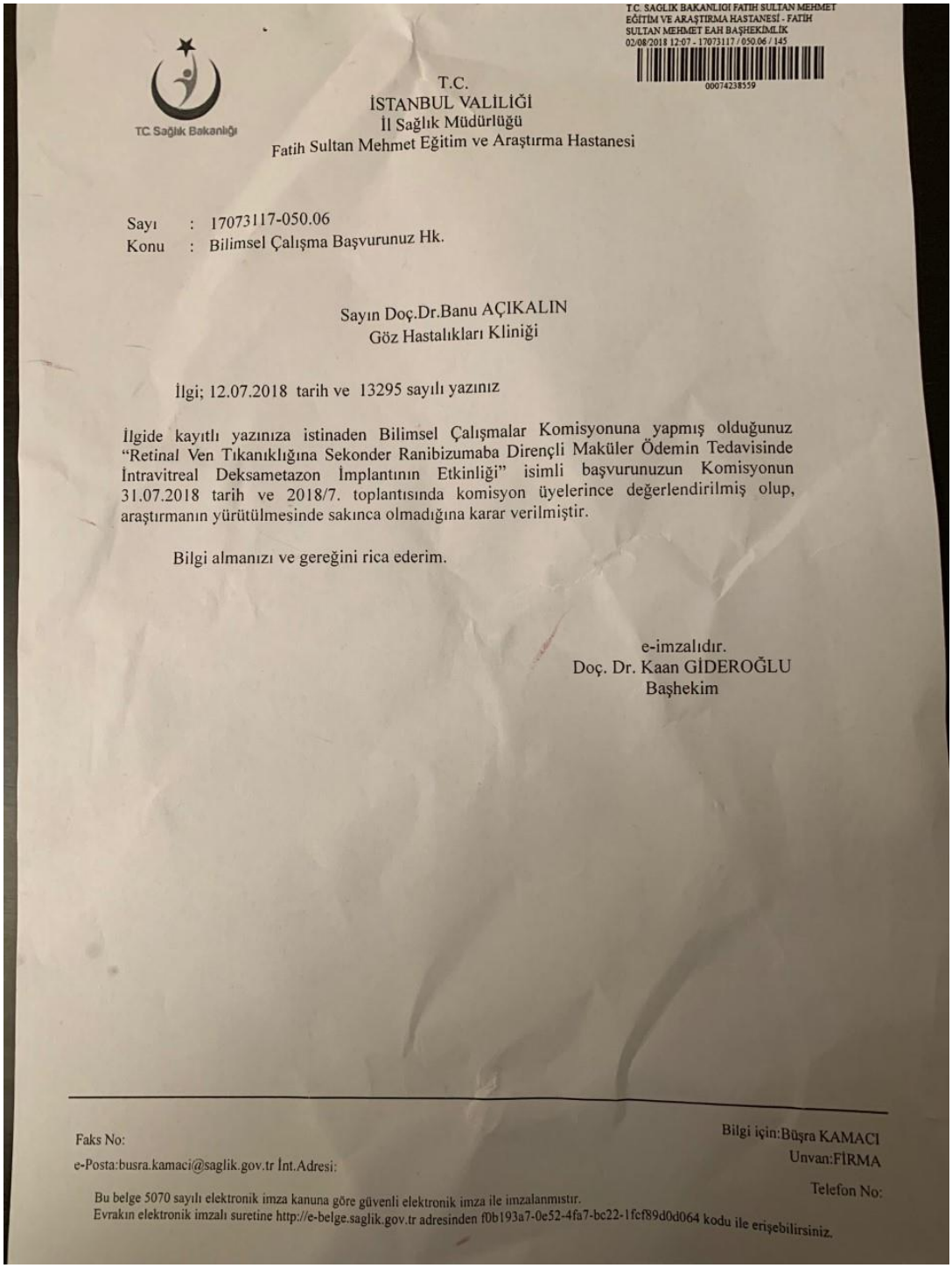
ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ayşe Çeviker
Doğum Tarihi: 22 Nisan 1988
Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Yüksek Lisans	Tıp Fakültesi	Bülent Ecevit Üniveristesi	2006-2012
Tıpta Uzmanlık	Kulak Burun Boğaz	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2013-2015
Tıpta Uzmanlık	Göz Hastalıkları	S.B. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2015-Halen

Yabancı Dil: İngilizce (ÜDS 2012 İlkbahar Dönemi: 90)
Katıldığım ulusal bilimsel toplantılar
36. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi
Türk Oftalmoloji Derneği 49. Ulusal Kongresi
Türk Oftalmoloji Derneği 50. Ulusal Kongresi
Türk Oftalmoloji Derneği 51. Ulusal Kongresi
Türk Oftalmoloji Derneği 39. Bahar Sempozyumu
Türk Oftalmoloji Derneği 40. Bahar Sempozyumu
Türk Oftalmoloji Derneği 41. Bahar Sempozyumu
Türk Oftalmoloji Derneği 42. Bahar Sempozyumu
38. Türk Oftalmoloji Derneği Nisan Kursu
39. Türk Oftalmoloji Derneği Nisan Kursu
Sertifikalar
Fasial Estetik ve Botulinum Toksin Uygulaması (05.11.2014 – 09.11.2014)
Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Acıbadem Üniversitesi (09.01.2017-20.01. 2017)

EKLER



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - FATİH SULTAN MEHMET EAH BAŞHEKİMLİK
02/08/2018 12:07 - 17073117 / 050.06 / 145
00074238559

T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 17073117-050.06
Konu : Bilimsel Çalışma Başvurunuz Hk.

Sayın Doç.Dr.Banu AÇIKALIN
Göz Hastalıkları Kliniği

İlgi; 12.07.2018 tarih ve 13295 sayılı yazınız

İlgide kayıtlı yazınıza istinaden Bilimsel Çalışmalar Komisyonuna yapmış olduğunuz "Retinal Ven Tıkanıklığına Sekonder Ranibizumaba Dirençli Maküler Ödemin Tedavisinde İntravitreal Deksametazon İmplantının Etkinliği" isimli başvurunuzun Komisyonun 31.07.2018 tarih ve 2018/7. toplantısında komisyon üyelerince değerlendirilmiş olup, araştırmanın yürütülmesinde sakınca olmadığına karar verilmiştir.

Bilgi almanızı ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.
Doç. Dr. Kaan GİDEROĞLU
Başhekim

Faks No:
e-Posta:busra.kamaci@saglik.gov.tr İnt.Adresi:
Bilgi için:Büşra KAMACI
Unvan:FİRMA
Telefon No:

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakın elektronik imzalı suretine http://e-belge.saglik.gov.tr adresinden f0b193a7-0e52-4fa7-bc22-1fcf89d0d064 kodu ile erişebilirsiniz.