

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# **İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT UYGULAMA SONUÇLARIMIZ**

**DANIŞMAN  
Doç.Dr.Nurgül ÖRNEK**

## **UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hatice Ayhan GÜLER  
KIRIKKALE – 2017**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince gerek klinik pratik gerekse teorik olarak yetişmemde büyük emeği olan, bana her türlü çalışma imkanı hazırlayan ve tezimin hazırlanmasında hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, yanında çalışmaktan gurur duyduğum, sayın hocam Doç.Dr.Nurgül ÖRNEK'e derin minnet ve saygılarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan sayın anabilim dalı başkanımız Doç.Dr.Zafer ONARAN ve sayın hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim sırasında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve klinik personeline teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda desteklerini her zaman yanımda hissettiğim canım aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Hatice Ayhan GÜLER

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA</b>
1. GİRİŞ	4-11
2. GENEL BİLGİLER	12-64
2.1. RETİNA ANATOMİSİ	12-18
2.1A. NOROSENSORİYAL RETİNA	
2.1B. KAN-RETİNA BARIYERİ	
2.1C. RETİNA TABAKALARI	
2.2. MAKULA ÖDEMİ	18-21
2.3. RETİNAL VASKÜLER TIKANIKLIK	21-43
2.3A. SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI	
2.3B. RETİNAL VEN DAL TIKANIKLIĞI	
2.3C. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞININ PATOGENEZİ	
2.3D. RETİNA VEN TIKANIKLIĞINDA PREDİSPOZAN FAKTÖRLER	
2.3E. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA KLİNİK BULGULAR VE TEŞHİS	
2.3F. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ	
2.4. DİABETİK RETİNOPATİ	43-61
2.4A. DİABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİ	
2.4B. DİABETİK RETİNOPATİ EVRELEMESİ	
2.4C. DİABETİK MAKULA ÖDEMİ	
2.4D. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ VE DİABETİK RETİNOPATİ	
2.4E. DİABETİK MAKÜLER ÖDEM TEDAVİSİ	
2.5. İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT	61-64
3. MATERYAL-METOD	65-68
4. BULGULAR	69-94
5. TARTIŞMA	95-116
6. KAYNAKLAR	117-130

# 1-GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) ve retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) olmak üzere iki ayrı tipte görülmektedir (1). RVDT, SRVT'ye göre yaklaşık üç-altı kat daha sık görülür ve sıklıkla daha iyi görme düzeyleriyle seyreder (2,3).

The Blue Mountains Eye çalışmasında retina vasküler tıkanıklığının 10 yıllık kümülatif insidansı % 1,6 saptanmıştır (4). The Beaver Dam Eye çalışmasında ise 15 yıllık kümülatif insidansı santral retina ven tıkanıklığı için %0,5 ve retina ven dal tıkanıklığı için %1,8 bulunmuştur (2).

Ven tıkanıklığı patogenezi incelendiğinde multifaktöryel olduğu izlenmektedir. Retinal arter ve ven, kesişme noktasında ortak bir adventisyal kılıfa sahiptirler. Komşu venin sklerotik arter tarafından basıya uğradığı bildirilmiştir. Venöz lümen arteriovenöz kesişme noktasında daralır. Arterin basısına uğrayan venin endotel ve intima tabakasında değişiklikler gelişir. Aterosklerotik arter tarafından üretilen endotelin-1 komşu venin vazokonstrüksiyonuna neden olur. Enflamasyonun da RVT da etkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle IL-6 (interleukin-6), IL-8, monosit kemoatraktan protein, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) vitreusta yüksek saptanmıştır. IL-6 ve VEGF retinal vasküler tıkanıklıkta makula ödemi ve iskemi gelişiminde de etkili bulunmuştur. Ven tıkanıklığında yaş en önemli prognostik faktördür. Olguların %50'si 65 yaş üstüdür. Ayrıca hastanın hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabeti olması risk faktörüdür. Yüksek göz içi basıncı olması, oral kontraseptif ilaç kullanımı ve sigara içilmesi de ven tıkanıklığı için risk faktörlerindedir. 50 yaş altında ven tıkanıklığı patogenezinde daha nadir nedenler önemli yer tutmaktadır. Bunlar 1) Myeloproliferatif

hastalıklar ( Polistemi, Anormal plazma proteinleri) 2) Kazanılmış hiperkoagulabilite durumları (Hiperhomosistinemi, Lupus antikoagulanı ve antifodfolipit antikorları, disfibrinojemi) 3) Kalıtsal hiperkoagulabilite durumları (Aktive protein C rezistansı, Protein C, S eksikliği, protombin gen mutasyonu, faktor 12 eksikliği) 4) Tıkayıcı periflebitlerle ilişkili inflamatuvar hastalıklar (Behçet hastalığı, Sarkoidoz, Wegener, Goodpasture) 5) Diğer sebepler (Kronik böbrek yetmezliği, Sekonder HT nedenleri, Orbita hastalıkları, Dehidrasyon). (5,6,7)

Ven tıkanıklığına bağlı olarak gelişen ve tedavi uygulanabilen komplikasyonlar başta makula ödemi ve iskemi olmak üzere vitreus hemorajısı, epiretinal membran, neovaskülarizasyon (NV), traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom (NVG)'dur.

Makula ödemi, değişik hastalıklarda görülen iskemi, metabolik değişim, enflamasyon, hidrostatik ve mekanik güçler, farmakotoksik etkiler ve bunların kombinasyonları ile oluşan bir tablodur. RVDT'da görme kaybının en önemli nedenlerinden biri makula ödemidir. RVDT'na bağlı makula ödemi, Starling yasasına göre iç kan retina bariyerinin bozulması ile damardan dokuya sıvı sızıntısı sonucu gelişmektedir (8). Vasküler tıkanma sonucu meydana gelen iskemi, retinadan VEGF ve interlökin-6 (IL-6) salınmasına ve bu sitokinlerin etkisiyle kan retina bariyerinde bozulma meydana gelmektedir. VEGF üretimi başta olmak üzere iskemiye bağlı inflamatuvar mediatör üretimi başlamaktadır. Vasküler disfonksiyon ve sıvı birikiminden önce bu mediatörlerin iskemiye bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bunlar arasında IL-6 gibi damar permeabilitesini indirekt etkileyen proinflamatuvar sitokinlerin de etkisi olduğu bilinmektedir. Böylece hücrel hipoksi ile inflamatuvar mediatörler üretimi arasında etkili bir kısır döngü oluşmakta, bu kısır döngüden damar endoteli etkilenecek sıvı sızıntısı giderek artmaktadır. Burada

salınan yüksek VEGF'lerin etkisi ile kapiller endotelinin sıkı bağlantı komplekslerinde gevşeme de önemli bir pay sahibi olabilmektedir (9).

RVDT üç tipe ayrılır. 1) Major retinal ven dal tıkanıklığı disk üzerinde veya diske yakın alandaki tıkanıklıkta olur. 2) Makuler dal tıkanıklığı 3) Periferel retinal ven dal tıkanıklığında makula dolaşımı etkilenmez..Semptomlar ve görme keskinliği makulanın etkilenip etkilenmediğine göre değişir. Makulanın tutulduğu durumlarda ani görme azalması ve metamorfopsi veya rölatif görme alanı defektleri gözlenir. Periferde tıkanık olan hastalar asemptomatik olabilir.Etkilenen venöz segmentte dilatasyon ve kıvrımlanma artışı, nokta-leke hemorajiler,retinal ödem ve atılmış pamuk manzarası izlenebilir.6. ayda %50 göz 6/12 veya daha iyi görme düzeyine ulaşır.İki önemli komplikasyonu kronik makuler ödem ve neovaskularizasyondur. İskemik retinal alan 5 disk çapından büyükse %60 oranında retinal neovaskularizasyon izlenir.Akut bulgular 6-12 içinde genellikle düzelir.Geç dönemde tıkanıklığın periferinde eksudalar, venöz boncuklanma ve skleroz, kolleteral oluşumu ve değişken rezidüel hemoraji olabilir.

SRVT'nın iskemik ve iskemik olmayan iki tipi mevcuttur. İskemik yada nonperfüze tipte tüm kadrarlarda yaygın retinal hemorajiler ve yumuşak eksudalar, optik disk ödemi bulunmaktadır. Retinal venlerde belirgin dolgunluk ve kıvrım artışı görülür. Nonperfüze tipte görme keskinliği düşüktür. Genellikle görme keskinliği 20/200 den azdır. İskemik tipte komplikasyonlar daha sık görülür. Persistan makula ödemi ve anterior segment neovaskularizasyonu (%40-70) daha sık görülmektedir.Bunun yanında iskemik tip için belirleyici özelliklerden birisi de relatif aferent pupil defektidir . Santral retinal ven okluzyon çalışmasına göre(CVOS) 10 disk çapı üzerindeki kapiller nonperfüzyon alanlarının bulunması nonperfüze tip için belirleyici olarak kabul edilir . Ancak yaygın hemorajiler bulunan olgularda bu ayrımı yapmak mümkün

olmayabilir. Perfüze tip daha sık görülür. Olguların yaklaşık %75'i perfüze tiptir. Bu tipte retinal hemorajiler daha azdır, venler geniş ve kıvrımlıdır, optik disk hiperemiktir . Bazı olgularda sadece optik disk hiperemisi ve venöz genişleme bulunabilir. Başlangıçta perfüze olarak değerlendirilen olguların üçte biri 3 yılda iskemik forma geçer. (10,11).

Birçok çalışmada RVDT'na bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA)'in etkin olduğu bildirilmiştir (12). Grid lazer tedavisine yanıt vermeyen olgularda İVTA 'nın erken dönemde maküla ödemini azalttığı ve görme keskinliğinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (13). Kortikosteroidler antiinflamatuvar etki göstermektedir. Hücre membranında, prostaglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araşidonik asit yolunu inhibe ederler. Ayrıca lökosit migrasyonunu inhibe ederek TNF-alfa ve VEGF üretimini de azaltmaktadırlar . Damar geçirgenliğini azaltma, fibrin depolanmasını ve lökosit akımını engelleme, enflamatuvar hücre göçünü baskılama ve antianjiyogenik özellikleri nedeniyle makula ödemini azaltmada etkilidir.

Kortikosteroidler subtenon, peribulber, intravitreal enjeksiyon veya implant şeklinde uygulanabilir. Ancak peribulber enjeksiyonla görme keskinliği artışı ve makulada incelleme oranı intravitreal enjeksiyona oranla daha azdır. Günümüzde RVDT tedavisinde kortikosteroidler intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Bununla ilgili çok sayıda farklı protokollerden oluşan çalışma mevcuttur.(14,15).

Intravitreal triamsinolon tedavisinde tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir. Ayrıca göz içi basıncı artışı ve katarakt başta olmak üzere steril veya enfeksiyöz endoftalmi, vitreus hemorajisi (VH), retina dekolmanı gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. İntravitreal triamsinolonun etki ve güvenilirliğini araştıran The Standart Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) çalışmasında 12 ay takip edilen olgularda 4 mg triamsinolon uygulanan gözlerde grid lazer veya 1 mg ilaç

uygulananlara oranla katarakt ve GİB artış oranı daha fazla bulunurken, görme keskinliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır.(16)

Çok merkezli randomize çalışmada deksametazon implantlar kullanılmıştır.

Uygulamanın makula ödemi tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. İmplantların GİB artışı, ağrı, hiperemi, katarakt, baş ağrısı ,endofthalmi, retina dekolmanı gibi yan etkileri saptanmıştır. Sonuçta yeni çalışmaların yararlı olabileceği vurgulanmıştır.(17)

RVT olan hastalarda vitreusta vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin arttığı bilinmektedir (18). Buna yönelik olarak intravitreal anti-VEGF kullanılmaya başlanmıştır. Rosenfeld ve ark'nın yayınladığı makaleden sonra RVT'e bağlı makula ödeminde intravitreal bevacizumab (İVB) endikasyon dışı olarak kullanılmaya başlanmıştır (19). Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF)'ler neovaskularizasyon ve makula ödemi gelişiminde mediatör olup, iskemi ve ödemin şiddetiyle orantılı olarak göz içi sıvı düzeyleri yüksektir. İntravitreal uygulanan anti VEGF'ler bevacizumab, ranibizumab, aflibersept ve pegaptanibtir. Ranibizumab ile yapılan Lucentis Branch Retinal Vein Occlusion Trials (BRAVO) faz 3 çalışmada altı aylık takip sonucunda ilacın yararlı olduğu bildirilmiştir.(20)

İntravitreal t-PA uygulanan gözlerde görme keskinliğinde artma, makula ödeminde azalma saptanmıştır. RVDT'lı olan olgularda pars plana vitrektomi (PPV) tek başına veya diğer yöntemlerle kombine uygulanmıştır.(21,22)

SRVT tedavisinde lazer fotokoagülasyon, medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri kullanılır. Lazer Fotokoagülasyon: Central Vein Occlusion Study (CVOS)'da iskemik tipte panretinal lazer uygulandığında ön segment neovaskülerizasyonunun % 90 gerilediği bildirilmiş. CVOS'da SRVT'na bağlı makula ödeminde grid lazerin etkisiz olduğu görülmüştür.. Antiagregan Tedavi, İzovolemik Hemodilüsyon Tedavisi, Fibrinolitik Tedavi denenmiş ancak etkili tedavi yöntemleri olarak bulunmamıştır.



İntravitreal triamsinolon uygulama sebebi ve sonuçları RVDT ile benzerdir (23).

İntravitreal deksametazon implant ile erken dönemde görme keskinliğinde artış saptanmıştır. Bu tedavi yönteminde 6. Ayda görme keskinliği azalan veya makula ödemi olan olgulara ikinci kez implant konduğu belirtilmiştir. RVDT'da olduğu gibi bu grupta da yan etkiler bildirilmiştir.

SRVT de ranıbizumab, bevacizumab, aflibersept ve pegaptanıb kullanılan anti-VEGF lerdir. İntravitreal doku plazminojen aktivatörü denenen tedavi yöntemlerindedir. PPV, ILM soyulması, koryoretinal venöz anastomoz, venöz dışı akımın yeniden sağlanması için fibrinolitik tedavi gibi değişik yöntemler de uygulanmıştır.

Diyabet gelişmiş ülkelerde en sık körlük sebebidir. Diyabetik retinopati (DR)'li hastalarda görme keskinliğinin azalmasının temel nedenlerinden biri diyabetik makula ödemi (DMO)dir. ABD de her yıl 5000 kişi diabet nedeniyle, körlük derecesinde görmesini kaybetmektedir.(24)

Sağlıklı bireylerde her bir endotel hücrelerine bir perisit hücreleri düşerken, diyabetik hastalarda perisitlerin sayısında azalma mevcuttur. Perisit sayısındaki bu azalışın plazma elemanlarının retinaya sızmasına yol açacak şekilde kan-retina bariyerinin bozulmasında sorumlu olduğu düşünülmektedir . Makula ödemi dışı pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakada sıvı birikmesi ve müller hücrelerinin şişmesi ile oluşmaya başlar. Makula ödeminin oluşumundan değişik mekanizmalar sorumludur.

İnflamatuvar ve anjiojenik mekanizmalardaki değişim, damar yapısındaki değişim, iskemik sebepler ve vitreomakular yüzey sorunları buna sebep olabilmektedir. Birçok hastalıkta kan-retina bariyerindeki hücreler arası bağlantılarda yıkım sonucu, enflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile maküler ödem meydana gelir (25).

Diyabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler, artmış oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, poliol yolu ,nonenzimatik glikolizasyon ve artmış nitrik oksit

olarak özetlenebilir . Protein kinaz C aktivasyonu, kollajen ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin ve endotelin gibi vazoaktif mediatörlerin artması gibi bir dizi hücrel değişikliklerle ve vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) indüklenmesi ile sonuçlanmaktadır. Hücrel düzeydeki tüm bu değişikliklerin sonucunda kan akımında değişiklikler ve bazal membran kalınlaşması olmaktadır.

(26) . VEGF hücreler arası sıkı bağlantı yapılarında değişiklikler oluşturan bir sitokindir . Bu etkisi ile vasküler geçirgenlik artışına neden olur. Diabetik makula ödemi (DMÖ) patogenezinde önemli nokta vasküler geçirgenliğin artmasıdır ayrıca vitreus ve arka hyaloid membranının da önemi vardır

VEGF'in DMÖ'de önemli rol oynadığı ispatlanmıştır. Hipoksi sonucu VEGF'in arttığı gösterilmiştir (27,28). Diyabetik retinopatide de artan VEGF sonucunda retinanın vasküler geçirgenliği artar ve kan-retina bariyeri yıkılır ve retina ödemi oluşur (29).

Peribulbar veya subtenon steroid enjeksiyonu LASER tedavisi ile beraber ya da tek başına DMÖ'de kullanılabilen bir yöntemdir(30). İntravitreal kortikosteroid kullanımı maküler ödemi olan özellikle psödo fak hastaların tedavisinde artan bir seçenek haline gelmiştir (31,32). Kortikosteroidler hücre membranından araşidonik asit salınımını bloke ederler ayrıca lökosit migrasyonunu, TNF- $\alpha$  ve VEGF gibi proinflamatuvar mediatörlerin serbestleşmesini inhibe ederler (33).

Farklı amaçlar için kullanılması planlanan ve sayıları giderek artan yavaş salınımlı intravitreal steroid implantları mevcuttur. Bunların başında, Retisert (B&L): Fluocinolone Acetonid, I-vation (SurModics): Triamcinolon Acetonid, Verisome (Icon Bioscience): Triamcinolone Acetonid, Iluvien (Alimera Science): Fluocinolone Acetonid ve Novadur (Allergan) :Deksametazon (Ozurdex) gelmektedir .

İntravitreal deksametazon implant (OzurdexR Allergan) deksametazon ve polilaktik asit ile glikolik asidin biyoçözünür kopolimeridir. Deksametazon implant intravitreal

enjeksiyon sonrası aylar içerisinde glikolik ve laktik aside ve sonunda karbondioksit ile suya dönüşür (34). Dekametazon implant, intravitreal enjeksiyon sonrası başta VEGF olmak üzere birçok mediyatörün vitreusta seviyelerini düşürmekte ve vasküler geçirgenliği azaltmaktadır. RVT'ye bağlı gelişen maküler ödemin tedavisinde 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri FDA'dan onay alınıp kullanılmaya başlanmıştır. Bu implantın yan etki profili steroid ihtiva etmesi nedeniyle önem arz etmektedir. Daha önce İVTA ile yapılan çalışmalarda görülen enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası takiplerdeki göz içi basınç artışı ve katarakt gelişimi intravitreal dexametazon implant uygulamalarına göre daha yüksek oranlarda bildirilmiştir.(35,36) . GENEVA çalışmasında hastaların %16'sından azında 25 mmHg'nin üzerinde bir göz içi basıncıyla karşılaşmış ve bu durum medikal tedavi ile rahatlıkla düzeltilmiştir. Üveiti veya Irvine-Gass sendromuna ikincil makula ödemi olan hastalarda görme artışı elde edilmiş floresein sızıntısında ise belirgin bir iyileşme olduğu görülmüştür (37). Bu çalışmamızda, intravitreal deksametazon implant uygulamasının makula ödeminde etkisi ve deksametazon implant enjeksiyonun altı aylık süreçteki yan etkileri araştırıldı. Etkinliği için görme keskinliği ölçümleri ve tam oftalmolojik muayeneleri ve fovea kalınlık ölçümleri yapıldı .İntravitreal deksametazon implantının göz içi basıncına , ön kamara açısına , katarakt gelişimine , ön-arka aks uzunluğuna ve korneal endotel sayısına etkisi araştırıldı.

# 2-GENEL BİLGİLER

## 2.1-RETİNA ANATOMİSİ

Retina gözün arka kısmını çevreleyen, arkada optik sinir başına,önde ora serrataya sıkıca yapışmış ince zarsı bir yapıdır.Retina nöroektodermden gelişir.Retina kalınlığı optik disk kenarında 0,56 mm, ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm'dir. En ince alanı fovea merkezi olup 0,25 mm'dir. Retina arkaya doğru optik sinir, öne doğru iris ve korpus siliarenin pigment epiteli ile devam eder. Dışta bruch membranı ile içte vitreusla temas eder.

### 2.1A-NÖROSENSORYAL RETİNA

Makulanın histolojik olarak tanımlanan sınırları 5-6 mm çapındadır. Makula iki veya daha fazla gangliyon hücre tabakasından oluşan ve temporal damar yayları arasında dikey olarak yerleşmiş bölgedir. Özellikle zeoksanin ve lutein başta olmak üzere oksijenlenmiş karotenoidler merkezi makula içinde birikir ve sarı rengi verir. Bu karotenoidlerin antioksidan yetenekleri vardır. Makula'nın merkezi 1.5 mm lık kısmına fovea denir. Fovea optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır.Fotoreseptör içeriği ile renk görme ve yüksek görme keskinliği sağlanmasına yönelik özellik kazanmıştır.Foveanın içinde retinal damarların bulunmadığı damarsız bölgeye foveal avasküler zon (faz) denilmektedir.Fovea içinde foveola olarak bilinen 0,35 mm çaplı kon hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu ve retinanın en ince olduğu küçük bir çukur bulunur. Foveola içinde umbo olarak bilinen küçük bir çukurlaşma vardır. Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğinde parafoveal alan olarak adlandırılan gangliyon hücre, iç nükleer ve dış pleksiform tabakalarının en kalın olduğu bir alan bulunur. Bu alanın çevresinde perifovea alanı olarak adlandırılan yaklaşık 1,5 mm çaplı bir halka bulunur.

## MAKULANIN YAPISI

Makula dışındaki retina birkaç genel alana bölünebilir. Ekvator çevresindeki retina ekvatoryal retina, bu alanın önündeki retina periferal retina olarak adlandırılır. Perifer retinanın en uç kısmındaki retina ve pars plana arasındaki alan ise ora serrata'dır. Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, siliyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Retina dokusunun pars planaya doğru uzantıları dentat prosesler olarak adlandırılır.

Retinadaki topografik yerleşimlere göre fotoreseptörlerin yoğunluğu ve dağılımında farklılıklar bulunmaktadır. Merkezi foveada rod hücreleri yoktur, sadece konlar ve bunları destekleyen müller hücreleri bulunur. Merkezden uzaklaştıkça kon fotoreseptörlerinin sayısı azalır. Fiksasyon noktasından itibaren 20 derecelik alanda rod hücreleri en yoğun olarak bulunur. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Rod ve kon hücrelerindeki ışığa duyarlı moleküller A vitamininden elde edilirler. Opsin olarak bilinen bir apoproteine bağlıdır. Rod hücrelerinde sonuçta oluşan molekül rodopsin, kon hücrelerinde ise fotopsin olarak adlandırılır. Kon hücreleri seçici olarak kırmızı, yeşil ve mavi ışıklara duyarlılık sağlayan 3 farklı fotopsin içerir ve bu moleküller fotoreseptörlerin dış kısımlarında bulunurlar.

Gözün arteriyel beslenmesi oftalmik arter tarafından olur. Oftalmik arterden çıkan santral retinal arter, retinanın iç 2/3 ündeki tabakaları besler. Santral retinal arter göze girer ve kan sağlayacak şekilde 4 dala ayrılır. Retina santral arteri, papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Bazen silyoretinal dolaşımdan köken alan bir silyoretinal arter optik sinir ve makula arasındaki iç retinanın bir kısmının kanlanmasını sağlar. Fluorescein anjiyografisinde, retina arterlerinden önce koroid ile beraber boyanır. Silyoretinal arter, olguların ancak %6-20'sinde bulunur.

Retina arteriyolleri ile venüleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları geçirgen değildir. Doku düzeyinde retina kanlanması iki tabakalı kapiller damarlar ile sağlanır, yüzeysel olan damarlar gangliyon hücreleri ve sinir lifi tabakasını, daha derin olanlar da iç nükleer tabakayı destekler. Derin kapillerler, yüzeysel kapillerlere dikine gelen kapillerlerle bağlıdır. İç nükleer tabakanın dış kısmından RPE ne kadar uzanan dış retinanın metabolik ihtiyaçları ,koroid arterlerinin kapiller sistemi olan koryokapillaris tarafından karşılanır.Retina damarlarının desteği ile koroidden difüzyon arasındaki sınır ,topografik yerleşim ve var olan ışık miktarına göre değişir.Karanlıkta retina dış segmentlerinin oksijen oranı sıfıra yaklaşır .Fundusta kullanılan oksijenin %5 retina damar yapısından , geri kalanının ise koroidden sağlandığı düşünülür. Ora serratada venler, arterlere göre daha periferik kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederek ve papillada toplanarak santral retina venini oluştururlar. Santral retinal ven, oftalmik vene ,sonra da kavernoöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

## **2.1B-KAN-RETİNA BARIYERİ**

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

**2. İç Kan-Retina Bariyeri:** Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar.

## **2.1C-RETİNA TABAKALARI**

### **1-BRUCH ZARI**

Bruch membranı yaklaşık 7 µ kalınlıktadır. Koriokapillaris retina pigment epitelinden ayırır. RPE 'nin taban kısmı , beş tabakadan oluşan Bruch zarına yapışmıştır.En içten başlayarak katlar şu şekildedir.1)RPE nin bazal zarı,2)İç gevşek kollajen bölge, 3)Esnek liflerin oluşturduğu orta tabaka, 4)Dış gevşek kollajen bölge 5)Koriokapillaris endotelinin bazal zarı. Yaşam boyunca, yağlar ve oksidatif yıkım ürünleri Bruch zarı içinde birikir..

### **2-RETİNA PİGMENT EPİTELİ**

RPE , Bruch zarı ile retina arasında bulunur. Altıgen şekilli alçak küboidal hücrelerden oluşur. RPE'nin rol oynadığı metabolik olaylar şunlardır.1) Subretinal mesafeden sıvı transportunda rolü vardır. Kan-retina bariyerini oluşturur, sıvıyı aktif olarak dışarı pompalar.2) Apikal çıkıntılarda melanin granülleri bulunur böylece dış segmentler pigmentle örtülür.3) Oksijen difüzyonunda rol oynar.4 )Fotoreseptör dış segmentlerin fagositozunda rol oynar.5) Fotoreseptörler için A vitamini depolanmasında görevlidir. Bu tabaka optik disk sınırından ora serrataya kadar uzanır ve silyer cisim epiteli ile devam eder. Her bir RPE hücresinin villöz çıkıntıları fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarını sarar. Tipik retina pigment epitel hücresinde her biri biyolojik ışık absorbe edici olarak tasarlanmış melanozom bulunur.

### **3-FOTORESEPTÖRLER**

Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Basiller karanlıkta, koniler aydınlıkta işlev yaparlar.Koniler ışıkta renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin

görmeden sorumludur. Foveada hiç basil bulunmazken koniler en yüksek konsantrasyonda bulunur. Basiller,ince uzun hücrelerdir,sayısı yaklaşık 110-125 milyon, konilerin sayısı ise 6,3-6,6 milyon arasındadır. İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler horizontal ve bipolar hücrelerle olduğu kadar diğer basiller ve konilerle de sinaps yaparlar. Basil hücreleri foveoladan 0,5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar. 5-6 mm uzaklık, en yoğun oldukları bölgedir. Konilerin sayısında merkezden perife doğru hızlı bir düşüş gözlenir. Basiller konilerden daha dar ve uzun yapıdadırlar. Periferik retinada basillerin çapı 25 mikrondur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Basiller tek bir fotona bile cevap veren yüksek hassasiyete sahip nokturnal reseptörlerdir. Bir basilde ortalama 6.000-10.000 disk bulunur. Basil iki horizontal hücre dentriti ile bir ya da daha çok bipolar hücre dentriti ile sinaps yapmaya uyumludur. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır .

#### **4-DIŞ LİMİTAN MEMBRAN**

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle müller hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur.

#### **5- DIŞ NÜKLEER TABAKA**

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu tabakadır.

#### **6- DIŞ PLEKSİFORM TABAKA**

Fotoreseptörlerin sinaptik gövdeleri ile horizontal ve bipolar hücrelerin birleştiği yerdir.

Normal retinada kalınlığı 2 µm olmasına karşılık, fovea çukurluğunun kenarında kalınlığı 50 µm'yi bulur. Bipolar hücreler mesajı vertikal olarak iç pleksiform tabakaya aktarırlar. Horizontal hücreler horizontal olarak hücreler arası bağlantıyı sağlarlar. İç



pleksiform tabakadan dış pleksiform tabakaya inhibitör mesajlar taşıyan nöronlar vardır.

### **7- İÇ NÜKLEER TABAKA**

Bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nukleuslarını içerir.

### **8- İÇ PLEKSİFORM TABAKA**

Bu tabakada bipolar hücreler ile amakrin ve ganglion hücreler arasındaki bağlantılar bulunur.

### **9-GANGLİYON HÜCRE KATI**

Gangliyon hücreleri retinanın büyük bir kısmında tek bir katman oluştururlar ancak optik sinire yaklaştığında bu katmanların sayısı artar. Gangliyon hücreleri multipolardır, dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerin aksonları ile ilişki içerisindedir. W, X, Y hücreleri olarak adlandırılan gangliyon hücre çeşitleri vardır.

### **10-SİNİR LİFİ TABAKASI**

Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1.2 milyon dolayındaki gangliyon hücreleri aksonları, sinir lifleri katını oluşturur.

### **11- İÇ LİMİTAN MEMBRAN.**

Retina ile vitreus arasındadır. Retinanın en iç katıdır. Müller hücrelerinin ayakları çıkıntıları ve bazal laminaya yapışması ile oluşur. Vitreus yüzeyinde iç limitan membran pürüzsüz iken retinal tarafta dalgalanmalar gösterir. Gerçek membrandır.

### **RETİNA KAN DOLAŞIMI**

Santral retinal arter, lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı %50 oranında azalır, orta adale katı incelir ve iç elastik lamel kaybolur. Böylece üst ve alt papiller dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen tüm dallanmalar artık arterioldür. Retina kapillerleri birçok arteriyoler bağlantı içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, sinir lifleri katında

yüzeyel kapiller ağı oluşturur. İç nükleer katta derin kapiller ağı oluştururlar. Arteriyel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağı etkilerken, venöz anomaliler derin kapiller ağı tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri terminal bağlarla birbirine bağlı olup kan-retina bariyerini oluştururlar. Perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır .

Retina venleri arterlerin dağılımını izler ve az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Arterlerin çaprazladığı bölgelerde aynı adventisyayı paylaşırlar. Santral retinal ven arterin girdiği yerden optik siniri terk eder ve optik sinir etrafındaki meningeal kılıfları geçtiği için, kafa içi basınç artışlarına hassastır ve papilödem oluşumunda önemlidir. (38,39,40)

## **2.2-MAKULA ÖDEMI**

Ekstrasellüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. İç ya da dış kan retina bariyerinin bozulması durumunda, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstrasellüler hacim artar.

Yapılan çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı gösterilmiştir. Bu sıvı, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklinde olabilir. Kronik dönemde daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat maküla deliğine sebep olabilir. Çalışmalar, kan-retina bariyerinin bozulması sonucu artan ekstrasellüler sıvı hacminin, kistoid maküla ödeme neden olduğu görüşünü desteklemiştir. Kan-retina bariyerlerinin bozulmasına yol açarak maküla ödemi gelişmesinde metabolik, iskemik, toksik, hidrostatik, enflamatuvar, mekanik ve herediter faktörler rol oynamaktadır. Maküla ödeminin oluşumundan enflamatuvar ve anjiojenik mekanizmalardaki değişim, damar yapısındaki değişim, iskemik sebepler, vitreomakular yüzey sorunları sorumludur. Maküla ödemi dış pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakada sıvı birikmesi ve Müller hücrelerinin şişmesi ile

oluşmaya başlar. Birçok hastalıkta kan-retina bariyerindeki hücreler arası bağlantılarda yıkım sonucu, enflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile maküler ödem meydana gelir (41, 42,43).

DMÖ insidansı DRP'nin ağırlığına göre % 3 ile % 71 arasında değişmektedir .

Diyabetik maküler ödemin on yılda olan toplam insidansı "Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışma Grubu'na göre Tip 1 DM'lilerde % 20'dir. Bu oran insülin kullanan Tip 2 DM'liler de ise % 25'tir. Yirmi yıllık diyabet tanısı olan Tip 1 ve 2 DM hastalarında DMÖ prevalansı ise %28' dir . DMÖ mikroanevrizmalar ve lokalize kapiller yapılardan kaynaklanan eksudatif sızıntılar nedeniyle fokal maküler ödemin geliştiği fokal DMÖ; ve dış kan-retina engelini bozulması, yani retina pigment epitelin işlev bozukluğunun da tabloya eşlik ettiği ve beraberinde OCT' de retina dış tabakasında reflektivitede azalma ve/veya subfoveal alanda sıvı birikiminin görüldüğü diffüz DMÖ olarak ikiye ayrılmaktadır Diabetik maküler ödem gelişmesinde etki eden patofizyolojik olaylar sırasıyla; perisit kaybı, mikroanevrizma oluşumu, bazal membran kalınlaşması , kapiller yatakta kapanma,kan-retina bariyer yıkımı ve vasküler permeabilite artışıdır .Retina kapillerleri endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri iç kan-retina bariyerini oluşturur. Perisitler damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotelial hücreye bir adet perisit hücre denk gelmektedir. Diabetik hastalarda perisit hücrelerinde dejenerasyon gelişir ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur ve sonuçta buralardan mikroanevrizmalar gelişir .Kapiller duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşması olur ve damar lümeni eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır . Erken safhadaki DMO'de iç kan-retina bariyerindeki bozulma, dış kan-retina bariyerindeki bozulmadan daha baskın şekilde ortaya çıkmaktadır. Dış kan retina bariyeri kronik

DMO'de hasar gormektedir. Endotel hucreleri arasındaki sıkı bağlantılar (tight junctions) içeren proteinler deneysel olarak oluşturulmuş erken diyabetiklerde azalmıştır. Bu durum artmış damar gecirgenliğine katkı sağlayabilir. Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden mukopolisakkarid ve lipoproteinler damar dışına çıkar .Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu oluşur. Fakat endotel sitopazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transporttaki artış da damar dışına geçişte etkili olabilir . Ödem başlangıçta dış plexiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç plexiform ve sinir lifli tabakasına geçer. Diyabetik makula ödemli olgularda VEGF duzeyleri yükselmiştir . VEGF ile uyarılmış kan-retina bariyeri parçalanmasının altında yatan mekanizmalar bulunmaktadır. VEGF lökosit-aracılı endotel hasarı , pencere formasyonu, sıkı bağlantıların çözülmesi , hücreler arası kitlesel akım, gibi çeşitli mekanizmalarla sızıntılı damarlar oluşabilmektedir. Bu mekanizmalar tek başlarına veya birlikte etki ederek kan retina bariyerinin parçalanmasına neden olabilirler (41,44,45).

Vitreusta plazma kallikrein aktivasyonunun retinal damar geçirgenliğini arttırdığı ve kallikrein-kinin sisteminin inhibisyonunun DM ve hipertansiyona bağlı retinal kaçaklarda azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Uzun süren hiperglisemi iç retina tabakalarının perfüzyonunu etkilemekte ve iç retina tabakalarında oksijen basıncı düşmektedir. Retinal oksijen basıncındaki düşüş VEGF'in ve diğer damar geçirgenliğini arttırıcı faktörlerin sentezini arttırmakta, bu da kaçaklara sebep olmaktadır. Mikrovasküler geçirgenlik artışının yanında, VEGF'in retinal venöz dilatasyonda da direk etkilidir. Bunun sonucunda ekstrasellüler ödem artmaktadır. Maküler kapiller iskemili gözlerde, iskemiye sekonder olarak fundus floresein

anjyografi'de bulgu olmamasına rağmen oftalmoskopik olarak ciddi diffüz ödem görülebilir ve bu durum sitotoksik ödem olarak adlandırılır (45).

Epiretinal membran mekanik etki ile retina kapillerinde çekinti yaparak maküla ödemeine sebep olur. Malign hipertansiyonda 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 maküla ödemeine yol açar. Enflamatuar mediyatörler, serbest radikaller ve prostaglandinlerin artması sonucunda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu olur ve iç kan-retina bariyeri bozulur (46).

Retinitis pigmentosa gibi herediter hastalıklarda, perifoveal retina kapillerlerinden ve RPE'den nedeni tam bilinmeyen bir sızma olmaktadır. Bazı ilaçlar hastalarda prostoglandin sentez ve salınımını arttırarak iç kan-retina bariyerini bozup maküla ödemeine yol açmaktadır. Bir retina ven kök tıkanıklığı ya da ven dal tıkanıklığına bağlı iskemi sonucu iç kan-retina bariyerinin bozulması ile distal kapiller yataktan sızma olur ve maküla ödemi oluşur (46).

### **2.3-RETİNAL VASKÜLER TIKANIKLIK**

Retina ven tıkanıklıkları ,diabetik retinopatiden sonra en sık görülen retina damar patolojileridir. Toplumda retina ven tıkanıklıklarının görülme sıklığı 2-8 /1000 kadardır. RVT santral retina ven tıkanıklığı ve retinal ven dal tıkanıklığı olmak üzere ikiye ayrılır.

#### **2.3A-Santral retina ven tıkanıklığı:**

Orta ve ileri yaşlarda görülürse de genç yaşlarda da rastlanabilir. Fiziopatolojisinde lamina kribroza arkasında arter ve ven aynı adventisyayı paylaşır ve arterlerdeki aterosklerotik değişiklikler rol oynar .Yaşla lamina kribrozada kollagen doku artar ve sertleşir ve santral retinal arter duvarında dejenerasyon gelişir. Bu faktörler ven içinde türbülant kan akımının artmasına ve bu da trombüs oluşumuna neden olur.

Hipoksi oluşur. Venöz tıkanıklık oluştuğunda venöz basınç artar ve kapiller yataktaki basıncın artmasına neden olur. Kapiller endotel hasarı sonucunda kan elemanları ekstrasellüler alana sızar ve ekstrasellüler basınç artar. Venöz rekanalizasyon ve kollateral oluşmasından sonra göz dibi değişiklikleri normale döner. SRVT iskemik santral retina ven tıkanıklığı ve iskemik olmayan santral retina ven tıkanıklığı olarak iki gruba ayrılır. Makula ödemi iskemik tipte daha şiddetli ve daha sık oranda görülür. Olguların yaklaşık %75'i perfüze tiptir. Bu tipte retinal hemorajiler daha azdır, venler genişlemiş ve optik disk hiperemiktir. Başlangıçta perfüze olarak değerlendirilen olguların %34'ü 3 yılda iskemik forma geçer. Bu değişim ilk aylarda daha hızlıdır. Olguların yaklaşık %15'i ilk 4 ayda iskemik tipe döner. Makula ödemine bağlı görme keskinliği oldukça düşüktür. Afferent pupil defekti mevcuttur. Floresein anjiyografide on disk çapından fazla perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip için belirleyici olarak kabul edilir.(47)

### **2.3B- Retina Ven Dal Tıkanıklığı:**

Santral ven tıkanmasına oranla üç-dört misli daha sık görülür. RVDT tıkanıklık yerine ve perfüzyon durumuna göre sınıflandırılabilir: Tıkanıklık yerine göre major RVDT, periferik RVDT ve makula ven dal tıkanıklığı olmak üzere üçe ayrılır. Perfüzyon durumuna göre iskemik ve iskemik olmayan tip olmak üzere ikiye ayrılır. İskemik tip RVDT'nin üçte birini oluşturur. Floresein anjiyografide beş disk çapından daha geniş perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip olarak kabul edilir (48).

### **2.3C-Retinal Ven Tıkanıklığının Patogenezi**

Hastalığın oluşumu basıya bağlı fiziksel blokaj gibi lokal faktörler ve kan akımının obstrüksiyonuna neden olan hemodinamik faktörler gibi sistemik nedenlere bağlı trombus sonucu geliştiği görülmüştür. Çok çeşitli nedenlere bağlı gelişebilmesine rağmen RVT üç temel mekanizma ile incelenebilir:

**1. Arteriovenöz kesişme noktasında venin basıya uğraması:** Venöz lümenin arteriovenöz kesişme noktasındaki daralması RVDT patogenezinde önemli bir faktördür. Retinal arter ve ven bu kesişme noktasında ortak bir adventisyal kılıfa sahiptirler. Anatomik olarak sert duvarlı arter ile venin sklerotik arter tarafından basıya uğradığı bildirilmiştir. SRVT için de benzer bir durum söz konusudur ve lamina kribrozanın hemen gerisinde ortak adventisyal kılıfa sahip santral retinal arter ile santral retinal venin bulunduğu ve bu noktada santral retinal vende tromboz geliştiği bilinmektedir.

**2. Damar duvarında dejeneratif değişikliklerin oluşması:** Basıya uğrayan venin endotel ve intima tabakasında histolojik olarak tanımlanmış değişiklikler oluşur. Bu değişikliklerin temelde türbülant kan akımına bağlı olduğu düşünülmektedir. RVDT patogenezinde, arterin basısına uğrayan venin endotel ve intima tabakasında gelişen değişiklikler sonucu oluştuğu bildirilmiştir. Bu durumda trombus oluşumu sekonder olarak izlenmektedir. RVT bulunan olgularda sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz ve sigara kullanımı gibi damar duvarında dejenerasyona neden olan durumların normal popülasyondan daha fazla izlendiği de bildirilmiştir.

**3. Anormal hematolojik faktörler:** Yapılan çalışmalarda, RVDT ile hematokrit artışına bağlı hiperviskozite durumunun ilişkili olduğu bulunmuştur. Kan viskozitesi, düşük kan akımı ve eritrosit agregasyonu ile artmaktadır. Hematokrit ve plazma fibrinojeni viskoziteden sorumludur. RVT ile ilişkilendirilen bir başka durum da tromboz-fibrinoliz dengesinin bozulmasıdır. Yapılan çalışmalarda koagülasyon faktörleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir ve halen RVT ve koagülasyon faktörleri arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır (60). RVT için homosistein artışının bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (49,40.51,52).

## **2.3D-RETİNA VEN TIKANIKLIĞI PREDİSPOZAN FAKTÖRLER**

### **SIK PREDİSPOZAN FAKTÖRLER**

1)Yaş: %50'si 65 yaş üzerindedir

2)Hipertansiyon

3)Hiperlipidemi

4)DM

5)Oral kontraseptif ilaçlar

6)Yüksek GİB

7)Sigara

### **NADİR PREDİSPOZAN FAKTÖRLER**

Nadir predispozan faktörler özellikle 50 yaş altı bireylerde önemlidir.

1)Miyeloproliferatif hastalıklar: Polistemi, Anormal plazma proteinleri(Multiple Myelom, Walderstorn makroglobulinemi)

2)Kazanılmış hiperkoagulabilite durumları: Hiperhomosistinemi, Lupus antikoagülanı ve antifosfolipit antikorları, Disfibrinojemi

3)Kalıtsal hiperkoagulabilite durumları: Faktör V Leiden mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Protrombin gen mutasyonu,Faktör XII eksikliği.

4)Tıkayıcı periflebitlerle ilişkili inflamatuvar hastalıklar: Behçet, Sarkoidoz, Wegener Granülomatozis, Goodpasture Sendromu

5)Diğer faktörler: Kronik böbrek yetmezliği, Sekonder hipertansiyon nedenleri, Sekonder hiperlipidemi nedenleri , Orbita hastalıkları, Dehidratasyon.

RVT olgularının %50- 70 inde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık veya diabetes mellitus vardır.Yüksek kan basıncı gözün perfüzyon basıncını artırır ve göze gelen kan akımı artar. Vazokonstrüksiyonla damar lümeni daralır. Vazokonstrüksiyon atakları arter duvarında fibrinoid nekroz ve skleroza yol açarak damarın



sertleşmesine sebep olur.Kalınlaşmış ve sertleşmiş arterin vene basısına bağlı ven tıkanıklığı görülür.Yapılan bir çalışmada hipertansiyonun ven dal tıkanıklığına SRVT ye göre daha fazla yol açtığı saptanmıştır..Hipertansiyonun retina ven dal tıkanıklığının gelişmesinde en önemli risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sigara kullanımı, atheroskleroz, kardiyovasküler hastalık , artmış vücut kitle indeksi , periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, tiroid ve gastrointestinal hastalıklar da ven dal tıkanıklığı ilişkili bulunmuştur.

Optik disk başındaki venöz basınç, kan akımının sürebilmesi için göz içi basıncından daha yüksektir. Göz içi basıncının arttığı hallerde venöz akım zorlanmakta ve staz oluşmaktadır. Glokomlu olgularda fibröz kılıfta kalınlaşmaya bağlı arter ve vende daralma meydana gelmektedir. Venin ince duvarlı ve basıncının arterden düşüklüğü sebebiyle bası ve sıkıştırmalardan daha çok etkilenir ve venöz staz oluşur. Optik disk ödemi ve drusen lamina kribroza düzeyinde vene bası yaparak SRVT'ye yol açabilmektedir. Optik disk melanositomasının santral retina venine bası yaparak damar tıkanıklığına neden olduğu bildirilmiştir (53).

Hipermetroplarda gözün aksiyal uzunluğu kısadır. Aksiyal uzunluğun kısa olması, skleral kanalın daha küçük olmasına, lamina kribrosa aralıklarının dar olmasına, dolayısıyla içinden geçen sinir liflerinin ve damar yapılarının daha dar bir alandan geçmesine sebep olur. Hipermetropi olmadan gözün aksiyal uzunluğunun kısa olduğu durumlarda da aynı durum geçerlidir. Keleş ve arkadaşlarının SRVT ve RVDT olan gözlerde yapılan çalışmasında aksiyal uzunluğun kontrol grubundan daha kısa olduğunu ve kısa aksiyal uzunluğun RVT için bir risk faktörü olabileceğini ifade edilmiştir (54).

## **2.3E-RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞINDA KLİNİK BULGULAR VE TEŞHİS**

Santral ven tıkanmasına oranla üç misli daha sık görülür. 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 oluştuğu düşünülmektedir. Klinik olarak iskemik ve iskemik olmayan iki tipi vardır. Bu iki tipin ayırıcı tanısı floresein anjiyografi ile yapılır. Ven dal tıkanmalarının akut döneminde (3-6 ay) tıkalı venin direne ettiği retina yüzeyinde yoğun hemoraji ve yer yer yumuşak eksudalar görülür. Bu dönemde görme azalması foveadaki ödeme ve hemorajiye bağlıdır. Hemorajinin rezorbe olmasından sonra olguların yaklaşık 1/3 ünde görme tedavi yapılmaksızın 5/10 un üzerine çıkar. Fundus floresein anjiyografi (FFA) ve optikal koherens tomografi (OCT) anatomik ve iskemik değişikliklerin ve maküla ödeminin daha iyi görüntülenmesini sağlar (50)

### **1.FUNDUS BULGULARI**

Fundus muayenesinde venöz dilatasyon ve kıvrım artışı, venin dağılımına sınırlı alev şekilli ve leke hemorajiler, retinal eksudalar ve maküla ödemi RVDT için karakteristiktir. Tıkanan venin drene ettiği retina bölgesinde mum alevi şeklindeki kanamalar karakteristiktir ve venler kıvrımlı, genişlemiştir. İskemik tipte kanamalar daha şiddetlidir ve pamuk atımı eksudalar daha sık ve çok sayıda görülebilir. Tıkanıklıktan önceki ven bölümü zamanla sklerotik hale gelebilir ve vene eşlik eden arter ise daralmıştır. Üst köşesi tıkanma noktasında olmak üzere, hemorajiler genellikle üçgen şeklindedir. Alev şekilli hemorajiler de sıklıkla görülür. Kısmi tıkanıklıklarda nispeten daha az hemoraji görülür. Tam tıkanıklıklarda yaygın intraretinal hemorajiler, yumuşak eksudalar görülür. Kapiller perfüzyon bozukluğu

yaygındır. Bazen minimal hemoraji ve ödem ile birlikte olan kısmi tıkanıklıklar , hemoraji ve ödemde artma ve görme keskinliğinde düşme ile tam tıkanıklığa ilerleyebilir. Eğer maküla etkilenmezse asemptomatik olabilir ve fundus muayenesinde tesadüfen fark edilebilir. Maküla ven dal tıkanıklığında ise belirgin oftalmoskopik bulgular görülür ve görme keskinliği azalır (55).Etkilenen alanın drenajına yardım etmek için kollateraller gelişir. İntraretinal hemorajinin dağılımını ven tıkanıklığının yerini belirler. Ven tıkanıklığı optik sinir başında ise iki kadranda , optik disk periferinde tıkanıklık olmuşsa bir kadranda intraretinal hemoraji görülür (56).

## **2. FUNDUS FLORESEİN ANJİOGRAFİ**

Akut fazda çekilen floresein anjiyografide hemoraji alanında dolum defekti, etkilenen damarda venöz dolumda gecikme izlenir. Arteriovenöz transit zamanında 20 sn'den uzun olacak derecede belirgin gecikme, yoğun kapiller nonperfüzyon ve ven duvarlarında boyanma izlenir. Genişlemiş, kıvrımları artmış kapiller damarlar görülür. Arteriovenöz çaprazlaşma yerinin proksimalinde ven duvarının boyanması izlenir. Kollateral damarlar horizontal rafeyi çaprazlayabilir . Tıkanıklık makülayı etkilemişse kapiller perfüzyon yokluğu izlenebilir. Maküla ödemi görülebilir. Anjiyografik geç fazlarda petaloid kistoid maküla ödemi gözlenir. FFA da 10 disk alanından daha fazla nonperfüze alanın bulunması neovaskularizasyon gelişimi için yüksek risk taşır. Hemorajiler çekilmeye başladıktan sonra kollateral kapillerler görülebilir ve kollateral damarlar neovasküler damarlardan farklı olarak floresein sızdırmaz (49).

## **3.OPTİK KOHORENS TOMOGRAFİ**

Noninvaziv ve nonkontakt bir teknik olup lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan infrarede yakın dalga boyunda ışık kullanılır. Aslında B mod ultrasonografi analogudur. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil

optik reflektivite ölçülür. Görüntüler sahte bir renk skalası kullanılarak da gösterilebilir. Sinir lifi tabakası tüm nöral retina tabakaları arasında en yüksek yansıtıcılığa sahiptir. OCT maküla kalınlığının değerlendirilmesinde nesnel bir yöntemdir ve parametresi görme keskinliği ile yüksek oranda ilişkilidir. Maküla ödeminde düşük yansıtıcılığa sahip intraretinal sıvı, foveal bölgede kubbe şeklinde elevasyon yapan yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid boşluklar görülebilir. Kistoid tipte maküla ödemi görülür. Retinanın iç nükleer ve dış nükleer tabakalarında kistik boşluk oluşumu ile birlikte retina kalınlaşması meydana gelir. Olguların büyük çoğunluğunda makula ödeminde seröz makula dekolmanının da eşlik ettiği görülmektedir. Kang ve ark. Diyabetik makula ödeminde seröz makula dekolmanı sıklığını %14,5, Özdemir ve ark. %46, Koleva-Georgia ve ark. %11,4 olarak bildirmişlerdir. Retina içi kistik boşluklar özellikle damar tıkanıklığı olan üst yada alt yarımda belirgindir. Fovea santralinden geçen vertikal OCT kesitinde ödemli ve normal retina arasında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi ven dal tıkanıklığı için patognomoniktir. Santral retinal ven tıkanıklıklarında diabetik retinopatide pek rastlanmayan derecede makula ödeminde rastlanır. Makula kalınlığının 1000 mikronun üzerine çıktığı olgular vardır. OCT başlangıç maküla ödeminin miktarının bilinmesi, tedavide girişiminin gerekliliğinin tespiti, ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (57,58).

### **SİSTEMİK RİSK FAKTÖRLERİNİN KONTROLU:**

Retinal vasküler tıkanıklık serobrovasküler ve kardiyovasküler sebeplere bağlı ölümlerle beraberlik içerdiğinden bu hastalıkların da kontrolü gerekir.

### **2.3F-RETİNA VEN TIKANIKLIĞINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

#### **1.LAZER FOTOKOAGULASYONU:**

Retina ven tıkanıklığında tedavi makula ödeminin azaltmak ve iskeminin yol açtığı neovaskülarizasyonu önlemek amacıyla yapılmaktadır.

## **a.NEOVASKÜLARİZASYONUN TEDAVİSİ**

İskemik SRVT olan olgular ilk 6 ay ayda bir ön segment neovaskülarizasyonu için görülmelidir. Açık neovaskülarizasyonu neovasküler glaukom için sinonim olmasa da, gelişimi için en önemli prognostik faktördür, çünkü pupil kenarında oluşmadan da açık da görülebilir. Profilaktik PRP ırıste yeni damarlar olmadıkça ciddi iskemi saptanmasına rağmen beklenebilir. Fakat rutin kontrolleri aksatan hastalar için PRP düşünölmelidir. Rubeozis iridis varlığında veya açıdaki neovaskülarizasyonlarda vakit kaybetmeden PRP başlanmalıdır. İskemik SRVT 'de %50 oranında iki ile dört ay arasında %50 rubeozis iridis gelişir (100 gün glaukumu), retinal neovaskularizasyon %5 oranında izlenir. Beş disk çapından daha fazla nonperfüzyon olan ven dal tıkanıklığı olgularının yaklaşık % 40'ında neovaskülarizasyon özellikle ilk 6-12 ay arasında daha sık olmak üzere ilk üç yılda gelişir. Bu konuda yapılmış en kapsamlı ve prospektif randomize kontrollü çalışmalardan biri Ven Dal Tıkanıklığı Çalışmasıdır (Branch Retinal Vein Occlusion Study- BRVOS). BRVOS profilaktik lazer fotokoagülasyonunun neovaskülarizasyonun gelişmesini azalttığını göstermiştir. Geniş nonperfüzyon alanlara lazer fotokoagülasyon uygulandığında neovaskülarizasyon gelişme riski % 40'tan % 20'e azalır. Ancak tüm nonperfüze retina ven dal tıkanıklıklarına profilaktik lazer fotokoagülasyon yapıldığında neovaskülarizasyon geliştirmeyecek çoğu gözün (% 60) gereksiz lazer tedavisi almış olacağı düşünölmektedir. Bu nedenle neovaskülarizasyon geliştikten sonra lazer tedavisi önerilmektedir. Çekilen floresein anjiyografi ile kapiller nonperfüzyon alanları tespit edilir. Eğer 5 disk çapından daha fazla nonperfüzyon varsa hasta neovaskülarizasyon takibi için dört ay aralıklarla muayene edilir. 1500-3000 atım bir spot çapı boşluk ile 0,5-0,1 sn süre ile , hemoraji alanlarından uzak durarak periferik retinada orta dercede yanık oluşturulur . Neovaskülarizasyon gelişen gözler saçılmış

paternde lazer fotokoagulasyon uygulandığında vitreus hemorajisi gelişme riski % 60'tan % 30'a düşer. Eğer neovaskülarizasyon ilerlemeye devam eder veya vitreus hemorajisi gelişirse boşlukları doldurucu lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanabilir. SRVT olgularının ele alındığı Central Vein Occlusion Study (CVOS)'da iskemik tipte panretinal lazer uygulandığında ön segment neovaskülarizasyonunun % 90 gerilediği saptanmıştır. Aynı çalışmada erken lazer fotokoagülasyonun ön segment neovaskülarizasyon gelişimini engellemediği belirlenmiş . İskemik tip SRVT'da neovaskülarizasyon olan gözlerde panretinal lazer fotokoagülasyon uygulanması gerektiği bildirilmiştir. Neovaskülarizasyonu olmayan ancak ülkemiz koşullarında da olduğu gibi takip güçlüğu bulunan iskemik SRVT'lı olgularda profilaktik lazer uygulanması düşünölmelidir (59).

#### **b. MAKÜLA ÖDEMI**

Ven tıkanıklığı sonrası akut dönemde (ilk 3-6 ay) genellikle maküla ve fovea önünde yaygın intraretinal hemoraji bulunur. Bu nedenle akut dönemde görmenin artıp artmayacağı konusunda bir yorum yapılamamakta ve hasta hemoraji çekilene kadar aylık kontrollerle izlenmektedir. Hemoraji çekildikten sonra görmenin azalması maküla ödemi ya da iskemiye bağlı olabilir. Hemorajinin çekilmesi genellikle 3-6 aya kadar sürmektedir ve bu sürenin sonunda çekilen floresein anjiyografide maküla ödemi ve maküler iskemi değerlendirilmektedir. BVOS çalışmasında grid lazer tedavisinin maküla ödemini azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı bulunmuştur. Grid lazer fotokoagulasyon kapiller sızıntı olan ödem bölgesine 100 mikronluk çapta 0.1 saniye süreli orta şiddette yanıklar oluşacak şeklinde uygulanmıştır. Maküler ven dal tıkanıklığında lazer tedavisinin görme keskinliğinin düzelmesinde etkili olmamasının artmış iskemik hasara bağlı olabileceği düşünölmüştür. Lazer tedavisinin maküla ödemini azaltma mekanizmasında, lazer fotokoagulasyon sonrası koroidden retinaya

artan oksijen akımı retinal arteriollerinde vazokonstriksiyona neden olup ve buna bağlı azalmış hidrostatik basınç sonucunda sızınımın azaldığı öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada lazer tedavisi sonrası VEGF seviyesinin azaldığı bulunmuştur. Sonuç olarak perfüze maküla ödeminde lazer tedavisi görmeyi az oranda düzeltmektedir (60).

## **2.İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF AJANLAR**

Vasküler endotelyal buyume faktoru vasküler sistem boyunca dizilmiş endotel hücreleri için en en özgül mitojendir . Anjiyogenezis ve vaskülogenezisde önemli bir mediatördür. Vasküler endotelyal growth faktör homodimerik, heparin-bağlayan glikoprotein yapısında bir moleküldür ve çeşitli izoformları tanımlanmıştır. Bunlar VEGF A, B, C, D, E ve PLGF(plesental growth faktör) olarak sayılabilir. VEGF A aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF206 ve VEGF145 olarak sınıflandırılabilir. Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve hipoksida VEGF düzeyi hızla artar. Vasküler endotelyal growth faktöre maruz kalan damarlarda endotel hücreleri arasında fenestrasyon, veziküler organel ve transselüler gap oluşumuyla vasküler permeabilite artmaktadır. VEGF'nin vazodilatasyona sebep olduğu gösterilmiştir. VEGF reseptörüne bağlanarak nitrik oksit sentezlenmesini sağlayarak vazodilatasyon oluşturmaktadır. Matriks metalloproteinazlar ile ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörlerinin üretimini uyarır. Böylece invazyon ve metastazı kolaylaştırır (61).Retinada VEGF' in üretiminin artması kan retina bariyerinin bozulması , retina ödemi ile sonuçlanan vasküler geçirgenlikte artma, endotel hücre çoğalması ve neovaskülarizasyon ile sonuçlanabilir. Bu nedenlerle VEGF'in retina hastalıklardaki esas anjiogenik uyaran olduğu bildirilmiştir. Santral retina ven tıkanıklığı ve RVDT hastalarının oküler sıvı örneklerinde VEGF

konsantrasyonunun artmış olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında anti-VEGF tedavilerinin retina ven tıkanıklıklarında önemi artmıştır (62).

#### **a.PEGABTENİB-NA(MAKUGEN®)**

0.3 mg Pegaptanib Na 2004'te oftalmik kullanım için FDA onayı alan ilk anti-VEGF ajandır. VEGF-A inhibitörüdür. Pegaptanib, polietilen glikol molekülüne bağlı bir ribonükleik asit aptameridir. Seçici olarak VEGF-A'nın heparin bağlama alanına bağlanarak VEGF165 ve daha büyük izomerlerin VEGF reseptörüne bağlanmasını engeller. Pegaptanib oligonükleotid yapısındadır. Molekül ağırlığı 50 kDa'dır. Antikor değildir ama antikor etkisi gösterir. Pegaptanib'in olumsuz yönlerine gelince en önemlisi hızlı sıvı azalması sağlamamasıdır. Çünkü VEGF165 bloke olsa da diğer izoformların aktivitesi vasküler permeabiliteyi sürdürebilir. VEGF165'in seçici inhibisyonu diğer izoformlarda artışa neden olabilir. Güncel tedavide kullanılmamaktadır (63).

#### **b.BEVACİZUMAB (AVASTİN®)**

VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanıp nötralize etme özelliğine sahip insanlaştırılmış monoklonal antikordur. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotelial hücre yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder (64). Sistemik yarılanma ömrü 20 gün, vitreus yarılanma ömrü 6-7 gündür. Bevacizumab, 2004 yılında FDA tarafından metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde onay almıştır. Koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde intravitreal bevacizumabın görme keskinliğini arttırdığı, anjiyografik olarak sızıntıyı ve optik koherens tomografide retinal kalınlığı azalttığı gözlenmiştir (65). İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu iyi tolere edilmiş ve perfuse retinal ven dal tıkanıklığı nedeniyle gelişen kistoid maküla ödeminin tedavisinde birincil tedavi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (66). Retina ven tıkanıklıklarında intravitreal triamsinolon



uygulanması etkili bir tedavi yöntemi olsa da glokom ve katarakt gelişimi gibi önemli yan etkileri mevcuttur ve süregen etki için tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir. İntravitreal bevacizumab uygulanmasından sonra yan etkiler nadir olarak izlenmektedir. İlişkili sistemik yan etkiler gastrointestinal sistem kanaması, diare, halsizlik, ağrı, yara iyileşmesinde gecikme, arteryel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri ve lökosit sayısında azalma şeklinde sayılabilir. İntravenöz kullanımda bu yan etkilerden söz edilmesine rağmen istenmeyen olaya yol açmaya yetecek kadar olması olası görünmemektedir. Oküler yan etkileri subkonjonktival hemoraji, üveitik reaksiyon, kollateral gelişiminin engellenmesi, maküler iskeminin artması, retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi ve vitreus hemorajisidir (67).

### **c.RANİBİZUMAB (LUCENTIS®)**

VEGF-A'nın tüm aktif izoformlarını ve proteolitik fragmanlarını inhibe eder. Antikoron bütünü formu bevacizumabdır ve ranibizumab daha küçük molekül büyüklüğüne sahip olduğu için retina derinliklerine geçişinin daha yüksek oranda olduğu düşünülmektedir (68). Sistemik yarılanma ömrü 0,09 gün, vitreus yarılanma ömrü 9 gündür. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde, diyabetik maküler ödem tedavisinde, retinal ven tıkanıklığına bağlı maküler ödem tedavisinde FDA tarafından onay almıştır. Lucentis için önerilen doz, tek bir intravitreal enjeksiyon 0.5 mg'dır. En sık bildirilen oküler yan etkiler göz ağrısı, göz içi basınç artışı, kornea ödemi, vitrit, vitreus dekolmanı, retinal hemoraji, subkonjonktival hemoraji, göz irritasyonu, retina dekolmanı, retina yırtığı, endoftalmi ve iyatrojenik travmatik kataraktır. En sık bildirilen oküler olmayan istenmeyen yan etkiler baş ağrısı, nazofarenjit ve eklem ağrısıdır ve ayrıca bulantı, alerjik reaksiyonlar myokard infarktusu ve inme gibi sistemik yan etkiler bildirilmiştir. Ranibizumabın VDT'na bağlı MÖ tedavisinde etkinliğini ve

güvenilirliğini araştırmak amacıyla prospektif, çok merkezli, randomize kontrollü The Branch Retinal Vein Occlusion (BRAVO) faz 3 çalışması düzenlenmiştir. Hastalar sham, 0.3 mg ranibizumab, 0.5 mg ranibizumab olarak 3 gruba ayrılmıştır. İlk 6 ay aylık toplam 6 enjeksiyon yapılmıştır. İlk 3 ayda hiçbir hastaya lazer yapılmamış, 3 aydan sonra ise harf kazanımı 5'in veya santral makula kalığındaki iyileşmenin 50 µm'nin altında kaldığı hastalara kurtarma lazeri yapılmıştır. 6 ay sonunda 0.3 mg ranibizumab grubunda ortalama harf kazanımı 16.6, 0.5 mg ranibizumab grubunda 18.3 iken sham grubunda 7.3 olarak tespit edilmiştir. Görme keskinliğinde(GK)'de 15 harften daha fazla iyileşme olan hastaların oranı sırasıyla, %55.2, %61.1 ve %28.8 ve ortalama santral makula kalınlığındaki düzelme ise sırasıyla 337.3 µm, 345.2 µm ve 157.7 µm olarak bildirilmiştir. Gecikmiş ranibizumab uygulamalarının etkinliğini değerlendirmek amacıyla 6. aydan sonra sham grubuna Pro re nata( PRN) 0.5 mg ranibizumab yapılmıştır. Bir yıl sonunda 15 ya da daha fazla kazanımı sham grubunda hastaların %50'sinde, 0.3 mg ranibizumab grubunda %68'inde, 0.5 mg ranibizumab grubunda ise %71'inde gerçekleşmiştir. Bu çalışmada oküler komplikasyon olarak 1 gözde retinal yırtık ve dekolman, 1 gözde endoftalmi gelişmiştir. Sistemik yan etkiler açısından bakıldığında ise 2 hastada felç ve 1 hastada miyokard infarktüsü gelişmiştir. CRUISE çalışmasında 392 SRVT sonrası MÖ olan hastaya sham kontrollü 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab uygulanmıştır. İlk 6 ayda aylık enjeksiyon yapılmış, 6-12. aylarda fonksiyonel ve anatomik duruma göre tedavi ihtiyacı olan hastalara gerektiğe PRN 0.5 mg ranibizumab yapılmıştır. 6. ayda sham grubunda 0,8 harf kazanımına karşılık 0.3 mg ranibizumab grubunda 12.7, 0.5 mg ranibizumab grubunda 14.9 harf kazanımı elde edilmiştir. 15 harften daha fazla kazanım sham grubunda %16.9, 0.3 mg ranibizumab grubunda %46.2, 0.5 mg

ranibizumab grubunda %47.7 olmuştur. Sistemik ve oküler yan etkiler açısından intravitreal ranibizumab güvenli bulunmuştur (69).

### **d-AFLİBERCEBT-VEGF Trap (EYLEA®)**

Aflibercept (EYLEA® 2mg/0.05 ml, Regeneron Pharmaceuticals, New York, USA)

Rekombinan füzyon proteindir; yapısındaki VEGFR-1,VEGFR-2 kısmı VEGF'i bağlarken, insan IgG1'nin Fc parçası stabilite sağlar. Tüm VEGF-A'lara bağlanır ve ayrıca VEGF-B ve PlGF'ye bağlanır. VEGFR-1-VEGFR-2 etkinleşmesini bloke eder.

Sistemik yarılanma ömrü 1-5 gün, vitreus yarılanma ömrü 14 gündür. Oküler yan etkileri arasında göz ağrısı, gözlerde yabancı cisim hissi, konjunktival hiperemi, subkonjunktival hemoraji, vitreus dekolmanı, katarakt,vitreusta uçuşan noktalar, göz içi basıncının yükselmesi , retina pigment epitel dekolmanı,retinal dejenerasyon,vitreus hemorajisi,kornea erozyonu,kornea ödemi, vitreus dekolmanı,üveit,vitrit ve endoftalmi sayılabilir.Alerjik reaksiyonlar, arteriyel tromboembolik olaylara bağlı miyokard infarktusu ve inme gibi sistemik yan etkiler gelişebilir.RVDT'da intravitreal aflibercept injeksiyonu ile ilgili son yıllarda yapılmış VIBRANT çalışmasında VDT'nın üzerinden 12 aydan daha fazla geçmemiş, MÖ için herhangi bir tedavi almamış ve GK'i 20/40 ile 20/320 arasında olan hastalar 2 gruba ayrılmıştır. 91 hastadan oluşan aflibercept grubuna ilk 20 hafta 4 haftada bir 2 mg aflibercept, 92 hastaya ise grid lazer uygulanmış, gereken hastalara 12 ile 20. haftalarda kurtarma lazeri yapılmıştır. 24 haftanın sonunda 15 harf ve daha fazla kazanım aflibercept grubunda % 52.7, grid lazer grubunda %26.7, ortalama harf kazanımı ise sırasıyla 17 ve 6.9 olarak bulunmuştur. Santral makula kalınlığındaki azalma aflibercept grubunda 280.5 µm, grid lazer grubunda 128 µm olarak tespit edilmiştir. İntraoküler hiçbir komplikasyon gelişmezken, sistemik komplikasyon oranı aflibercept grubunda %9.8, grid lazer grubunda %8.8 bulunmuştur. COPERNICUS çalışmasında 114 hastaya 2 mg

intravitreal aflibercept yapılmış, 75 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. İlk 6 ayda 4 haftada bir kontrol aralığında tedavi alan gruba 2 mg aflibercept, kontrol grubuna sham enjeksiyonu yapılmıştır. 6-12 ay arasında her iki grup hasta 4 hafta aralıklarla takip edilmiş ve gerektiğinde her iki gruba da 2 mg aflibercept yapılmıştır, 1 yıldan sonra ihtiyaç halinde tedavi uygulanmıştır. 6. ayda 15 harf ve daha fazla kazanım tedavi grubunda %56.1 iken, kontrol grubunda %12.3 olarak bulunmuştur. Ortalama harf kazanımı ise tedavi grubunda 17.3 iken kontrol grubunda -4 olarak saptanmıştır. Santral retinal kalınlıktaki azalma ise sırasıyla 457.2 µm ve 144.8 µm olarak saptanmıştır. Neovasküler progresyon tedavi grubunda görülmezken kontrol grubunda %6.8 olmuştur. 1. yılda 15 harf ve daha fazla kazanım tedavi grubunda %55.3, kontrol grubunda %30.1 iken ortalama harf kazanımı sırasıyla 16.2 ve 3.8 bulunmuştur. 100. haftada ise 15 harf ve daha fazla kazanım tedavi grubunda %49.1, kontrol grubunda %23.3 iken ortalama harf kazanımı sırasıyla 13 ve 1.5 bulunmuştur. GALILEO çalışmasında da benzer olarak 106 hastaya 2 mg intravitreal aflibercept yapılmış, 71 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya katılmıştır. İlk 6 ayda 4 haftada bir kontrol aralığında tedavi alan gruba 2mg aflibercept, kontrol grubuna sham enjeksiyon yapılmıştır. 6-12 ay arasında iki grupta 4 haftada bir kontrole çağırılmış, tedavi gerektiğinde tedavi grubuna aflibercept kontrol grubuna sham enjeksiyon yapılmıştır. 52-76. haftalarda tüm hastalar 8 haftada bir kontrole çağırılmış ve tüm hastalara gerektiğinde aflibercept enjeksiyonu yapılmıştır. GALILEO çalışmasında 6. ayda 15 harf ve daha fazla kazanım tedavi grubunda %60.2 , kontrol grubunda %22.1 iken ortalama harf kazanımı sırasıyla 18 ve 3.3 olarak bulunmuştur. Santral retinal kalınlıktaki azalma ise sırasıyla 448.6 µm ve 169.3 µm olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar 12. ayda da benzer olarak

bulunmuştur. 76. haftada ise 15 harf ve daha fazla kazanım tedavi grubunda %57.3, kontrol grubunda %29.4'tür (70,71,72).

Anti-VEGF , laser ve kombinasyon tedavisini karşılaştıran iskemik SRVT si olan 65 hastanın alındığı çalışmada 23 hastaya anti-VEGF, 21 hastaya grid laser ve panretinal fotokoagulasyon(PRP) , 21 hastaya hem anti-VEGF hem gridve PRP uygulanmış. Ortalama yaş,makula kalınlıkları ve görme keskinlikleri benzer hastalar alınmış.Diabet ve başka retinal hastalığı olanlar ekarte edilmiş.23 hastaya ilk üç ay aylık aralarla bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış.21 laser ve anti VEGF'in uygulanan hastaya önce anti-VEGF bir ay sonra laser tedavisi sonraki aylarda OCT ve klinik duruma göre anti-VEGF uygulanmış.Enjeksiyon uygulan iki grupta uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı benzerdi.(3,5-3,2). Tedavi sonrası görme keskinliğinde ve makula kalınlığında üç grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Rezidüel makula ödemi kombine tedavi alan grupta , sadece anti-VEGF ve sadece laser uygulan gruptardan daha az izlendi.Sırasıyla %14,3, %26,1, %28,6 hastada rezidüel makula ödemi istendi.Kombine tedavinin makuler ödem gerilemesinde daha etkin olduğu gösterildi. (73).

### **3. İNTRAVİTREAL STEROİD ENJEKSİYONU**

#### **a.İNTRAVİTREAL TRIAMSİNOLON ASETONİD:**

Triamsinolon endotel hücre geçirgenliğini azaltır ve kan-retina bariyerini stabilize eder. Antiinflamatuvar etkisi ve sitokinlerin baskılanması maküla ödeminin gerilemesinde etkin rol oynamaktadır. İntravitreal triamsinolon 4-25 mg arasında değişen dozlarda uygulanmaktadır. İntravitreal triamsinolon asetonid diabetik makula ödeminde , psödöfakik makula ödeminde, üveitte, retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminde ve yaşa bağlı maküla dejeneresansında kullanılmıştır. Ancak tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir. Ayrıca göz içi basıncı artışı ve katarakt

başta olmak üzere steril veya enfeksiyöz endoftalmi, vitrit, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir SCORE çalışmasına göre ortalama 1 mg triamsinolon asetonidin 2 kez intravitreal olarak enjeksiyon yapılan gözlerle %25 , yapılmayan gözlerde %7 oranında bir yıl içerisinde görmede 3 sıra ve üzeri artış saptanmıştır.Triamsinolon asetonid, anti-inflamatuar etkili endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir (74). Yapılan çalışmalarda SRVT'ye bağlı kistoid maküla ödemi tedavisinde göz içi triamsinolon asetonid ile görme keskinliğinde artış ve maküla kalınlığında azalma saptanmıştır. Ancak görme keskinliğindeki artış ve maküla ödemindeki azalma geçici olmakta ve genellikle tekrar tedavi gerektirmektedir. Tekrar enjeksiyonların gerektiği durumlarda komplikasyonlarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göziçi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı, katarakt ve vitreus hemorajisi komplikasyonları görülmüştür (75). Subtenon kortikosteroid enjeksiyonu intravitreal enjeksiyon ile karşılaştırıldığında etkinliğinin az olması, komplikasyonlarının daha az olmaması sebebiyle klinik olarak sık tercih edilmemektedir (76).

#### **b.İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON (OZURDEX®)**

Intravitreal deksametazon implant mikronize deksametazon ve polilaktik asit ile glikolik asidin biyoçözünür kopolimeridir. Steroidler inflamatuvar etkinliklerin azaltılması yolu ile maküler ödemin gelişimini ya da artmasını engelleyebilirler. Bu amaçla üzerinde durulan steroidlerden birisi deksametazondur. Deksametazon, güçlü bir kortikosteroidtir, inflamasyonda rol alan birçok mediatörü baskılamaktadır ve damar endotel hücreleri arasındaki bağlantı noktalarını güçlendirmektedir. Deksametazon implant, intravitreal enjeksiyon sonrası kan retina bariyerinin bozulmasına neden olan başta vasculer endotelial growt factor (VEGF) olmak üzere

birçok mediyatörün vitreusta seviyelerini ve vasküler geçirgenliği azaltmaktadır. Suda çözünmeyen , oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya çıkmıştır. Toplam olarak 0.7 mg dexametazon taşır. İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile dexametazon biter ve platform su ve karbondioksit dönüşerek kaybolur.0.7 mg dexametazon içeren intravitreal implant ile bir çalışmada (GENEVA) implantasyondan sonraki iki ayda görme artışı saptanmış ve 6 ay içinde başlangıç değerlerine inmiştir. Sistemik yayılım ve etkinliği son derece azdır. Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt oluşumudur. Dexametazon, triamcinolone ve fluocinolon'a göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir(77).

## **6. CERRAHİ TEDAVİ**

**a. VİTREOMAKULER AYRIŐTIRMA İLE BİRLİKTE PPV:** Posterior vitreus ayrılmasının maküla ödemini azaltmasındaki mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin alınması, retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması ve kollateral damarların olgunlaşması olarak açıklanmıştır. Pars plana vitrektomi; SRVT'nin komplikasyonlarının tedavisinde de faydalıdır. Açılmayan vitreus hemorajisinin tedavisinde epiretinal membran ve fibrovasküler proliferasyonların çıkarılması ve endolazer ile kombine vitrektomi yapılması anterior segment neovaskülarizasyonunun önlenmesi ya da gerilemesi açısından faydalı olacaktır. Retinal Damar Tıkanıklıkları PPV'nin vitreomakuler traksiyonu giderme, sitokinleri uzaklaştırma ve retina oksijenasyonunu artırma etkisi mevcuttur. Bu venöz tıkanıklık ile etkilenmemiş retinadan ve silier cisimden oksijenize olan sıvının dolaşımı ile sağlanabilir. Vitreomak ler traksiyonun maküla ödemi gelişmesi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Vitreomakular patolojilerin (epiretinal membran, vitreomakular traksiyon

gibi) MÖ'ne katkıda bulunduğu durumlarda, fovea konturunun restorasyonu ve MÖ'nin azaltılması amacıyla PPV, arka hyaloidin ayrılması ve gaz tamponad etkili olabilir. Saika ve ark. 19 gözün 10'nunda başarılı sonuçlar bildirmişler. Klinik iyileşme, vitreusun makulaya olan traksiyonunun ortadan kaldırılmasına, makulanın gaz ile tamponize edilmesine, VEGF ve diğer sitokinlerin yoğun olarak bulunduğu vitreusun uzaklaştırılmasına, arka hyaloidin ayrılarak makuladaki oksijenizasyonun artmasına bağlanmıştır (78).

**b.ARTERİOVENÖZ ŞİTOTOMİ İLE BİRLİKTE PPV:** Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonunun etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde ILM soyulması sonrası adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması uygulanmaktadır. Çaprazlaşma yerindeki tıkanıklıklarda bu kılıfın diseke edilerek, arterin ven üzerindeki basısını azalttığı ve buradaki trombusün yer değiştirdiğini ya da rekanalizasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir. Bu teknik ile görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme olan , maküla ödeminde azalma görülen çalışmalar mevcuttur . PPV tek başına ya da arter ven çaprazlaşma bölgesinde ortak kılıfın kesilerek gevşetilmesi esasına dayanan arteriyovenöz kılıf şitotomi ile birlikte uygulanması makula iskemisi ya da makulada yaygın hemoraji nedeniyle lazer tedavisinin uygun olmadığı ya da tedaviye yanıt vermeyen RVDT olgularında yapılmıştır(79).

## **DİĞER TEDAVİLER**

### **a.ANTİAGREGAN TEDAVİ:**

Kan viskozitesini azaltan ve retina mikro dolaşımını dengeleyen trombosit ve ticlopidin gibi eritrosit agregasyon inhibitörleri verilen RVDT'lı olgularda görme keskinliğinde artış, neovasülarizasyonda azalma saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.Heparin gibi antikoagülanların yararı



bildirilmemiştir. Hayreh'in gözlemlerine göre sistemik antikoagulan tedavi verilen olgularda retinal hemorajiler artabilir bu da nöral doku hasarını artırır. Bu nedenle kontraendike olduğu söylenebilir . Aspirini diğer venöz tıkanıklıkların önüne geçilmesi açısından öneren çalışmalar vardır. Ven tıkanıklığının önlenmesinde ve tedavisinde sistemik antikoagulasyonun yararı gösterilmemiştir ve sistemik yan etkilerin görüldüğü ve intraretinal kanamanın artabileceği düşüncesiyle bu tedavi önerilmemektedir(59).

### **b.İZOVOLEMİK HEMODİLUSYON:**

Bu konudaki çalışmaların sonuçları, bazı çalışmalarda faydalı olduğu gösterilmiş olsa da tartışmalıdır. Retinal vasküler tıkanıklıkta kan viskozitesi, fibrinojen, trombosit ve hematokrit artışı olabilmektedir. Bu tedavi ile hematokrit düzeyinde düşme, plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonunda azalma, böylece retina perfüzyonunda artışla görme keskinliğinde artış hedeflenmektedir. Ancak izovolemik hemodilüsyon ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde protokollerin farklılıklar göstermesi, derin ven trombozu, baş ağrısı, hipotansiyon, nefes darlığı gibi yan etkileri nedeniyle uygulanabilirliğinin olmadığı görülmektedir (51,80).

## **KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ**

### **a.NEOVASKÜLER GLOKOM (NVG)**

Santral retinal ven tıkanıklığı olan hastaların rubeozis iridis oranı %50 olup, rubeozis iridisi olan olguların %28'inde neovasküler glokom gelişebilir. Retinal ven tıkanıklığından neovasküler glokom gelişimi açısından ilk 7-8 ay maksimum risk taşımakla birlikte 3 yıl takip edilemesi gerekir.İskemi arttıkça neovasküler glokom gelişme riski artar.Retinal dal tıkanıklığında rubeizis iridis gelişme riski düşük olup(%3) neovasküler glokom gelişme oranı azdır. İskemik olgularda, retinal fotokoagulasyon-kriyoablasyona ilave olarak anti-VEGF ajanların göz içine

uygulanması, antienflamatuar tedavi ve glokom ilaçlarına başvurulur. NVG'daki neovaskülarizasyonun intravitreal veya ön kamaraya anti-VEGF enjeksiyonu ile hızlı biçimde geriletilmesi hem altta yatan hastalığa zaman kazandırmakta, hem de GİB'nın hızlı biçimde kontrol altına alınmasını kolaylaştırmaktadır. Medikal tedavide topikal antienflamatuar tedavi önemlidir. Steroidli damlalar tercih edilebilir. Topikal antiglokomatoz olarak beta bloker, alfa 2 agonistler ve karbonik anhidraz inhibitörleri tercih edilmeli. Prostaglandin agonistleri ağrı ve enflamasyona neden olabileceği için tercih edilmemeli. Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri ve gerektiğinde hiperosmolar ajanlar kullanılabilir. Glokom ilaçlarının basıncı tam olarak kontrol edemediği olgularda antimetabolitlerle kombine trabekülektomi, aköz şunt implantları ve diod lazer sisklodestrüksiyonu gibi cerrahi tedavilere geçilmelidir. Cerrahi tedavi öncesinde göz içine uygulanan anti-VEGF ajanlar cerrahinin komplikasyonlarını azalttığı ve buna bağlı başarı oranlarının yükseleceği düşünülmektedir (81,82).

#### **b.VİTREUS HEMORAJISI**

Ven tıkanıklıklarında vitreusun yapısal durumunun önemi büyüktür. Arka vitreusun dekole olmadığı olgularda hipoksik retina alanı genişliğinden bağımsız olarak neovaskülarizasyon daha hızlı gelişmekte ve vitreus hemorajisi sıklığı artmaktadır. Neovaskülarizasyon gelişen gözler saçılmış paternde lazer fotokoagulasyon uygulandığında vitreus hemorajisi gelişme riski % 60'tan % 30'a düşer. Eğer neovaskülarizasyon ilerlemeye devam eder veya vitreus hemorajisi gelişirse boşlukları doldurucu lazerfotokoagulasyon tedavisi uygulanabilir. Açılmayan vitreus hemorajisinin tedavisinde pars plana vitrektomi(PPV) gerekebilir. Epi-retinal membran ve fibrovasküler proliferasyonların çıkarılmasında PPV uygulanır. Ancak görme keskinliği artışı retinal non-perfüzyon alanının genişliğine bağlı olarak sınırlıdır. Ön segment neovaskülarizasyonu yoğun NVG olgularında, PPV ve endolazerle kombine

pars plana yerleşimli glokom drenaj implantları uygulanabilir. Vitrektomi yapılan olgularda intravitreal ajanların farmakokinetiklerinin değişeceği ve etki sürelerinin kısılacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle kar-zarar hesabı yapılarak vitrektomiye karar verilmelidir (83,84).

## **2.4-DİABETİK RETİNOPATİ**

### **2.4A-DİYABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİ**

Diabetik retinopati gelişimde ana mekanizma uzun süreli hiperglisemiye bağlı toksisitedir. Temelinde yatan olay mikroanjyopatidir. Öncelikli olarak arterioller, kapiller ve venüllerde tutulum görülür ancak hastalık ilerledikçe daha büyük damarlarda da tutulum olabilir. Retinopati tablosunda hem mikrovasküler okluzyon hem de mikrovasküler sızıntıya ait bulgular gözlenir. Mikrovasküler okluzyon retinal iskemiye ve daha ileri dönemde yeni damar oluşumlarına yol açar. Kapiller endotelial bazal membran kalınlaşması, endotel ve perisit hücre hasarına bağlı endotelial proliferasyon, trombosit yapışkanlığı ve kumelenmesinde artış mikrovasküler okluzyon patogenezinde sorumludur. Perisitlerin kaybı diabetik retinopatinin en erken bulgularındandır. Endotel hücre proliferasyonuna ve diabetik retinopatinin en erken bulgusu olan mikroanevrizmalara yolaçar. Diyabet hastalığında DR gelişiminde rolü olduğu bilinen bazı metabolik yolaklar mevcuttur. Bu yolaklar artmış oksidatif stres, protein kinaz-C aktivasyonu, non-enzimatik glikolizasyon, poliol yolu, VEGF ve artmış nitrik oksit seviyesidir (85,86).

#### **A-POLIOL YOLU:**

İntraselüler glukoz konsantrasyonu hiperglisemik seviyelere ulaştığında bu yol aktive olur. Artmış glukoz metabolizmasının diyabetik katarakt gelişimine neden olduğu ileri sürülmüştür ve bu yolun aynı zamanda periferik noropati ve diabetik retinopatiye sebep olduğu ileri sürülmüştür. Hipoteze göre artmış glukoz metabolizması, sorbitol

birikimine, myoinositolun azalmasına ve Na-K ATPase enzim aktivitesinin azalmasına, sonuc olarak da damarlarda fonksiyon bozukluğuna yol actığı düşünulmektedir. Aldoz reduktaz poliol yolundaki anahtar enzimdir. Aldoz redüktaz NADPH kullanarak glukozu sorbitole redükte eder. Sorbitol osmotik etki ile hucrede su toplanmasına ve vasküler hasara neden olur. Sorbitol hücre membranını kolayca geçemez ve osmolarite artışı hücre içine su girmesine neden olur. Artan sorbitol lenste şişme ve opasitye bağlı diabetik katarakt gelişimden sorumludur ve sorbitolun perisitlerdeki hasarına bağlı mikroanevrizma gelişir. DM'de retinal perisitlerde aldoz reduktazın yüksek konsantrasyonda olduğunun gosterilmesi diabetik retinopati gelişiminde aldoz reduktaza bağlı hasarın sorumlu olabileceğini düşündürmüştür(86).

### **B-NONENZİMATİK GLİKOLİZASYON**

Şeker molekülleri reaktif moleküllere kovalent şekilde bağlanıp proteinlerin, nükleik asitlerin ve makrofaj gibi hücrelerin fonksiyonlarında değişikliğe neden olmaktadır. Bunun sonucunda proteolize dayanıklı anormal fonksiyona sahip ileri glikasyon ürünleri (AGE) ortaya çıkar. Glikasyon ürünleri serbest radikal oluşumuna neden olur ve bu da damar duvarında bulunan proteoglikanlarda değişikliklere neden olur. Glikasyon ürünleri norodejeneratif süreçte de rol oynar. Bu reaksiyonlar 2-3 aylık diyabetik kontrolün göstergesi olan glikohemoglobin (hemoglobin A1C) testinin temelini oluşturur (86).

### **C-OKSİDATİF STRES**

Azalmış oksijen transportu sonucu gelişen hipoksi kapiller endotelial hasar yaratan diğer bir faktordur. Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller proteinlerin non enzimatik glikolizasyonları ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Diabette tromboksan A2 sentezinde artış ve prostasiklin sentezinde azalma nedeniyle trombosit agregasyonu olmakta ve kan viskozitesinde artış olmakta ve

sonuçta mikrotromboza bağlı fokal kapiller tıkanıklık ve iskemi gelişmektedir. Yeterli kontrol edilemeyen diabetiklerde glikolize hemoglobin miktarı artmakta ve eritrosit 2-3-difosfogliserat seviyesi azalmaktadır. Bu iki faktor hemoglobinin oksijene bağlanma isteğini arttırmaktadır. Eritrositlerin mikrovizkosite özelliğinin artması, deforme olabilme özelliklerinin azalması hipoksiyi destekleyen diğer faktorlerdir (86).

### **D-PROTEİN KİNAZ C YOLU**

Protein kinaz C birçok fizyolojik yolda rol alır: Upregulasyonu DR patogenezinde rol alan ekstraselüler matriks proteinlerinin oluşumuna, yeniden yapılanmasına, anjiyogenetik faktör salınımına ,kapiller okluzyona neden olan lökosit ve endotel bozukluğuna ve retinal kan akım değişikliğine neden olur . Protein kinaz-C, sitoplazma proteinlerinin kalıntılarında serin ve treonine fosfat ekleyen bir moleküldür. Diyabetik farelerde yapılan deneylerde VEGF ve damarsal geçirgenlik faktörüne (VPF) cevap olarak PKC- $\alpha$ 'nın aktive olduğu gözlemlenmiştir. Bu enzim aynı zamanda kan-retina bariyerinde yıkıma neden olmaktadır. Mikrovasküler tıkanmaya bağlı retinal hipoksi ve iskemi sonucu yeterli beslenemeyen retina, beslenemeyen bölgeleri kanlandırabilmek için normalde mevcut olmayan arteriol-venül arası şant damarları (kollateraller, intraretinal mikrovasküler anomaliler) ve yeni damarları (neovaskularizasyon) oluşturur. Diabet karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının bozulmasına, retinada damar hasarlanmasına ve iç kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Bunun sonucunda iskemi gelişir ve vasküler geçirgenlik artar. Diabetik retinopati temel olarak retina metabolizması ve vasküler destek arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar (87,88).

## 2.4B-DİABETİK RETİNOPATİ EVRELEMESİ

### BAŞLANGIÇ DİABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik hastalarda damarsal lezyonlardan önce ERG'de bölgesel depresyonların izlendiği alanlar gösterilmiştir. Bu testler iç retinal katmanlardaki fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Hızlanmış hücre ölümleri, gangliyon ve iç pleksiform tabakada hücre kaybına ve retinada incelmeye neden olmaktadır. Diyabetik farelerde, optik sinirin akson kalınlığındaki azalma değişen glutamat metabolizmasıyla ilgili bulunmuş. Görmenin azalması için retinanın gangliyon hücrelerinde %50'lik azalma olmalıdır (88). Glutamatın fazla birikmesi nöronlar için toksiktir ve nöronların ölümüne neden olur. Artmış retinal kan akımı gibi vasküler değişiklikler tip I diyabetiklerde ilk 5 yıl içinde görülebilmektedir. Vasküler lezyonlardan önce, vasküler otoregulasyon mekanizmasının bozulduğu gösterilmektedir (89).

Diyabetik hastalarda perisit hücrelerindeki dejenerasyon sonucu damar duvarında zayıflıklar olur ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir. Kapiller duvarda endotel proliferasyonu olur ve bazal membran kalınlaşır. Kapiller lümende eritrositler kümeleşir ve trombus ile lümen tıkanır ve bu tıkanıklık neticesinde kapillerlerde dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retina bariyeri hasarı sonucunda mukopolisakkarid ve lipoprotein materyel damar dışına çıkar. Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur. Endotel sitopazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transporttaki artış da ödem gelişiminde etkili olabilir. Ödem başlangıçta dış plexiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir ve daha sonra iç plexiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur (87,90).

## **NONPROLİFERATİF DİABETİK RETİNOPATİ**

Nonproliferatif diyabetik retinopati, oftalmoskopik olarak mikroanevrizmalar, intraretinal hemoraji ve vazodilatasyon gibi vasküler lezyonların görülmesiyle değerlendirilir (88). Fovea temporalinde gelişen mikroanevrizmalar erken klinik değişikliklerdir. Mikroanevrizmalar yüzeysel yada derin kapiller ağ gibi herhangi bir düzeyde hatta koroidal dolaşım düzeyinde bile oluşabilir. Mikroanevrizmanın üst boyutu 125 µ çapındadır. Glukozun retina hücrelerine girmesini, glucose-transporter-1 (Glut-1) molekülü kolaylaştırmaktadır. Hiperglisemi, sorbitol yolağı, protein kinaz-C aktivasyonu, serbest radikal formasyonu (oksidatif stress) ve NADH eksilmesi yoluyla hücre içinde yüksek glukoz düzeyleri oluşmasına yol açar. Hipergliseminin etkileri retinada muhtemelen birlikte etki göstererek retinal hücrelerin kademeli bir şekilde yavaş yavaş kaybına neden olmaktadır. Apoptotik perisitler endotel hücreleri ile kapiller basal membranı arasında sıkışıp kaldıkları için replase edilememekte ve bu nedenle de perisitlerin ölümü direkt bir şekilde perisit kitlesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Aksine, retinal endotel hücreleri artmış proliferasyon ile yenilenebilmektedir. Mikrovasküler yaşam süresini arttıran faktörlerin salgısında azalma da, iç retinanın apoptosise daha duyarlı hale gelmesinde etkili olan diğer bir mekanizma olabilir. Kapiller tıkanıklık ilerleyici NPDR'nin karakteristik bulgusu olabilir. Histopatolojik çalışmalar DR'de glial hücrelerin damar duvarına doğru göç ederek lümeni tıkadığını ortaya koymaktadır. Histopatolojik olarak bazal membran kalınlaşır. Perisitler diyabetin etkilerine karşı fazlaca duyarlıdır ve endotel hücrelerinden daha hızlı kaybedilir (91).

## **PREPROLİFERATİF DİABETİK RETİNOPATİ**

Atılmış pamuk manzarası (cotton wool spots), venöz değişiklikler, intraretinal mikrovasküler anamali (IRMA) ve genellikle derin retinal hemorajilerle

karakterizedir. Cotton-wool spotlar sinir tabakasının fokal infarktı olarak bilirse de kotu diyabetik regülasyona sahip hastalardaki zayıf aksonal transporttan kaynaklanabilmektedir (88). Altta yatan kapiller kapanmayı gösteren belirgin iskemi ile karakterizedir. Retinal kan akımının zayıflamasına bağlı vasküler kıvrımlanma artışı ve dilatasyon izlenir. Damarlarda boncuklanma hipoksinin artığını göstermektedir. İlerleyici damar hasarı kan akımını yüksek kan basıncı değerlerine dayanıklık olmayan kapiller ağa yönelmeye zorlar. Bu da kapiller düzensizliklere neden olur.

### **PROLİFERATİF DİABETİK RETİNOPATİ**

Proliferatif diyabetik retinopati, optik diskin, retinanın veya irisin neovaskularizasyonudur. Yeni damarlar kanayarak vitreus hemorajisi ve preretinal hemorajilere neden olabilir. Yeni damarlar tipik olarak perfuzyon ve nonperfuzyon sınırındaki venüllerden oluşurlar. Proliferatif diyabetik retinopati önce anjiyogenez ile başlar. Sonra fibroz dokunun yer aldığı yaranın yeniden şekillenmesi ortaya çıkar ve sonuç olarak vasküler doku ile kollajen doku yer değiştirir. Fibröz doku yeni damar gelişimine eşlik ederek traksiyonel retinal dekolmana yol açılabilir. NVE retinal iskemi bölgesindeki kapiller ağın venöz kısmından gelişir. NVD, retinal ve koroidal dolaşımdan gelişebilir. NVD retinal iskemi sonucu gelişir ve FFA' da sızıntı izlenir . Retinal neovaskularizasyon'nin oluşumuna neden olan faktörler; büyüme hormonu, insulin benzeri büyüme faktörü 1 , temel fibroblast büyüme faktörü ve VEGF/vasküler geçirgenlik faktörü olarak sayılabilir. Neovaskularizasyon gelişen gözlerde vitreusta VEGF düzeylerinde artış görülürken, panretinal laser fotokoagülasyon sonrası VEGF düzeyleri azalır. Vitreusta kollajen çapraz bağlarının nonenzimatik glikolizasyon nedeniyle oluşması vitreus kontraksiyonunun mekanizmasını oluşturabilir (92).



### **A-Nonproliferatif Evre**

1. Perisit hücreleri değişimleri → mikroanevrizmalar
2. Bazal membran kalınlaşması → geçirgenlik artışı
3. Arteriyoller hyalinozis → arteriyol lümeninde daralma
4. Venüler dilatasyon ve tortuoosite değişimleri
5. Retina komplikasyonları → sert eksudalar, mikrohemoraji
6. Makula değişimleri → makula ödemi, iskemik makülopati

### **B-Preproliferatif Evre**

1. Vasküler değişimler → kapiller tıkanma
2. Retina komplikasyonları → yumuşak eksudalar
3. İntraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA)

### **C-Proliferatif Evre**

1. Vasküler değişimler → neovaskülarizasyon
2. Hemorajiler → preretinal, intravitreal hemoraji
3. Retina dekolmanı (traksiyona bağlı)

### **2.4C- DİABETİK MAKULA ÖDEMI**

Makulanın zayıf damarlanması nedeniyle biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır.

Sonuçta makulaya yerleşik olarak oluşan retina ödeme makula ödemi denir. DMO gelişmesinde etki eden patofizyolojik olaylar sırasıyla şu şekilde özetlenebilir; 1-

Perisit kaybı, 2- Mikroanevrizma oluşumu, 3- Bazal membran kalınlaşması, 4-

Kapiller yatakta kapanma, 5- Kan-retina bariyer yıkımı, 6- Vasküler geçirgenlik artışı.

Kan retina bariyerinin bozulmasına metabolik faktörler, iskemik faktörler, hidrostatik faktörler, mekanik faktörler, enflamatuar faktörler, herediter faktörler ve toksik faktörler neden olmaktadır.

Artmış intraokuler hidrostatik basıncı, sıvının damar duvarını geçmesine neden olur (Starling kanunu). Kan retina bariyerinin yıkılması ve perisit kaybı sonucunda oluşan damar geçirgenliğinde artış yüksek oranda su tutma özelliğine sahip lipoprotein ve mukopolisakkaritlerin interselüler mesafeye geçişine ve retinanın kalınlaşmasına neden olur. Erken safhadaki DMO'de iç kan-retina bariyerindeki bozulma, dış kan-retina bariyerindeki bozulmadan daha baskın şekilde ortaya çıkmaktadır. Dış kan retina bariyeri kronik DMO'de hasar görmektedir. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar içeren proteinler deneysel olarak oluşturulmuş erken diyabetiklerde azalmıştır. Bu durum artmış damar geçirgenliğine katkı sağlayabilir. DMÖ tip 2 DM de daha sık görülür. Fundus muayenesinde izlenen makula ödemi OCT ve FFA ile desteklenir (41,45).

#### **2.4D-VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ VE DİABETİK RETİNOPATİ**

Angiogenez daha önce oluşmuş damarlardan yeni damarların gelişimidir. Anjiogenez ve neovaskularizasyon vücutta fizyolojik olarak yara iyileşmesi; embriyogenez, menstrual siklus gibi durumlarda söz konusudur. Patolojik anjiogenez ise başta tümörler olmak üzere kollajen doku hastalıkları, retinopatiler ve psoriasis gibi hastalıklarda mevcuttur (93).

Anjiogenik moleküller içinde en önemlisi ve üzerinde en çok durulanı vasküler endotelial büyüme faktörüdür. VEGF 46 kDa homodimer bir glikoproteindir. Retinal endotel hücrelerinde, diğer endotel hücrelerine göre daha fazla sayıda VEGF reseptörü vardır. VEGF vasküler endotel hücrelerindeki özgül reseptörlere bağlanarak vasküler geçirgenliği artırır. Sinyal proteinler fosforilasyona uğrar, PKC- s aktivasyonu olur. VEGF, damar geçirgenliğini arttırdığı gibi aynı zamanda anjiogenezi de uyarır. VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde yer alır. Vasküler endotelial büyüme faktörü homodimerik, heparin-binding glikoprotein yapısında bir

molekul olup çeşitli alt grupları tanımlanmıştır. VEGF A, B, C, D, E, ya da aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF206 ve VEGF145 gibi isoformları bulunmaktadır. VEGF A anjiogenezisle en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktördür. VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde saptanmıştır. VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGFR1 (flt-1), VEGFR2 (flk-1/KDR) ve VEGFR3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken, VEGF-R3 lenf damarları üzerinde yer almaktadır. Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan “hypoxia-inducible transcription factor-1” de VEGF salınımlarında etkili bulunmuştur. Ayrıca, VEGF muhtemel temel anjiogenez faktörü olma özelliği yanında; VEGF’ e maruz kalan damarlarda, endotel hücreleri arasında fenestrasyon, vesiküler organeller ve hücreler arası bağlantı oluşumuna olanak sağlayarak vasküler geçirgenliği artırır . Vasküler endotelyal büyüme faktörü, primer olarak damarlanmasında olmayan retina hücreleri, gangliyon hücreleri, müller hücreleri ve astrositler tarafından üretilir . Astrositler fetal damarsal yapının gelişiminde önemli rol oynarlar ve yeni damar oluşumunda etkilidirler . Astrositler aynı zamanda kan-retina bariyerinin oluşumunda görevlidir. Damarların bariyer özellik kazanması için sinyal görevi görürler ve retinanın endotel hücrelerinde sıkı bağlantıların oluşmasını sağlarlar (94).

Diabetik retinopatide VEGFR-2 varlığı sızıntı yapan retinal damarların varlığı ile korelasyon gösterir. Bu durum, VEGFR-2'nin vasküler salınımlarının sadece diabetik retinopati alanlarında meydana geldiğini düşündürmektedir. Endotelyal VEGFR-2 salınımları lokal hipoksi ile direkt olarak aktive olmaktadır. İn vitro VEGFR-2 gen salınımları, kardiovasküler homeostazide kritik bir faktör olan ama aynı zamanda DR gelişiminde etkili olan angiotensin-II ile direkt bir şekilde arttırılmaktadır. İleri

dönemlerde, VEGFR-2'nin arttığı iskemik alanlarda yüksek miktarlardaki VEGF-A üretimi DR'nin bulgularına neden olmaktadır.

Diyabetik retinopati modelinde, VEGF inhibisyonuyla kan-retina bariyerinin bozulması engellemiştir (95). Neovaskularizasyonun gerçekleşmesinden önce vasküler geçirgenlik artışının olduğu bilinmektedir. VEGF-A'nın retinadaki patolojik durumlarda salınımı artar. Artmış VEGF-A NPDR'de endotel hücre göçü, endotel proliferasyonunu tetikler. İskemik retinalarda hipoksinin uyardığı VEGFR-1'in sayı ve duyarlılığı artar bu da VEGF-A'nın etkisini artırır. Endotel hücreleri için bir yaşam faktörü olarak etki ettiği bilinen VEGF-A prelinik DR'nin başlangıcında retinal damar yatağı bütünlüğünü bozacak bir mekanizma olarak artıyor olabilir (96).

Diyabetik retinopatide meydana gelen ve fundus floreseinin anjiyografilerinde koyu şekilde görülen iskemik alanlarda VEGF-A'nın lokal olarak artış gösterdiği bildirilmiştir. Proliferatif diyabetik retinopatide oküler neovaskularizasyon muhtemelen, vitreusta VEGF nin iskemik retinadan kaynaklanan yüksek düzeylerine bağlı olarak meydana gelmektedir. PDR'li hastalarda aköz humor ve vitreuslarında yükselmiş VEGF-A düzeyleri saptanmıştır. Diabetin ileri yıllarında lokal VEGF-A üretimi ile induklenmiş endotel hücre hiperplazisinin progresif luminal daralmaya ve kapiller beslenme bozukluğuna yol açacağı düşünülmektedir. Bu durum iskemiye ve sonuçta VEGF-A salınımını arttırdıkça DR'de kısır bir döngüye neden olmaktadır.

Diyabetik makula ödemli olgularda VEGF düzeyleri yükselmiştir. VEGF ile uyarılmış kan-retina bariyeri parçalanmasının altında yatan mekanizmalar kompleks gibi görünmektedir. VEGF lökosit-aracılı endotel hasarı, pencere formasyonu, sıkı bağlantıların çözülmesi ve hücreler arası kitlesel akım gibi çeşitli mekanizmalarla sızıntılı damarlar oluşabilmektedir (97). Bu mekanizmalar tek başlarına yada birlikte etki ederek kan retina bariyerinin hasarlanmasına neden olabilirler. Vasküler

endotelial buyume faktorunun inhibe edilmesi ile kan-retina bariyerinin hasarı geri dönebilmektedir.

## **2.4E-DİABETİK MAKULER ÖDEM TEDAVİSİ**

### **A.ARGON LASER TEDAVİSİ**

Fokal ve grid laser DMÖ tedavisinde uzun dönem etkinliği gösterilmiş tedavi yöntemidir. Laser tedavisinin etki mekanizmasında oksijen tüketen fotoreseptörlerin yıkımının etkili olduğu düşünülmektedir. Koryokapillaristen normal zamanda retina dış tabakalarına difüze olan oksijen retina skarı nedeni ile iç retina tabakalarına difüze olmaya başlar. Bu da iç retinal tabakalarda hipoksiyi hafifletir .Laser fotokoagülasyonunun hem endotelial hem de pigment epitel hücrelerinde proliferasyona neden olduğunu düşünülmektedir. Bu sayede hem iç hem de dış kan-retina bariyerindeki hasarlı hücrelerin yerini sağlamlarının aldığı düşünülmektedir. Hafif ve orta şiddette NPDR'si olan hastalarda, kaçak olan mikroanevrizmaların fokal laser ile direk tedavisi veya diffüz maküler ödemin grid laser fotokoagülasyon ile tedavisi önerilmektedir. Panretinal fotokoagülasyon ihtiyacı olan ağır NPDR veya PDR'si olan kistik makula ödemli vakalarda PRP'yı takiben 2–4 hafta sonra maküler ödem tedavisi uygulanmalıdır. Maküla etrafı mikro anevrizmalara yapılan laser atışlarında spot çapı 50–100 mikrondan büyük, süresi de 0,05–0,1 saniyeden uzun olmamalıdır. İstenen grid şeklindeki tedavide spotlar makülanın üst, alt ve temporaline uygulanır. Laser tedavisi ile ilgili komplikasyonlar içinde santral görme kaybı, vitreus hemorajisi, kontrast sensitivitede düşüklük, skarlara bağlı santral görme alanında skotomlar ve bunlarda zamanla beraber genişleme, yetersiz renkli görme ve baş ağrısı mevcuttur. Grid laser fotokoagülasyonun hem intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonu hem de intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu ile karşılaştırıldığı çalışmalarda intravitreal enjeksiyon tedavilerinin tek

başına laser tedavisine kısa dönemde üstün oldukları tespit edilmiştir. Laser gücünü daha düşük tutabilmek için intravitreal ilaç enjeksiyonları ile maküla ödemi azaltıldıktan sonra laser yapılması önerilmektedir. Günümüzde laser teknolojisinin ilerlemesi ile etkinliği yüksek ancak doku hasarını ve ağrıyı en aza indiren laserler geliştirilmiştir. Bunların başında eşik altı mikropulse diod laser ve sarı (577nm) laser gelmektedir. Eşik altı mikropulse diod laser retina pigment epitel hasarına daha az neden olur (97).

## **B.İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF AJANLAR:**

DMÖ'de en önemli rollerden birini oynadığı ispatlanmış ve hipoksi sonucu VEGF'in arttığı gösterilmiştir. Diyabetik retinopatide de artan VEGF sonucunda retinal vasküler geçirgenlik artar ve kan-retina bariyerinin yıkılmasına ve retinal ödeme neden olur. Bevacizumab enjeksiyonunun neovaskülarizasyonları engellediği ancak VEGF enjeksiyonu sonrası oluşan damar dilatasyonlarını ve kıvrımlanma artışını engellemediği veya geri döndürmediği görülmüştür. Bu sonuç neovaskülarizasyonu başlatmak için yeterli olan VEGF miktarının kan-retina bariyerini yıkmak için gerekli miktardan çok daha az olmasına bağlanmıştır. FFA'da geniş kaçağı olanlarda minimal kaçağı olanlara göre VEGF A değerleri daha yüksek miktarda bulunmaktadır. Onay alan ilk anti-VEGF Pegaptanib Sodyumdur .VEGF-165 izoformuna etkilidir fakat günümüzde kullanımı çok sınırlı kalmıştır. Günümüzde anti-VEGF olarak kullandığımız 3 ajan bulunmaktadır. Bunlar:Ranibizumab, Bevacizumab ve Aflibercept'dir (98).

### **a.RANİBİZUMAB**

Rekombinant insan antikor fragmanıdır ve VEGF-A'nın tüm izoformları üzerine etkilidir. Monoklonal bir antikorun Fab kısmından oluşmaktadır. Diyabetik retinopati klinik araştırma ağının (DRCR) geniş multisentrik randomize klinik araştırmasında

santral tutulumu olan DMÖ'de intravitreal ranibizumab'ın erken veya geç laser ile beraber yapılmasını tek başına laser tedavisi ile karşılaştırmışlardır. 854 göz randomize olarak sham enjeksiyon ve erken laser, 0.5 mg ranibizumab ve erken laser, 0.5 mg ranibizumab ile geç laser( $\geq 24$  hf), 4 mg triamsinolon ile erken laser olarak 4 gruba ayrılmıştır. Sham veya ranibizumab enjeksiyonu 12 haftaya kadar 4 haftada bir yapılmış daha sonrasında ihtiyaca göre tekrar edilmiştir. İkinci yıl sonuçlarına göre ranibizumab ve erken laser grubunu % 29'u ranibizumab ve geç laser grubunun % 28'inin görme keskinliği 15 harf ve üstünde artmıştır. Tek başına erken laser grubunda bu oran % 18, triamsinolon ve erken laser grubunda ise % 22 olarak bulunmuştur. Üçüncü yıl sonunda, sadece laser yapılan grupta ortalama harf kazancı 3 iken erken ve geç laser ile ranibizumab yapılan gruplarda sırası ile 7 ve 9 dur. Triamsinolon ile erken laser grubunda ise 2 dir. Bu çalışma ranibizumabın tek başına laserden üstün olduğunu göstermiştir. Ranibizumab ile beraber yapılan geç laser sonuçları erken laser sonuçlarında bir miktar daha başarılı bulunmuştur (99,100). Çok merkezli bir çalışma olan READ-2 çalışmasında ise hastalar 0.5 mg ranibizumab, fokal/grid lazer tedavisi ve her ikisinin bir arada kullanılması olmak üzere üç gruba ayrılmıştır ve 24 aylık takipte DRCR'ye benzer şekilde tek başına ranibizumab ile görme keskinliğinde artış sağlandığı tespit edilmiştir. Resolve ve Restore çalışmalarında da ranibizumab benzer etkinlikleri göstermiştir. Resolve'de DMÖ'sü olan 151 hasta alınmış, hastalar 0.3 mg veya 0.5 mg ranibizumab ve tedavisiz takip grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. On iki aylık sonuçlara göre enjeksiyon yapılan gruplarda santral maküla kalınlığında azalma tespit edilmiş, görme keskinliği ise 0.3 mg, 0.5 mg ve takip gruplarında sırası ile 11.8 harf artışı, 8.8 harf artışı ve 1.4 harf kaybı şeklinde olmuştur. 303 hastanın tamamladığı Restore çalışmasında 3 grup bulunmaktadır. İlk grupta ranibizumab+sham lazer, ikinci grupta

ranibizumab+lazer, üçüncü grupta ise, lazer+sham enjeksiyon şeklindedir. Birinci yıl sonunda ilk grupta ortalama 7.9 harf, ikinci grupta 7.1 harf, üçüncü grupta 2.3 harf kazancı olmuştur(101).

## **b.BEVACİZUMAB**

Tam uzunlukta rekombinant insan antikorudur. Tüm VEGF-A izoformlarına karşı aktiftir. Ranibizumabdan farklı olarak antikorun sadece Fab kısmını değil tamamını içermesi sebebiyle vitreus yarı ömrü ranbizumabdan uzundur. Farmakokinetik olarak tek doz 1.25 mg/0.05 mL intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun 6-7 hafta kadar etkili olması beklenmektedir. Diyabetik Retinopati Klinik Araştırmalar Ağı'nın (DRCR) yaptığı faz 2 randomize klinik çalışma, intravitreal bevacizumabın DMÖ'de ödemi azalttığını göstermiştir. Hastaların fokal fotokoagülasyon; 2 intravitreal 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu 0. ve 6. haftada, 2 intravitreal 2,5 mg bevacizumab enjeksiyonu 0. ve 6. haftada; 0. haftada 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu ve 6. haftada sham enjeksiyonu ve üçüncü haftada fokal fotokoagülasyon ile beraber 0. ve 6. haftada 1.25 mg of bevacizumab enjeksiyonu olmak üzere 5 tedavi koluna ayrılmıştır ve 12 ay boyunca takip edilmiştir. Bu çalışmada; tek başına 2 doz bevacizumab tedavisi alan iki grupta da en iyi görme keskinliği düzeyleri tek başına lazer uygulanan gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu gruplardaki en iyi değerler 3. haftada elde edilmiştir. Ancak bu iki grubun birbirlerine herhangi bir üstünlüğü tespit edilmemiştir. Tek doz enjeksiyonun fotokoagülasyona avantajı tespit edilememiştir . Goyal ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan meta-analiz çalışmasında İVB enjeksiyonunda en sık görülen yan etki hastaların %18-20'sinde görülen ön kamara reaksiyonu olmuştur. Daha düşük oranlarda GİB yükselmesi, vitreus hemorajisi, traksiyonel dekolman, retinopatinin ilerlemesi, endoftalmi ve sistemik yan etkilerin görüldüğü de tespit edilmiştir. Diyabetik Retinopati Klinik



Araştırmalar Ağı'nın 107 hastada yaptığı çalışmada intravitreal bevacizumab uygulanmış ve 3 hastada kardiyak problemler ortaya çıkmıştır (102). Bevacizumab ile deksametazon implantının karşılaştırıldığı BEVORDEX çalışmasında bevacizumab grubunda 42 hasta 4 haftada bir enjeksiyon almış, deksametazon grunda 46 hasta 16 haftada bir enjeksiyon almış ve 12 ay sonuçları karşılaştırmıştır. 10 harf ve üstünde artış bevacizumab grubunda % 40 oranında bulunurken deksametazon implant grubunda %41 oranında bulunmuştur.

### **c.AFLİBERCEPT:**

115kDa ağırlığındaki yeni anti VEGF ajandır. Tüm VEGF proteinlerini bloke ettiği için gözün VEGF tuzağı olarak adlandırılır. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörlerinin hücre dışı kısımlarına benzeyen füzyon proteindir. Ranibizumab ve bevacizumab gibi VEGF A'nın tüm izoformlarına bağlanırken buna ek olarak VEGF-B ve plasental büyüme faktörüne de bağlanmakta ve bu şekilde daha etkili olduğu ileri sürülmektedir. Multisentrik, ift maskeli aktif-kontrollü faz 2 klinik çalışması olan 52 haftalık "DME ve VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact" (DA VINCI) alışmasında amacı afliberceptin DMÖ deki etkiniliğini ve güvenliğini fokal/ grid fotokoagülasyon ile karşılaştırmaktır. Hastalara her 4 haftada bir uygulanan 0.5 mg aflibercept; her 4 haftada bir uygulanan 2 mg aflibercept; ilk 3 ay ayda bir daha sonra 8 haftada bir uygulanan 2 mg aflibercept; ilk 3 ayda bir daha sonra ihtiyaç olduğu uygulanan 2 mg aflibercept ve maklar lazer fotokoagülasyon uygulaması olmak üzere 5 tedavi seçeneğinden biri uygulanmıştır. Hastalar her 4 haftada bir kontrol edilmişlerdir. 24 hafta sonuçlarına göre intravitreal afliberceptin maküler laser'e göre anlamlı derecede görmede artış sağladığı tespit edilmiştir. Farklı genetik popülasyonlarda çalışılan VISTA ve VIVID çalışmalarında ise aflibercept ile laser tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışma olup 872 hasta 3 gruba ayrılmış. Birinci gruba 4

haftada bir 2 mg aflibercept, ikinci gruba ilk 5 ay aylık enjeksiyon sonrası 8 haftada bir 2mg aflibercept, üçüncü gruba maküler laser fotokoagülasyon uygulanmıştır. VISTA grubunda 52. haftada aflibercept alan gruplarda sırası ile 12.5 ve 10.7 harf artışı varken laser grubunda harf artışı 0.2 bulunmuştur. VIVID grubunda ise harf artışı aflibercept alan gruplarda sırası ile 10.5 ve 10.7 iken laser grubunda 1.2 olarak tespit edilmiştir. Aflibercept enjeksiyonu sonucu oluşan yan etkileri oküler hiperemi, konjunktival hemoraji, göz içi basınç artışı, enjeksiyon yerinde hasar, korneal abrazyon, katarakt, endoftalmi, retina dekolmanıdır. Sistemik yan etkileri ise hipertansiyon, serebral vasküler olay ve myokardiyal infarktustur (103,104) .

### **C.İNTRAVİTREAL TRIAMSİNOLON ASETONİD**

İntravitreal steroid kullanımının subtenon ve peribulber enjeksiyonlara göre avantajları vardır. İntravitreal enjeksiyon ile steroidler kan-retina bariyerine takılmadan retinayı etkilemektedirler. Etki ettikleri yerde daha yüksek doz miktarına ulaşabilir ve daha uzun süre etkilerini sürdürürler. Triamsinolonun intravitreal uygulamadan sonraki en etkin olduğu dönem enjeksiyondan sonraki 1. ve 3. aylar arasındır .İntravitreal kortikosteroidlerin potansiyel komplikasyonları steroid ilişkili ve enjeksiyon ilişkili olarak ikiye ayrılır. Steroid ilişkili olanlardan en sık olan katarakt gelişimi ve steroid ilişkili glokomdur. İntravitreal triamsinolonun verilen dozu artıkça yan etki gelişme riski artmaktadır.Enjeksiyonla ilişkili ciddi yan etkileri ise retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ve endoftalmidir. İntravitreal triamsinolon tedavisinin maküler ödemli olgularda görme keskinliğini arttırdığı ve/veya maküler kalınlıkta azalma sağladığı gösterilmiştir . “Diabetik Maküler Ödem için Triamsinolon Çalışma Grubu”nun sonuçlarına göre; lazer tedavisi sonrası ödemi devam ettiği için İVTA tedavisine başlanan hastaların iki yıl sonraki görme keskinliklerinde kontrol gurubundan beş ve daha fazla harf kazançları olduğu tespit edilmiştir. Tedavisiz geçen üç yıldan sonraki

beş yıllık sonuçlarda bu farkın ortadan kalktığı belirlenmiştir (105). Gillies ve ark. 33 olguyu 2 yıl boyunca ortalama 2.63 enjeksiyon uygulayarak takip etmişler; tüm hastalarda ortalama görme keskinliğinin her enjeksiyon sonrası arttığını ancak bu artış ve fovea kalınlığındaki azalma ile enjeksiyon sayısı arasında korelasyon olmadığını gözlemlemişlerdir. Gilles ve ark. yaptığı başka bir çalışmada İVTA enjeksiyonu yapılan hastaların % 28 'inde topikal anti-glokomatöz tedavi ihtiyacı doğmuş ancak bu hastaların % 52,4'ünde 6. ay kontrollerinde, % 71'inde ise ortalama 8 ay içinde bu tedavi kesilmiştir. Bashshur ve ark. İVTA enjeksiyonu öncesine göre GİB değerlerinin enjeksiyondan sonra en yüksek değerine 3. ayda ulaşmakta olduğunu ve 12. ayda başlangıca döndüğünü bildirmişlerdir. LASER ve İVTA kombinasyonunun tek başına hem LASER'den hem de İVTA'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir (106,107). İVTA sonrası ödem azaldıktan sonra LASER yapılmasının daha düşük güç kullanılmasına imkan sağlayacağı, LASER'in yan etkilerini ve neden olduğu kalıcı hasarı azaltacağı ileri sürülmektedir.

#### **D.SUBTENON VE PERİBULBER STEROİD ENJEKSİYONU**

Laser tedavisi ile beraber veya tek başına DMÖ'de kullanılabilen bir yöntemdir. Retinada yeterli kortizon seviyesine ulaşmak bu enjeksiyonların en büyük sorunu olsa da kısa dönem için görme keskinliğinde artış ve santral makula kalınlığında azalmaya sebep olmaktadır, ancak bu etkisi intravitreal tedavinin altında kalmaktadır. Subtenon enjeksiyon intravitreal enjeksiyondan daha az invazif görülse de ilacın koroid içine veya retinal kan dolaşımı içine verilmesi, globun perforasyonu, retinal arter tıkanıklığı, katarakt ,blefaropitozis, orbital yağ atrofisi, konjunktival nekroz ve şaşılık gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

## **E.YAVAŞ SALINIMLI İNTRAVİTREAL FLUOSİNOLON ASETONİDE**

Diyabetik maküler ödem tedavisinde iki çeşit intravitreal flucinolone acetonide implantı geliştirilmiştir (Retisert®, Illuvien®). Ancak henüz bu iki ilacın da DMÖ tedavisinde FDA onayı bulunmamaktadır. Tekrarlayan intravitreal enjeksiyonların sık tekrarlanması hem komplikasyonlar açısından riskli hem de maliyet açıdan pahalı olabilmektedir. Retisert, yavaş salınımlı intravitreal fluocinolone acetonide implantı bu sıkıntıları aşmak için geliştirilmiştir. Üveite bağlı kronik maküler ödemin tedavisinde kullanılmak üzere onay alan bir ilaçtır. Pearson ve ark. yaptığı çalışmada intravitreal fluocinolone acetonide implantı yerleştirilen gözler ile standart laser tedavisi uygulanan gözler karşılaştırılmıştır. İmplant yerleştirildikten 36 ay sonra, implant yerleştiren grupta maküler ödem gözlerin %58'inde, diğer grupta ise %30'unda ortadan kalkmıştır. Görme keskinliğinde 3 sıra ve üstü artış, implant yerleştirilen grupta gözlerin %28'inde, standart laser tedavisi uygulanan grupta gözlerin %15'inde tespit edilmiştir. Her iki parametrede de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak implantın yan etkilerinin fazlalığı yaygın kullanımını sınırlandırmıştır. Fakik gözlerin %95'inde katarakt formasyonu gelişirken, gözlerin %35'inde göz içi basınç (GİB) yükselmesi olmuştur (108).

## **E.YAVAŞ SALINIMLI İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT**

Yapılan çalışmalarda DMÖ de makular kalınlıkta azalma ve görme keskinliğinde artış elde edilmiştir. 0.7mg deksametazon implantı ve 0,35 mg deksametazon implantının birbirleri ve izlem grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada; doksanıncı günde görme keskinliği artışı en çok 0.7 mg deksametazon içeren implant tedavisi alan grupta olmuştur. Ancak 180. günde her 3 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki deksametazon alan grupta da %15 oranında GIB de 10 mmHg ve üstünde artış tespit edilmiştir. İzlem grubunda bu oran % 2 de kalmıştır. Her ne kadar GIB

yükselmesi tespit edilse de bu oranlar IVTA ile meydana gelen GIB yüksekliği oranlarından düşük kalmıştır. Bir başka çalışmada ise 0.7 mg deksametazon implantı vitrektomize gözlerde DMÖ'e karşı 26. haftada başlangıca göre anlamlı düzelleme sağlamıştır. Diyabetik maküler ödemde deksametazon implantının etkinliğini değerlendirmek için MEAD çalışma grubu tarafından 1048 hastayı kattıkları çalışmalarında ise hastalar 3 gruba ayrılmış; birinci grubu 0,7mg deksametazon implantı enjekte edilenler, ikinci grubu 3.5mg deksametazon implantı enjekte edilenler oluştururken; üçüncü grubu ise sham enjeksiyon grubu oluşturmaktadır. Üç yıllık sonuçları yayınlanan çalışmaya göre ortalama santral retinal kalınlık azalması gruplarda sırası ile 111, 108 ve 42 mikron seviyesinde olmuştur. Fakik hastalarda katarakt gelişme oranları ise yine sırası ile % 67.9, % 64.1, ve % 20.4 olarak tespit edilmiştir. Tekrarlayan enjeksiyonların da güvenilir olduğu ve makulanın tekrarlayan enjeksiyonlara da cevap verdiği, ancak makula kalınlığındaki incelmeyin görme keskinliği artışından daha hızlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Katarakt dışında sık görülen komplikasyonları subkonjunktival hemoraji ve göz içi basınç artışıdır. Göz içi basınç artışı genellikle ilaçlarla kontrol edilebilmekte ya da tedavisiz kontrol altında tutulabilmektedir (109,110).

## **2.5-İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT (OZURDEX®)**

İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonlarının yan etki ve komplikasyonların riskini azaltmak için yavaş salınımlı intravitreal deksametazon (Ozurdex®, Allergan) implantı geliştirilmiştir. Ozurdex®, Retina Ven Dalı Tıkanıklığı veya Santral Retinal Ven Tıkanıklığını takiben, maküler ödemi olan yetişkin hastaların tedavisinde ve gözün posterior segmentinde, kendisini non-infeksiyöz üveit şeklinde gösteren enflamasyonu olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Intravitreal deksametazon implant mikronize deksametazon ve polilaktik asit ile glikolik asidin biyoçözünür kopolimeridir. Deksametazon implant intravitreal enjeksiyon sonrası aylar içerisinde glikolik ve laktik aside ve sonuçta karbondioksit ile suya dönüşür. Deksametazon implant, kan retina bariyerinin bozulmasına neden olan başta anti vasculer endotelyal growt factor (VEGF) olmak üzere birçok mediyatörün vitreusta seviyelerini ve vasküler geçirgenliği azaltmaktadır

Ozurdex deksametazonun yanında Ester uçlu 50:50 poli D,L-laktid-ko-glikolid Asit uçlu 50:50 poli D,L-laktid-ko-glikolid içerir. Çubuk şeklinde bir implant içerir ve tek kullanımlıktır ve implant yaklaşık 0.46 mm çapında ve 6 mm uzunluğundadır. Tek kullanımlık aplikatörü sadece intravitreal kullanım içindir. Aseptik koşullar altında yapılmalıdır. Lokal anestezi uygulanmalıdır. Aplikatörün güvenlik kulakçığı düz bir şekilde çekilir. İğne, eğimli kısmı skleraya göre yukarıda kalacak şekilde skleraya yaklaşık 1 mm kadar sokulur ve silikon uç konjonktivanın karşısında kalana kadar vitröz boşluk içinde gözün ortasına doğru yeniden yönlendirilir. İşitilebilir bir klik sesi fark edilene kadar tetik butonuna yavaşça basılır. Aplikatör gözden çıkarılmadan önce, tetik butonuna tamamen basıldığından ve aplikatör yüzeyi ile aynı hizada olacak şekilde kilitlenmiş olduğundan emin olunmalıdır. Ozurdex enjekte edildikten hemen sonra, implantasyonun başarılı olduğunun doğrulanması amacıyla, enjeksiyonun yapıldığı kadranda indirekt oftalmoskopi yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan ve böbrek yetmezliği olan hastalarda özel bir önlem gerektirmemektedir. Çocuklarda makuler ödem ile ilgili kullanımı bulunmamaktadır. 65 yaş üstü hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Gebelik kategorisi C dir. Deksametazon süte geçmektedir.

Etkin maddeye yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet , aktif epitelyal herpes simpleks keratiti (dendritik keratit), çiçek, su çiçeği, mikobakteriyel

enfeksiyonlar ve fungal hastalıklar dahil, çoğunlukla kornea ve konjonktivanın viral hastalıklarından oluşan aktif veya şüpheli oküler veya perioküler enfeksiyon , ilaçla yeterince kontrol altına alınamayan glokom vakaları , posterior lens kapsülü yırtığı olan afakik gözlerde ozurdex enjeksiyonu kontrendikedir.

Güçlü bir kortikosteroid olan deksametazonun, enflamatuvar yanıtta ödemi, fibrin birikimi, kapiller sızıntı ve fagositik göçü inhibe ederek enflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi deksametazon etki olarak triamsinolon asetonide göre üç kat daha fazla güçte bir sentetik glukokortikoiddir. Fakat deksametazon 5.5 saat tahmini vitreus yarılanma ömrü ile hızla vitreustan temizlenen küçük bir moleküldür. Bu hızlı yarılanma ömrü sık enjeksiyon ihtiyacına neden olmakta ve klinik uygulamada kullanımı mümkün olmamaktadır. Bu nedenle intravitreal kullanımda sürekli salınım preparatı geliştirildi. Deksametazonun implant formu 22 gauge özel enjektörü kullanılarak pars plana yoluyla göz içine yerleştirilmekte ve böylece toplamda deksametazon 0.7 mg dozda vitreusa verilmiş olmaktadır. Chang-Lin ve ark maymunlarda yaptıkları çalışmada ozurdexin ilk 2 ayda maksimum konsantrasyon da vitreusta saptadıklarını ve 6. aydan sonra etkili konsantrasyonun altında kaldığını belirtmişlerdir. 6 aya kadar gözde etkisi süren bir implantın güvenilir oluşu ve iyi tolere edilebilmesi çok önemlidir. Deksametazonun tavşanlarla yapılan bir çalışmada 800 mikrogram ve üzerinde retinal toksisite gösterdiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada 4,8 miligrama kadar elektrofizyolojik testlerle retinal fizyolojide olumsuz bir etkinin olmadığı gösterilmiştir (111).

Üveiti veya Irvine-Gass sendromuna ikincil makula ödemi olan hastalarda deksametazon implantı uygulanmıştır. Floresein sızıntısında ise belirgin bir iyileşme olduğu görülmüştür. Ozurdex'in diabetik makula ödeminde de fayda sağladığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Diyabetik maküler ödemde deksametazon

implantının etkinliğini değerlendirmek için MEAD alışma grubu tarafından 1048 hastanın katıldığı çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış; birinci grubu 0,7mg deksametazon implantı enjekte edilenler, ikinci grubu 3.5mg deksametazon implantı enjekte edilenler oluştururken; üçüncü grubu ise sham enjeksiyon grubu oluşturmuş. Santral retinal kalınlık azalması gruplarda sırası ile 111, 108 ve 42 mikron seviyesinde olmuştur. Zucchiatti ve ark. persistan diabetik makuler ödemli olan ve öncesinde lazer fotokoagulasyon, anti-VEGF ve steroid tedavileri uygulanmış 9 hastaya intravitreal ozurdex tedavisi uygulamışlar, görme keskinliğinde ve santral retina kalınlığında ilk 4 ayda iyileşme olduğunu 6. aydan itibaren 8 hastaya tekrar enjeksiyon ihtiyacının doğduğunu belirtmişlerdir. Vitrektomize gözlerdeki tekrar eden makula ödemli tedavisinde de ozurdex kullanılmaya başlanmıştır. Multisentrik bir çalışmada 55 göze ozurdex tedavisi uygulanmış görme keskinliğinde anlamlı bir iyileşme olduğu belirtilmiştir (110).





### 3-MATERYAL –METOD

Eylul 2015- Eylul 2016 tarihleri arasında retina damar tıkanıklığı, diabetes mellitus, non infeksiyöz arka üveit ya da psodofakik ödem tanısı ile polikliniğimize başvuran ve intravitreal deksametazon implant uygulanması kararı verilen hastalar çalışmaya alındı. 38 hastanın 40 gözü prospektif olarak incelendi. DMÖ nedeniyle grid lazer FK tedavisi uygulanmış fakat maküla ödemi devam eden veya tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonları uygulanmasına rağmen makula ödemi bulunan, psödofakik ödemi olan hastalarda da topikal steroid ve asetazolamid tedavisi sonrası uygulanan anti-VEGF tedavisine rağmen geçmeyen makula ödemi olan ve enfeksiyöz olmayan arka üveitli hastalarda subtenon steroid enjeksiyonuna rağmen sık tekrarlayan makula ödemi olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

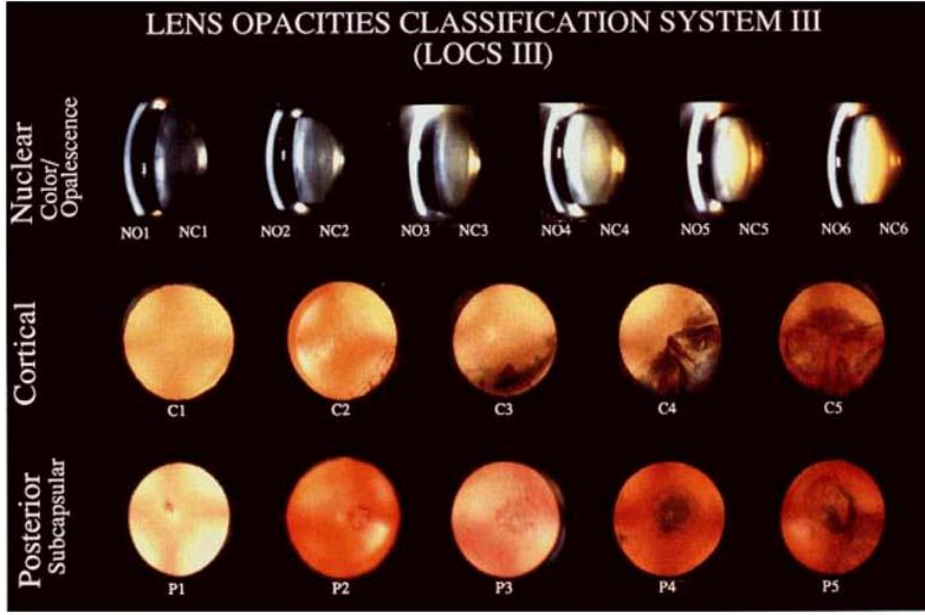
Glokomu olan hastalar, çocuk ve gebe hastalar çalışma dışı bırakıldı. Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde her hastadan bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istendi. Hasta bilgilendirme formunu imzalamak istemeyen hastalar çalışmaya alınmadı. İntravitreal deksametazon enjeksiyon öncesi ve sonrası hastalar 1.gün, 1.hafta, 1. 3. ve 6. aylarda kontrollere çağrıldı

Preoperatif dönemde olguların sistemik ve oftalmolojik hikayeleri alındı. Görme keskinliği enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.ay,3.ay,6. aylar değerlendirildi. Görme keskinliği LogMar eşeliyle değerlendirildi. Göz içi basıncı enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay goldman aplanasyon tonometrisi (CSO®,Italy) ile ölçüldü. Her muayenede biyomikroskopik (Topcon SL-3G®,Japan) ön segment muayeneleri yapıldı. Arka segment 78 D lens kullanılarak biyomikroskopik indirekt oftamoskopi ile incelendi ve bulgular kaydedildi. Her hastanın intravitreal

enjeksiyon öncesi Fundus Flouresein Anjiografileri (FFA) (Canon CF-1<sup>®</sup>, Japan) çekildi.

Her hastaya gonyoskopik muayene yapıldı. Gonyoskopik değerlendirme enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1.hafta,1.ay,3.ay ve 6.ay yapıldı. Poliklinik koşullarında karanlık odada yapıldı. Gonyoskopi üst, nazal, alt, temporal 4 kadranda açı değerlendirildi. Shaffer sistemi kullanıldı.4.derece(35-45°) açı en geniş açıdır ve siliyer cismin rahatlıkla görülür.3.derece (25-35°) açı skleral mahmuzun görülebildiği açık açıdır. 2.derece(20°) sadece trabekulumun görüldüğü dar açıdır. 1.derece(10°) açı sadece schwalbe hattının görüldüğü çok dar açıdır. 0.derece iridokorneal temasa bağlı kapalı açıdır. Tüm hastaların spektral OCT (Retinascan Advanced RS-3000; NIDEK) ile santral makula kalınlığı ve ön segment açı ölçümleri yapıldı. OCT ile ön segment muayenesinde ön kamarada açı (ACA), trabeküler iris space area (TISA 500), ve angle opening distance (AOD500) ölçümleri yapıldı.OCT ölçümleri enjeksiyon öncesi,enjeksiyon sonrası 1.ay,3.ay ve 6.ay yapıldı.

Pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra biyomikroskopik muayeneye göre katarakt derecelendirmesi için LOCS 3 (lens opacities classification system 3) sınıflaması kullanıldı. Bu sınıflamaya göre katarakt türleri nukleer, kortikal, arka subkapsuler katarakt olarak 3 sınıfa ayrılmıştır. Nukleer katarakt renk ve opaklaşmaya göre NO1-NC1' dan NO6-NC6' ya kadar 6 evreye ayrılmıştır.Kortikal katarakt C1' den C5' e kadar 5 evreye ayrılmıştır. Arka subkapsuler katarakt P1'den P5 'e kadar 5 evreye ayrılmıştır. Katarakt derecelendirmesi enjeksiyon öncesi , enjeksiyon sonrası 1.ay,3.ay ve 6.ay yapıldı



Her hastaya ultrasonik pakimetre (İPac<sup>®</sup> Pachymeter, USA) ile ölçüm yapıldı. Topografi (CSO Sirius 3D Scheimpflug Camera<sup>®</sup>, İtaly) ile de pakimetrik ölçüm yapıldı. Her hastanın ön-arka aks ölçümü optik biyometri (AL-Scan NIDEK<sup>®</sup>, Japan) ile yapıldı. Ön-arka aks ölçümü enjeksiyon öncesi , enjeksiyon sonrası 1.ay,3.ay ve 6.ay yapıldı. Speküler mikroskop ile (Konan<sup>®</sup>, Japan) endotel hücre yoğunluğu (ECD) ,varyasyon katsayısı (CV), hegzogonalite ve santral kornea kalınlığı ölçüldü. Speküler mikroskopide central method kullanılarak ölçümler alındı. Bu ölçüm yönteminde korneanın santrali cihaz tarafından otomatik olarak belirlendi ve hücreler santralden tek tek mouse ile işaretlenerek ölçüldü. Speküler mikroskopisi ile ölçüm enjeksiyon öncesi , enjeksiyon sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay yapıldı

### **İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT UYGULAMASI**

- İşlem ameliyathanede ve steril şartlarda gerçekleştirildi.
- Enjeksiyon yapılacak göze topikal aneztezik olarak proparakain damlatıldı.
- Cilt antisepsi yapıldı ve hasta üzeri örtüldü. Antiseptik olarak % 5' lik polivinilpirolidon iyot kullanıldı ve 3 dakika beklendi.

-Blefarosta takıldı ve tekrar % 5'lik povidin-iyodin konjonktivaya damlatıldı ve 3 dakika beklendi.

-Psö dofakik hastalarda limbustan 3,5 mm, fakik hastalarda 4 mm uzakta 0,7 mg deksametazon tek kullanımlık aplikatör ile vitreus içine enjekte edildi.

-Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk uçlu aplikatör ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı.

-Enjeksiyondan sonra hastalar siprofloksasin içeren pomad ile kapatıldı ve bir gün sonra kontrole çağırıldı. Bir hafta boyunca günde beş kere topikal moksifloksasin damla önerildi.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Araştırma verisi SPSS( Statistical Package for Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc,Chicago,IL) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel( histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler(Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Tüm ölçüm değişkenlerinin normal dağılım göstermediği saptandı. İki bağımlı grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Wilcoxon işaretli sıralar testi, üç ve daha fazla bağımlı grup arasında ise Friedman Testi uygulandı. Üç ve daha fazla bağımlı grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik post- hoc boferroni düzeltmesi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testiyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## 4-BULGULAR

Araştırma kapsamında intravitreal deksametazon implant (Ozurdex®) uygulanan toplam 38 hastanın 40 gözü incelendi. İki hastaya bilateral uygulama yapıldı. İncelenen hastaların yaş ortalaması  $61,39 \pm 12,08$  (min:36-maks:83) olup, %63,2'si kadın, %36,8'i erkekti. İntravitreal deksametazon implantı uygulanan 40 gözün %47,5'i sağ, %52,5'i ise sol gözdü (Tablo 4.1).

Hastaların %42,5'ini(17) retinal ven dal tıkanıkları , %27,5'ini(11) ven kök tıkanıklığı, %20'sini(8) diabetik makuler ödem hastaları, % 7,5 'unu(3) üveit hastaları ve %2,5'ini(1) psodofakik makuler ödem hastaları oluşturmaktadır. 17 hastaya intravitreal deksametazon implant öncesi herhangi bir enjeksiyon tedavisi uygulanmamıştır.7 hastaya ozurdex enjeksiyonu öncesi sadece ranibizumab ,3 hastaya sadece intravitreal triamsinolon tedavisi uygulanmıştır.1 hastaya ozurdex öncesinde bir ranibizumab ve bir aflibersept kombinasyon tedavisi uygulandı.1 hastaya ozurdex öncesinde 6 ranibizumab ,1 triamsinolon, 1 bevacizumab tedavisi uygulandı.11 hastaya ozurdex öncesi hem bevacizumab hem ranibizumab tedavi uygulandı. Ranibizumab uygulanan hastalara ortalama 3 enjeksiyon uygulandı.İntravitreal triamsinolon uygulana hastalara ortalama 1,53 enjeksiyon uygulandı.Uygulama yapılan gözlerin % 42,5'i psödofak, %57.5'i fakik idi.

**Tablo 4.1.** Hastaların yaş ortalamaları , cinsiyetleri ve İmplant uygulanan gözleri

<b>Yaş (yıl) (n=38), <math>\bar{X} \pm S</math> (min-maks)</b>	61,39 $\pm$ 12,08 (36-83)
<b>Cinsiyet (n=38), n (%)</b>	
Kadın	24 (63,2)
Erkek	14 (36,8)
<b>Uygulama Yapılan Göz (n=40), n (%)</b>	
Sağ	19 (47,5)
Sol	21 (52,5)

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; %: Yüzde

Uygulama yapılan veyapılmayan diğer göz arasında farklı zamanlardaki ortalama en iyi düzeltilmişgörme keskinliği değerleri ve kendi içinde zamanla ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki değişim Tablo 4.2'de sunulmuştur.

İntravitreal deksametazon implant uygulaması yapılan 40 gözün enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1., 3. Ve 6. aylardaki ortalama en iyi düzeltilmişgörme keskinliği değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon öncesinden kaynaklandığı görüldü. ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Uygulama yapılan gözlerin enjeksiyon sonrası 1., 3. Ve 6. Aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (LogMAR) değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü. (Tablo 4.2, Şekil 4.1).

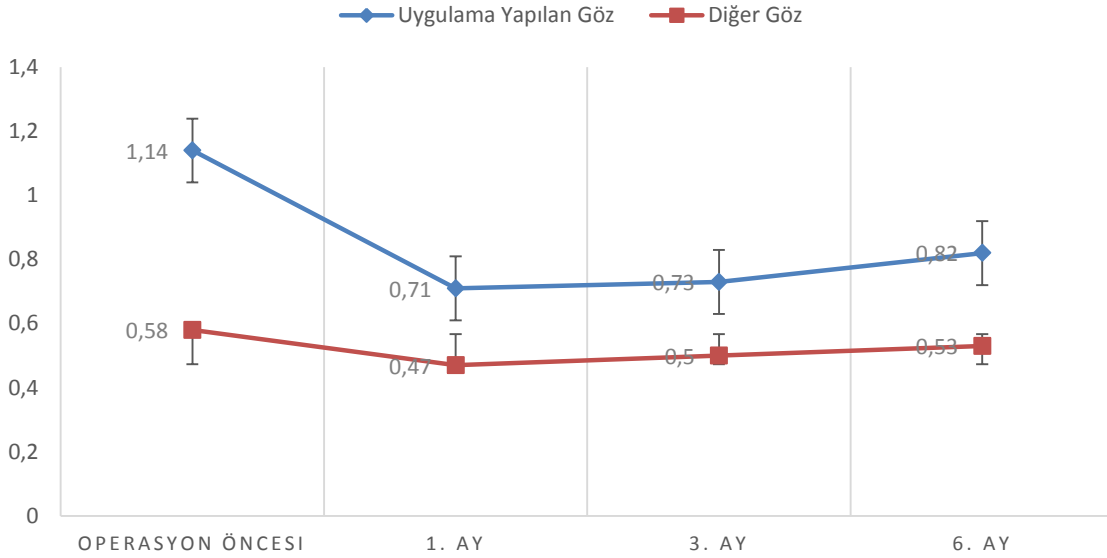
Uygulama yapılmayan diğer gözlerde ise enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. Aylar arasında görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.2, Şekil 4.1).

**Tablo 4.2.**Uygulama Yapılan ve Diğer Göz Arasında Farklı Zamanlardaki Ortalama En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliğinin Dağılımı ve Kendi İçinde Zamanla Görme Keskinliğindeki Değişim

Ölçüm Yapılan Zaman	VA (LogMAR)		p**
	Uygulama Yapılan Göz $\bar{X}\pm S$	Diğer Göz $\bar{X}\pm S$	
Enjeksiyon Öncesi	1,14±0,84 <sup>bcd</sup>	0,58±0,90	<b>0,001</b>
1. Ay	0,71±0,73	0,47±0,78	<b>0,012</b>
3. Ay	0,73±0,76	0,50±0,83	<b>0,010</b>
6. Ay	0,82±0,79	0,53±0,86	<b>0,006</b>
	<b>p*</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,351</b>

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi; \*\*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi  
bPost-hoc ikili karşılaştırmada “1. Ay” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001)  
cPost-hoc ikili karşılaştırmada “3. Ay” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001)  
dPost-hoc ikili karşılaştırmada “6. Ay” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001)

### VA (LOGMAR)



**Şekil 4.1.** Zamanla Uygulama Yapılan ve Diğer Gözün Görme Keskinliğinin Değişimi

Uygulama yapılan ve diğer göz arasında farklı zamanlardaki ortalama foveal kalınlığının dağılımı ve kendi içinde zamanla ortalama foveal kalınlıktaki değişim Tablo 4.13'te sunulmuştur.

İntravitreal deksametazon implant uygulaması yapılan gözlerin enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında ortalama foveal kalınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (  $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon öncesinden kaynaklandığı görüldü (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ). Uygulama yapılan gözlerin enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. Aylardaki foveal kalınlığı enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.3).

Uygulama yapılmayan diğer gözlerde ise enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. Aylar arasında foveal kalınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Uygulama Yapılan ve Diğer Göz Arasında Farklı Zamanlardaki Foveal Kalınlığının Dağılımı ve Kendi İçinde Zamanla Foveal Kalınlıktaki Değişim

Ölçüm Yapılan Zaman	Foveal Kalınlık		$p^{**}$
	Uygulama Yapılan Göz $\bar{X}\pm S$	Diğer Göz $\bar{X}\pm S$	
Enjeksiyon Öncesi	510,7±141,2 <sup>bcd</sup>	313,2±130,2	<b>&lt;0,001</b>
1. Ay	300,9±71,5	267,5±50,1	<b>0,019</b>
3. Ay	356,1±139,8	273,9±56,5	<b>0,014</b>
6. Ay	403,0±155,4	307,7±123,2	<b>0,002</b>
	$p^*$	<b>&lt;0,001</b>	0,785

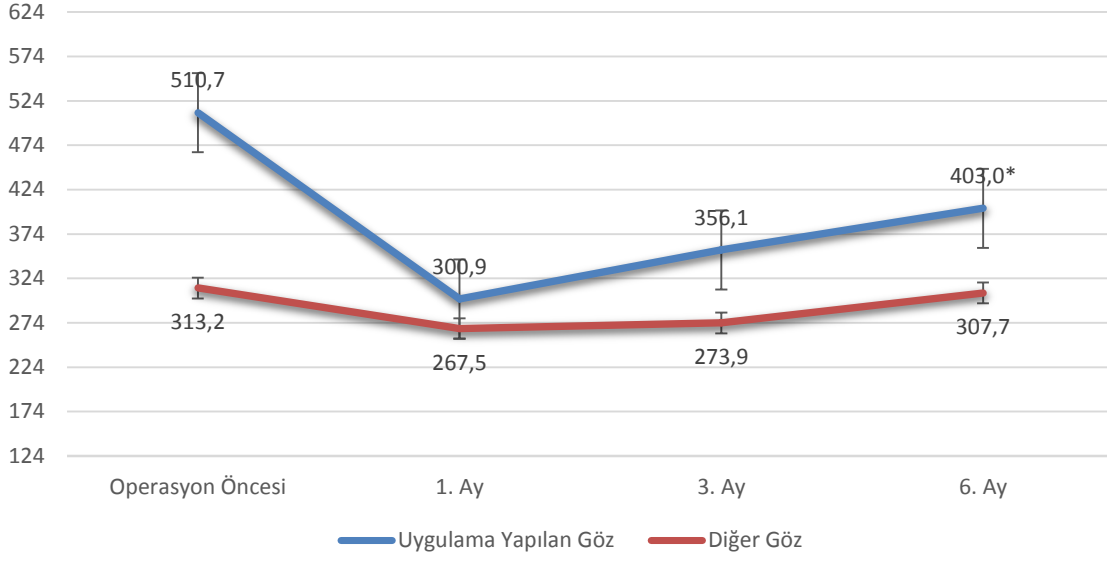
$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi; \*\*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi  
bPost-hoc ikili karşılaştırmada "1. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ )

cPost-hoc ikili karşılaştırmada "3. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ )

dPost-hoc ikili karşılaştırmada "6. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ )



## Foveal Kalınlık

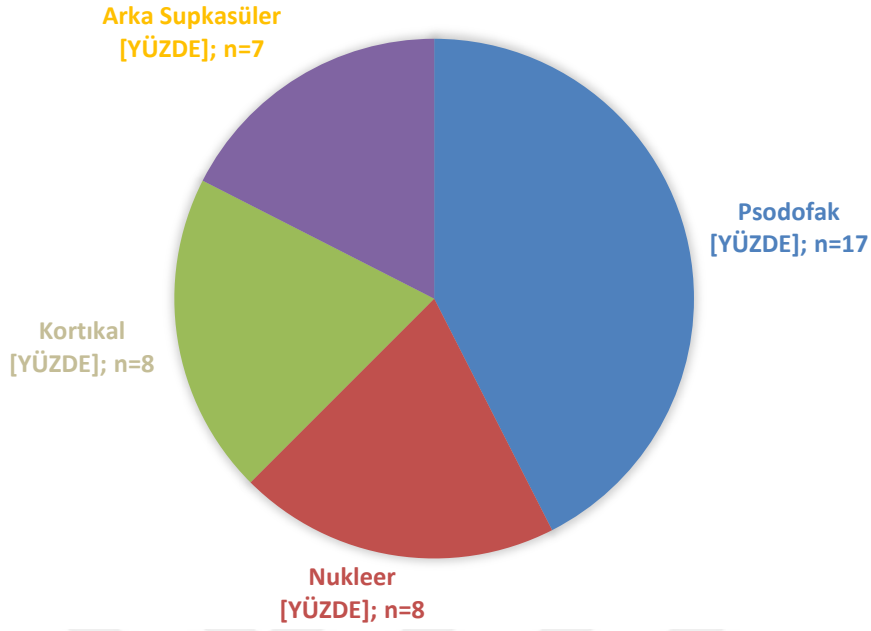


**Şekil 4.2.** Uygulama Yapılan ve Diğer Gözün Zamanla Foveal Kalınlığının Değişimi

\*Post-hoc ikili karşılaştırmada “enjeksiyon öncesiyle” istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Araştırma kapsamında incelenen 40 gözün %20,0'ünün(n=8) katarakt tipi kortikal , %20,0'ünün (n=8) nükleer ve %17,5'inin (n=7) arka subkapsülerdi. %42,5 (n=17) göz psödo-fak idi.(Şekil 4.2).

## LENS DURUMU



**Şekil 4.3.** İncelenen Gözlerin Lens Durumu

Uygulama yapılan gözün zamanla ortalama katarakt evresindeki değişim Tablo 4.4'de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen gözlerin enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. Aylar arasında katarakt evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon öncesiyle enjeksiyon sonrası 3. Ve 6. Aylar arasında (sırasıyla  $p = 0,002$ ,  $p < 0,001$ ) ve enjeksiyon sonrası 1. Ay ile enjeksiyon sonrası 3. Ve 6. Aylar arasında (sırasıyla  $p = 0,007$ ,  $p < 0,001$ ) olduğu görüldü. Enjeksiyon sonrası 3. Ve 6. Aylardaki katarakt evresi enjeksiyon öncesinden ve enjeksiyon sonrası 1. Aydan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Uygulama yapılan gözün LOCS 3'e gör katarakt evresindeki zamanla değişimi

Ölçüm Yapılan Zaman	Katarakt Evresi
	$\bar{X} \pm S$
Enjeksiyon Öncesi	1,48±0,51 <sup>cd</sup>
1. Ay	1,83±0,78 <sup>cd</sup>
3. Ay	2,22±0,95
6. Ay	2,59±0,96
	<b>p*</b> <0,001

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi

cPost-hoc ikili karşılaştırmada "3. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

dPost-hoc ikili karşılaştırmada "6. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Uygulama yapılan ve diğer göz arasında farklı zamanlardaki ortalama göz içi basıncının dağılımı ve kendi içinde zamanla ortalama göz içi basıncındaki değişim Tablo 4.5'te sunulmuştur.

İntravitreal deksametazon implant uygulaması yapılan gözlerin enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1.hafta ve 1.ve 3 Aylar arasında göz içi basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). 6.ayda ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon öncesinden kaynaklandığı görüldü.Uygulama yapılan gözlerin enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. Aylardaki göz içi basıncı enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.5).

Uygulama yapılmayan diğer gözlerde ise enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. Aylar arasında göz içi basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.5).

İntravitreal deksametazon implant uygulaması yapılan ve yapılmayan gözler arasında hem enjeksiyon sonrası 1. hafta, hem 1. Ay, hem de 6. Aydaki göz içi basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Uygulama yapılan gözlerin hem enjeksiyon sonrası 1. hafta, hem 1. Ay, hem de 6. Aydaki göz içi basınçları uygulama yapılmayan gözlerden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.5).

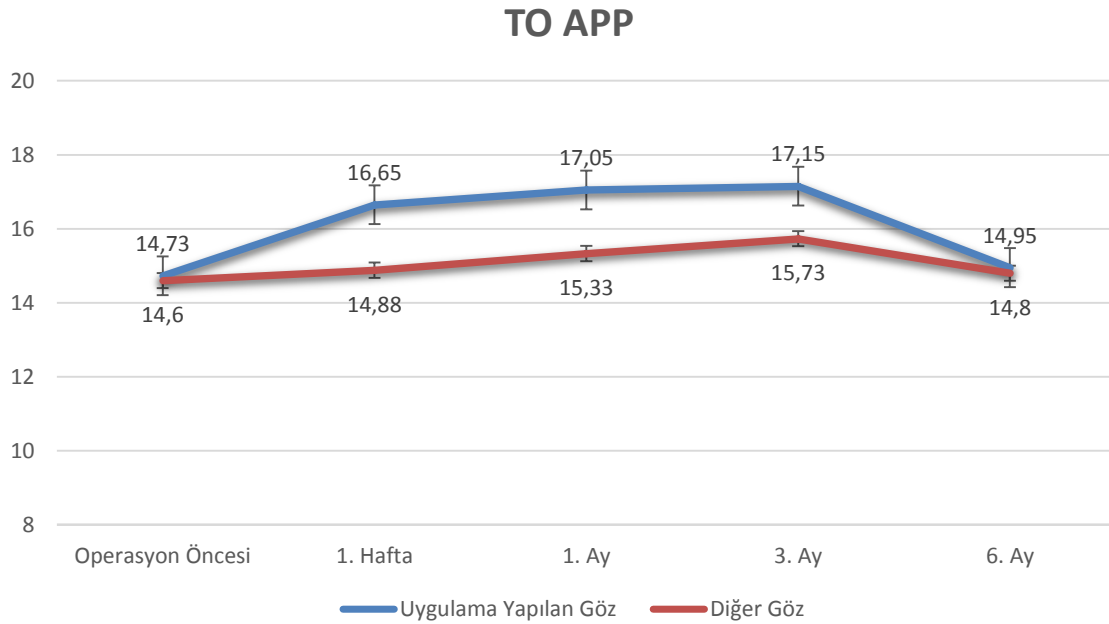
**Tablo 4.5.** Uygulama Yapılan ve Yapılmayan Diğer Göz Arasında Farklı Zamanlardaki Ortalama Göz İçi Basıncının Dağılımı ve Kendi İçinde Zamanla OrtalamaGöz İçi Basıncındaki Değişim

Ölçüm Yapılan Zaman	Göz İçi Basıncı (TO APP)		p**
	Uygulama Yapılan Göz $\bar{X}\pm S$	Diğer Göz $\bar{X}\pm S$	
Enjeksiyon Öncesi	14,73±3,58 <sup>bcd</sup>	14,60±3,54	0,462
1. Hafta	16,65±4,21	14,88±3,02	<b>0,001</b>
1. Ay	17,05±4,40	15,33±3,84	<b>0,005</b>
3. Ay	17,15±6,65	15,73±3,41	0,112
6. Ay	14,95±4,47	14,80±2,51	<b>0,037</b>
	<b>p*</b>	<b>0,019</b>	<b>0,132</b>

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi; \*\*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi  
bPost-hoc ikili karşılaştırmada "1.hafta" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,004)

cPost-hoc ikili karşılaştırmada "1. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,002)

dPost-hoc ikili karşılaştırmada "3. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,003)



**Şekil 4.4.** Uygulama Yapılan ve Diğer Gözün Zamanla Göz İçi Basıncının Değişimi  
\*Post-hoc ikili karşılaştırmada enjeksiyon öncesiyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Uygulama yapılan ve diğer göz arasında farklı zamanlardaki kornea kalınlığının dağılımı ve kendi içinde zamanla ortalama merkezi kornea kalınlığındaki değişim Tablo 4.6'te sunulmuştur.

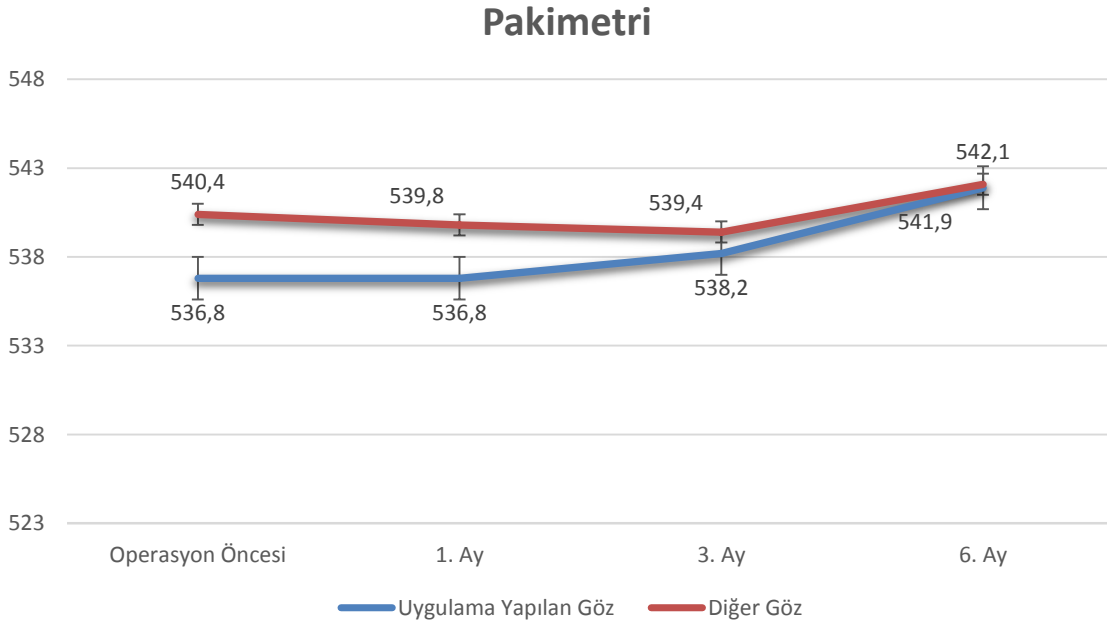
İntravitreal deksametazon implant uygulaması yapılan gözlerin enjeksiyon öncesi, ve enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. Aylar arasında ortalama merkezikornea kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ) . Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon öncesiyle 3. Ve 6. Aylar arasında (sırasıyla  $p = 0,004$ ,  $p = 0,003$ ) ve enjeksiyon sonrası 1. Ay ile 3. Ve 6. Aylar (sırasıyla  $p = 0,005$ ,  $p = 0,002$ ) arasında olduğu görüldü. Uygulama yapılan gözlerin enjeksiyon sonrası 3. ve 6. Aylardaki kornea kalınlıkları enjeksiyon öncesinden ve enjeksiyon sonrası 1. Aydan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.6). Uygulama yapılmayan diğer gözlerde ise enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. Aylar arasında ortalama merkezi kornea kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.6).

İntravitreal deksametazon implant uygulaması yapılan ve yapılmayan gözler arasında ölçüm yapılan tüm zamanlardaki ortalama merkezi kornea kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Uygulama Yapılan ve Yapılmayan Diğer Göz Arasında Farklı Zamanlardaki Kornea Kalınlığının Dağılımı ve Uygulama yapılan gözlerin Kendi İçinde Zamanla ortalama merkezi Kornea Kalınlığındaki Değişim

Ölçüm Yapılan Zaman	Ortalama Merkezi Kornea Kalınlığı (Pakimetri)		p**
	Uygulama Yapılan Göz $\bar{X} \pm S$	Diğer Göz $\bar{X} \pm S$	
Enjeksiyon Öncesi	536,8±33,3 <sup>cd</sup>	540,4±35,8	0,308
1. Ay	536,8±34,7 <sup>cd</sup>	539,8±38,5	0,285
3. Ay	538,2±32,5	539,4±39,7	0,662
6. Ay	541,9±35,7	542,1±35,1	0,977
	<b>p*</b>	<b>0,018</b>	<b>0,237</b>

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi; \*\*Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi  
cPost-hoc ikili karşılaştırmada "3. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı  
dPost-hoc ikili karşılaştırmada "6. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı



**Şekil 4.5.** Uygulama Yapılan ve yapılmayan diğer Gözün Zamanla ortalama merkezi Kornea Kalınlığının Değişimi

Uygulama yapılan gözün farklı zamanlardaki gonyoskopik muayene sonuçlarının dağılımı Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Uygulama yapılan gözlerde ortalama gonyoskopik muayene sonucu nazalde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. Hafta, 1., 3. ve 6. Aylar arasında en az bir

zaman aralığında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği %95 güven ile tespit edildi ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon öncesiyle 3. ve 6. Aylar arasında (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $P=0,003$ ) ve enjeksiyon sonrası 1.hafta ile 3. ve 6. Aylar arasında (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ) olduğu görüldü. Uygulama yapılan gözlerin nazalinin 3. ve 6. Aylardaki gonyoskopik derecesi enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. Haftadan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.7).

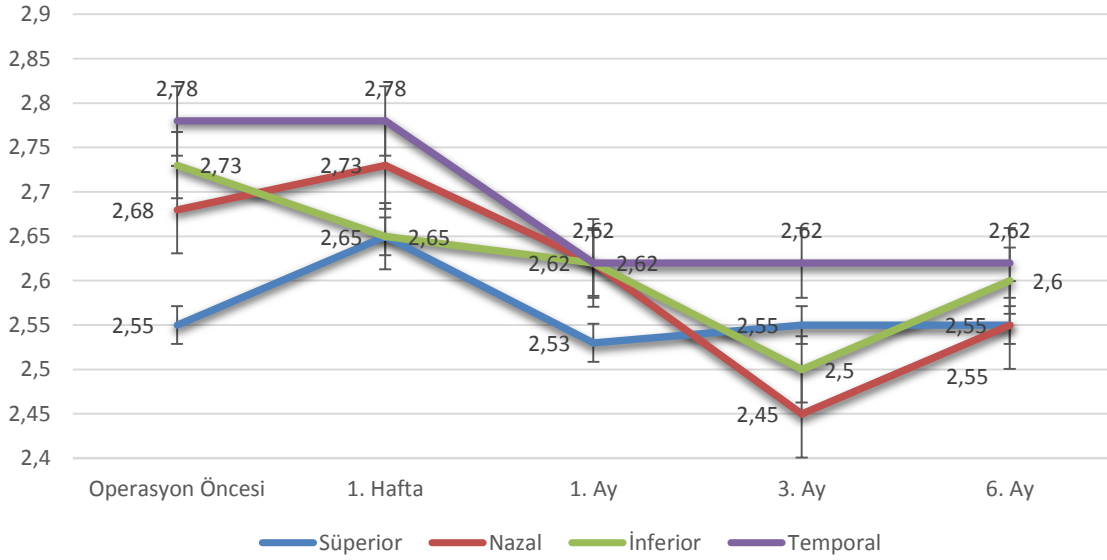
Diğer taraftan uygulama yapılan gözlerde gonyoskopik muayeneön kamera açısının gonyoskopik değerlendirmesisonucu üst, alt, süperior, inferior ve temporalde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. Hafta, 1., 3. ve 6. Aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Uygulama Yapılan Gözün Farklı Zamanlardaki Ön Kamara Açısının Gonyoskopik Değerlendirilmesi

Ölçüm Zaman	Yapılan	Gonyoskpoik Muayene			
		Süperior $\bar{X}\pm S$	Nazal $\bar{X}\pm S$	İnferior $\bar{X}\pm S$	Temporal $\bar{X}\pm S$
Enjeksiyon Öncesi		2,55±0,50	2,68±0,47 <sup>de</sup>	2,73±0,55	2,78±0,48
1. Hafta		2,65±0,53	2,73±0,51 <sup>de</sup>	2,65±0,53	2,78±0,48
1. Ay		2,53±0,55	2,62±0,54	2,62±0,59	2,62±0,49
3. Ay		2,55±0,50	2,45±0,50	2,50±0,51	2,62±0,49
6. Ay		2,55±0,50	2,55±0,50	2,60±0,50	2,62±0,49
	<b>p*</b>	0,598	<b>0,010</b>	0,073	0,070

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi; \*\*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi  
<sup>d</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada “3. Ay” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı  
<sup>e</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada “6. Ay” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

## Gonyoskopik Muayene



**Şekil 4.6.** Uygulama Yapılan ve Diğer Gözün Zamanla Kornea Kalınlığının Değişimi  
\*Post-hoc ikili karşılaştırmada “enjeksiyon öncesiyle” istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

#Post-hoc ikili karşılaştırmada “1.hafta” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Uygulama yapılan ve yapılmayan diğer gözde farklı zamanlarda optik koherans tomografi ile ön kamera açısı (OCT-ACA) değerlendirildi. Ortalamasonuçların dağılımı ve kendi içinde zamanla ortalama OCT-ACA sonuçlarındaki değişim Tablo 4.8’da sunulmuştur.

Uygulama yapılan gözlerde OCT-ACA’da nazalde ve inferiorda enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu nazaldeki anlamlı farkın enjeksiyon öncesiyle enjeksiyon sonrası 3. ve 6. aylar arasında (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,004$ ) ve enjeksiyon sonrası 1. ay ile 3. ve 6. aylar arasında ( $p=0,005$ ,  $p=0,003$ ), inferiordaki anlamlı farkın ise enjeksiyon öncesiyle enjeksiyon sonrası 3. ve 6. aylar arasında olduğu görüldü. Uygulama yapılan gözlerin nazalinin 3. ve 6. aylardaki OCT-ACA sonucu enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. aydan, inferiorunun 3.



ve 6. aylardaki OCT-ACA sonucu enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak dar tespit edildi. (Tablo 4.8).

Diğer taraftan uygulama yapılan gözlerde OCT-ACA'da üst ve temporalde enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.8).

Uygulama yapılmayan gözlerde ise; OCT-ACA'da nazalde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon öncesiyle enjeksiyon sonrası 6. ay arasında olduğu görüldü ( $p=0,003$ ). Uygulama yapılmayan gözlerin nazalinin 6. aydaki OCT-ACA sonucu enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.8).

Diğer taraftan uygulama yapılmayan gözlerde OCT-ACA'da süperior, altve temporalde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.8).

Uygulama yapılan ve yapılmayan gözler arasında enjeksiyon sonrası 3. aydaki temporal OCT-ACA sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p<0,05$ ), enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ve 6. aylardaki OCT-ACA sonuçları benzerdi ( $p>0,05$ ). Uygulama yapılan gözlerin enjeksiyon sonrası 3. aydaki temporal OCT-ACA sonucu uygulama yapılmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.8).

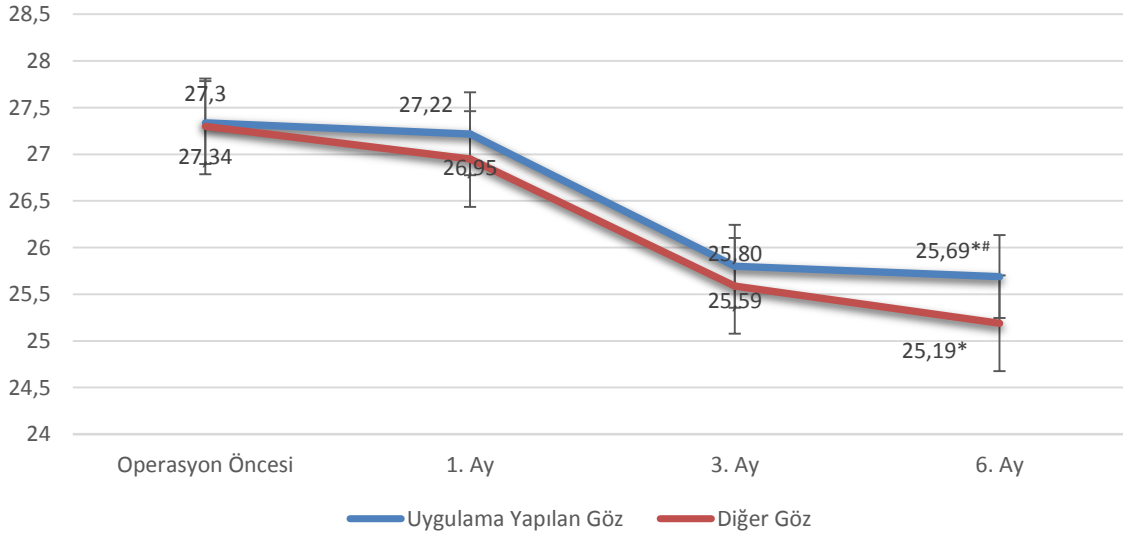
Diğer taraftan uygulama yapılan ve yapılmayan gözler arasında enjeksiyon öncesindeki, enjeksiyon sonrası 1., 3. Ve 6. Aylardaki süperior, nazal ve inferior OCT-ACA sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.**Uygulama Yapılan ve Diğer Göz Arasında Farklı Zamanlardaki OCT-ACA Sonuçlarının Dağılımı ve Kendi İçinde Zamanla OCT-ACA Sonuçlarındaki Değişim

OCT-ACA		Enjeksiyon Öncesi	1. Ay	3. Ay	6. Ay	p*
		$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
Süperior	Uygulanan Göz	26,02±6,2 5	25,33±5,8 0	26,00±5,8 1	25,94±6,8 5	0,140
	Diğer Göz	25,26±5,5 6	23,31±5,5 4	24,06±7,2 4	24,00±6,9 4	0,140
		<b>p**</b>	0,297	0,149	0,668	0,924
Nazal	Uygulanan Göz	27,34±6,4 5 <sup>cd</sup>	27,22±6,5 1 <sup>cd</sup>	25,80±6,0 1	25,69±6,2 5	0,029
	Diğer Göz	27,30±7,4 6 <sup>d</sup>	26,95±7,3 0	25,59±6,7 0	25,19±6,3 6	0,030
		<b>p**</b>	0,563	0,666	0,830	0,692
İnferior	Uygulanan Göz	29,34±7,1 8 <sup>cd</sup>	28,53±7,4 5	27,81±7,6 8	27,87±7,5 3	0,016
	Diğer Göz	26,98±7,8 0	26,06±6,8 4	27,35±8,1 7	26,90±8,1 4	0,542
		<b>p**</b>	0,056	0,332	0,675	0,945
Temporal	Uygulanan Göz	27,68±8,5 6	27,80±6,2 4	27,70±7,5 1	27,16±7,9 9	0,470
	Diğer Göz	25,30±7,1 3	26,05±6,8 0	25,24±7,6 0	24,33±6,9 1	0,112
		<b>p**</b>	0,068	0,114	0,010	0,103

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi; \*\*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi  
cPost-hoc ikili karşılaştırmada "3. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı  
dPost-hoc ikili karşılaştırmada "6. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

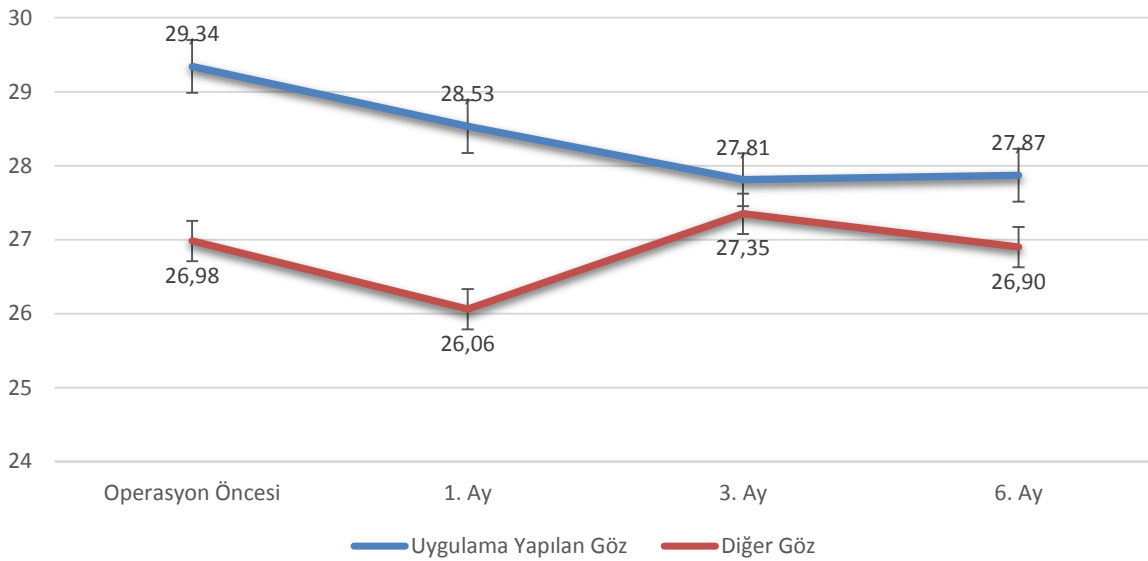
### OCT-ACA-Nazal



**Şekil 4.6.** Uygulama Yapılan ve Diğer Gözün Zamanla Nazal Taraf OCT-ACA Sonuçlarının Değişimi

\*Post-hoc ikili karşılaştırmada “enjeksiyon öncesiyle” istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

### OCT-ACA-İnferior



#Post-hoc ikili karşılaştırmada “1.Ay” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

**Şekil 4.8.** Uygulama Yapılan ve Diğer Gözün Zamanla İnferior Taraf OCT-ACA Sonuçlarının Değişimi

\*Post-hoc ikili karşılaştırmada “enjeksiyon öncesiyle” istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

\*Post-hoc ikili karşılaştırmada “1.Ay” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Uygulama yapılan ve diğler göz arasında farklı zamanlardaki optik kohorens tomografi ile angle opening distance(OCT-AOD500) sonuçlarının dağılımı ve kendi içinde zamanla ortalamaOCT-AOD500 sonuçlarındaki değışim Tablo 4.9'de sunulmuştur.

Uygulama yapılan gözlerde OCT-AOD500'de inferiorde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon öncesiyle enjeksiyon sonrası 3. ve 6. aylar arasında olduğı görüldü (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,004$ ). . Uygulama yapılan gözlerin inferiorunun 3. ve 6. aylardaki OCT-AOD500 sonucu enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.9).

Diğler taraftan uygulama yapılan gözlerde OCT-AOD500'de süperior, nazal ve temporalde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9).

Uygulama yapılmayan gözlerde ise; OCT-AOD500'de süperior, nazal, inferior ve temporalde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.**Uygulama Yapılan ve Diğer Göz Arasında Farklı Zamanlardaki OCT-AOD500 Sonuçlarının Dağılımı ve Kendi İçinde Zamanla OCT-ACA Sonuçlarındaki Değişim

OCT-AOD500		Enjeksiyon Öncesi	1. Ay	3. Ay	6. Ay	p*
		$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
<b>Süperior</b>	Uygulanan Göz	497,3±150, 6	481,7±12 8,9	517,9±155, 3	496,1±165, 2	0,13 5
	Diğer Göz	481,5±134, 3	443,1±12 0,2	477,8±156, 5	441,6±165, 8	0,08 1
		<b>p**</b>	0,391	0,079	0,896	0,943
<b>Nazal</b>	Uygulanan Göz	541,6±168, 8	536,5±16 4,9	508,3±152, 1	505,9±148, 5	0,16 1
	Diğer Göz	535,9±184, 2	528,2±15 8,5	498,5±155, 2	491,4±132, 5	0,45 3
		<b>p**</b>	0,597	0,440	0,681	0,439
<b>Inferior</b>	Uygulanan Göz	588,2±177, 5 <sup>cd</sup>	562,7±18 3,9	555,7±178, 2	554,1±173, 3	<b>0,01</b> <b>4</b>
	Diğer Göz	536,7±200, 6	504,6±15 6,1	547,4±199, 1	501,4±187, 2	0,05 8
		<b>p**</b>	<b>0,031</b>	0,352	0,681	0,432
<b>Temporal</b>	Uygulanan Göz	549,6±217, 2	531,6±13 5,2	542,4±178, 4	539,8±181, 9	0,84 1
	Diğer Göz	489,3±171, 9	505,5±15 7,6	501,2±173, 2	472,6±153, 2	0,65 6
		<b>p**</b>	0,052	0,491	0,190	0,107

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi; \*\*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi  
cPost-hoc ikili karşılaştırmada "3. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı  
dPost-hoc ikili karşılaştırmada "6. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Uygulama yapılan ve diğer göz arasında farklı zamanlardaki optik kohorens tomografi ile trabeküler iris space area (OCT-TISA500) sonuçlarının dağılımı ve kendi içinde zamanla OCT-AOD500 sonuçlarındaki değişim Tablo 4.10'de sunulmuştur.

Uygulama yapılan gözlerde OCT-TISA500'de inferiorda enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon öncesinden kaynaklandığı görüldü (sırasıyla p=0,003, p=0,005, p=0,001). Uygulama

yapılan gözlerin inferiorunun 1., 3. ve 6. aylardaki OCT-TISA500 sonucu enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.10).

Diğer taraftan uygulama yapılan gözlerde OCT-TISA500'de süperior, nazal ve temporalde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.10).

Uygulama yapılmayan gözlerde ise; OCT-TISA500'de süperior, nazal, inferior ve temporalde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Uygulama Yapılan ve Diğer Göz Arasında Farklı Zamanlardaki OCT-TISA500 Sonuçlarının Dağılımı ve Kendi İçinde Zamanla OCT-ACA Sonuçlarındaki Değişim

OCT-TISA500		Enjeksiyo	1. Ay	3. Ay	6. Ay	$p^*$
		n Öncesi				
		$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
<b>Süperi</b>	Uygulanan Göz	0,19±0,06	0,18±0,05	0,20±0,06	0,19±0,06	0,325
	Diğer Göz	0,18±0,05	0,17±0,05	0,19±0,06	0,17±0,05	0,066
	$p^{**}$	0,475	0,082	0,779	0,943	
<b>Nazal</b>	Uygulanan Göz	0,21±0,07	0,20±0,07	0,19±0,06	0,19±0,06	0,252
	Diğer Göz	0,21±0,06	0,20±0,06	0,19±0,06	0,18±0,06	0,320
	$p^{**}$	0,610	0,491	0,992	0,194	
<b>İnferior</b>	Uygulanan Göz	0,22±0,07 <sub>bcd</sub>	0,21±0,07	0,21±0,07	0,21±0,07	<b>0,006</b>
	Diğer Göz	0,20±0,08	0,20±0,09	0,21±0,07	0,20±0,07	0,076
	$p^{**}$	<b>0,031</b>	0,603	0,464	0,491	
<b>Tempo</b>	Uygulanan Göz	0,21±0,08	0,20±0,06	0,20±0,07	0,21±0,07	0,834
	Diğer Göz	0,18±0,07	0,19±0,06	0,19±0,07	0,18±0,06	0,973
	$p^{**}$	0,061	0,355	0,258	0,087	

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi; \*\*Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi  
bPost-hoc ikili karşılaştırmada "1. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,003$ )  
cPost-hoc ikili karşılaştırmada "3. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,005$ )  
dPost-hoc ikili karşılaştırmada "6. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ )

Uygulama yapılan ve diğer göz arasında farklı zamanlardaki speküler sonuçlarının dağılımı ve kendi içinde zamanla speküler sonuçlarındaki değişim Tablo 4.11'da sunulmuştur.

Uygulama yapılan gözlerde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ve 3. aylar arasında spekülerle ölçülen ortalama endotel hücre yoğunluğu (CD) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon sonrası 3. aydan kaynaklandığı görüldü. (sırasıyla  $p = 0,013$ ,  $p = 0,009$ ) Uygulama yapılan gözlerin 3. aydaki CD değeri enjeksiyon öncesinden ve enjeksiyon sonrası 1. aydan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.11).

Diğer taraftan uygulama yapılan gözlerde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ve 3. aylar arasında speküler mikroskopla ölçülen varyasyon katsayısı (CV), hegzogonalite (HEX) ve pakimetri (PACH) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.9).

Uygulama yapılmayan gözlerde ise; enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ve 3. aylar arasında spekülerle ölçülen CD, CV, HEX ve PACH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.11).

Uygulama yapılan ve yapılmayan gözler arasında enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1, 3. ve 6. Aylardaki ortalama CD, CV, HEX ve PACH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.**Uygulama Yapılan ve Diğer Göz Arasında Farklı Zamanlardaki Speküler Sonuçlarının Dağılımı ve Kendi İçinde Zamanla Speküler Ölçüm Sonuçlarındaki Değişim

Speküler		Enjeksiyon Öncesi	1. Ay	3. Ay	p*
		$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
CD	Uygulanan Göz	2211,7±370,6	2207,1±351,9	2163,8±357,7 <sup>a</sup> <sub>b</sub>	<b>0,018</b>
	Diğer Göz	2219,8±263,2	2265,9±254,2	2102,8±551,9	0,179
	<b>p**</b>	0,852	0,881	0,356	
CV	Uygulanan Göz	37,86±5,55	40,14±6,47	40,05±5,22	0,511
	Diğer Göz	40,70±8,46	41,35±5,85	41,94±9,22	0,842
	<b>p**</b>	0,278	0,443	0,176	
HEX	Uygulanan Göz	54,86±6,84	55,81±7,32	56,63±8,25	0,481
	Diğer Göz	53,70±8,55	53,95±7,52	53,72±8,92	0,879
	<b>p**</b>	0,904	0,172	0,124	
PACH	Uygulanan Göz	567,5±43,0	564,1±43,9	556,5±44,3	0,810
	Diğer Göz	556,9±35,2	558,8±39,7	563,3±41,2	0,104
	<b>p**</b>	0,089	0,765	0,538	

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi; \*\*Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi  
aPost-hoc ikili karşılaştırmada “enjeksiyon öncesi” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,013)

bPost-hoc ikili karşılaştırmada “1. Ay” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,009)

Uygulama yapılan ve diğer gözlerin kendi içinde topografi ile ölçülen pakimetri ve spekülerle ölçülen pakimetri dağılımı Tablo 4.12’da sunulmuştur.

Uygulama yapılan ve yapılmayan gözlerin kendi içinde hem enjeksiyon öncesinde, hem de enjeksiyon sonrası 1. Ay ve 3. Ayda topografik pakimetri ve spekülerle ölçülen pakimetri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05).

Uygulama yapılan ve yapılmayan gözlerin kendi içinde hem enjeksiyon öncesinde, hem enjeksiyon sonrası 1. Ayda, hem de enjeksiyon sonrası 3. Ayda spekülerle ölçülen ortalama merkezikornea kalınlığı topografi ile ölçülen kornea kalınlığından anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.12)



**Tablo 4.12.** Uygulama Yapılan ve yapılmayan Diğer Gözlerin Kendi İçinde topografik Pakimetri ve Spekülerle Ölçülen Kornea Kalınlığının Dağılımı

Ölçüm Yapılan Zaman	Uygulama Yapılan Göz		$p^*$	Diğer Göz		$p^*$
	Topografik Pakimetre $\bar{X}\pm S$	Speküler Pakimetri $\bar{X}\pm S$		Topografik Pakimetre $\bar{X}\pm S$	Speküler Pakimetri $\bar{X}\pm S$	
Enjeksiyon Öncesi	536,8±33,3	567,5±43,0	<0,00 1	540,4±35,8	556,9±35,2	<0,00 1
1. Ay	536,8±34,7	564,1±43,9	<0,00 1	539,8±38,5	558,8±39,7	<0,00 1
3. Ay	538,2±32,5	556,5±44,3	0,001	539,4±39,7	563,3±41,2	<0,00 1

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi

Uygulama yapılan ve diğer göz arasında farklı zamanlardaki ortalama aksiyel uzunluk (AL) ölçüm sonuçlarının dağılımı ve kendi içinde zamanla ortalama aksiyel uzunluk ölçüm sonuçlarındaki değişim Tablo 4.13'de sunulmuştur.

Uygulama yapılan gözlerde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında AL değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 3. Ve 6. Aylar arasında olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,008$ ). Uygulama yapılan gözlerin 3. ve 6. aylardaki AL değeri enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yükseldi (Tablo 4.13).

Diğer taraftan uygulama yapılan gözlerde enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında ön kamara derinliği (ACD) ve white to white (WTW) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.13).

Uygulama yapılmayan gözlerde ise; enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylar arasında AL, ACD ve WTW değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.**Uygulama Yapılan ve Diğer Göz Arasında Farklı Zamanlardaki Ortalama Aksiyel Uzunluk Ölçüm Sonuçlarının Dağılımı ve Kendi İçinde Zamanla Ortalama Aksiyel Uzunluk Ölçüm Sonuçlarındaki Değişim

<i>IOL</i>		Enjeksiyo	1. Ay	3. Ay	6. Ay	<i>p</i> *
		n Öncesi				
		$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
<b>AL</b>	Uygulanan Göz	23,17±1,0 3 <sup>cd</sup>	23,17±0,9 9	23,22±0,9 8	23,21±1,0 1	<b>0,004</b>
	Diğer Göz	23,24±1,0 2	23,25±0,9 4	23,27±0,9 8	23,27±0,9 0	
	<b><i>p</i>**</b>	<b>0,020</b>	<b>0,015</b>	<b>0,082</b>	<b>0,005</b>	
<b>ACD</b>	Uygulanan Göz	3,26±0,33	3,40±0,34	3,36±0,45	3,41±0,86	0,392
	Diğer Göz	3,37±0,57	3,27±0,39	3,34±0,54	4,14±2,47	0,852
	<b><i>p</i>**</b>	<b>1,000</b>	<b>0,035</b>	<b>0,812</b>	<b>0,889</b>	
<b>WTW</b>	Uygulanan Göz	10,99±2,6 7	11,86±0,3 2	11,79±0,4 8	10,97±2,4 4	0,392
	Diğer Göz	10,94±2,8 4	11,89±0,5 0	11,70±0,8 9	11,62±0,3 2	
	<b><i>p</i>**</b>	<b>0,798</b>	<b>0,071</b>	<b>0,061</b>	<b>0,442</b>	

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Friedman Testi; \*\*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi  
cPost-hoc ikili karşılaştırmada "3. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001)  
dPost-hoc ikili karşılaştırmada "6. Ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,008)

Psö dofakik ve fakiklerde uygulama yapılan ve diğer göz arasında farklı zaman aralıklarındaki görme keskinliği değişiminin dağılımı Tablo 4.14'te sunulmuştur.

Psö dofakik hastalarda uygulama yapılan gözün enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1., 3. Ve 6. Aylarda görme keskinliğindeki azalış miktarı uygulama yapılmayan diğer gözden anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p=0,014, p=0,038, p=0,030)) (Tablo 4.14).

Aynı şekilde fakik olan hastalarda da uygulama yapılan gözün enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1., 3. Ve 6. Aylarda görme keskinliğindeki azalış miktarı uygulama yapılmayan diğer gözden anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p=0,005, p=0,004, p=0,014)) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Psödofakik ve Fakiklerde Uygulama Yapılan ve Diğer Göz Arasında Farklı Zaman Aralıklarındaki Görme Keskinliği Değişiminin Dağılımı

		VA (LogMAR)		
		Uygulama Yapılan Göz	Diğer Göz	<i>p</i> *
		Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
<b>Psödofakik (n=17)</b>	1. Ay-OÖ	-0,20 (-1,3;0)	0 (-1,30;0,30)	<b>0,014</b>
	3. Ay-OÖ	-0,30 (-1,3;0,20)	0 (-1,30;0,04)	<b>0,038</b>
	6. Ay-OÖ	-0,20 (-1,20;0,48)	0 (-1,20;0,18)	<b>0,030</b>
<b>Fakik (n=23)</b>	1. Ay-OÖ	-0,30 (-1,94;0,10)	0 (-0,48;0,12)	<b>0,005</b>
	3. Ay-OÖ	-0,22 (-1,94;0,22)	0 (-0,48;0,20)	<b>0,004</b>
	6. Ay-OÖ	-0,12 (-1,94;1,00)	0 (-0,30;1,00)	<b>0,014</b>

OÖ: Enjeksiyon öncesi; \*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Psödofakik ve fakiklerde uygulama yapılan ve diğer göz arasında farklı zaman aralıklarındaki göz içi basınç (GİB) değişiminin dağılımı Tablo 4.15'te sunulmuştur.

Psödofakik hastalarda uygulama yapılan gözün enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda GİB'teki artış miktarları uygulama yapılmayan diğer gözden anlamlı olarak fazlayken (sırasıyla  $p=0,036$ ,  $p=0,049$ ), uygulama yapılan ve yapılmayan gözlerin enjeksiyon sonrası 3. ve 6. ayda GİB'teki değişim miktarları benzerdi ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.15).

Fakik hastalarda ise uygulama yapılan ve yapılmayan gözlerin enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. Hafta, 1., 3. ve 6. aylarda GİB'teki değişim miktarları benzerdi ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Psödofakik ve Fakiklerde Uygulama Yapılan ve Diğer Göz Arasında Farklı Zaman Aralıklarındaki Göz İçi Basıncı Değişiminin Dağılımı

		<b>Göz İçi Basıncı (TO APP)</b>		<b>p*</b>
		<b>Uygulama Yapılan Göz</b>	<b>Diğer Göz</b>	
		Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
<b>Psödofakik (n=17)</b>	1. Hafta-OÖ	2 (-3;13)	0 (-3;3)	<b>0,036</b>
	1. Ay-OÖ	2 (-9;9)	1 (-4;9)	<b>0,049</b>
	3. Ay-OÖ	2 (-8;8)	1 (-2;9)	<b>0,638</b>
	6. Ay-OÖ	1 (-8;11)	0 (-6;8)	<b>0,253</b>
<b>Fakik (n=23)</b>	1. Hafta-OÖ	0 (-4;7)	1 (-5;5)	<b>0,111</b>
	1. Ay-OÖ	2 (-3;8)	1 (-5;4)	<b>0,051</b>
	3. Ay-OÖ	1 (-6;23)	1 (-5;5)	<b>0,120</b>
	6. Ay-OÖ	0 (-4;18)	0 (-4;6)	<b>0,491</b>

OÖ: Enjeksiyon öncesi; \*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Psödofakik ve fakiklerde uygulama yapılan ve diğer göz arasında farklı zaman aralıklarındaki nazal taraf ön kamara açısındaki değişimin dağılımı Tablo 4.16'da sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan hem psödofakik hem de fakik olanlarda uygulama yapılan ve yapılmayan gözlerin enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. Hafta, 1., 3. ve 6. Aylarda nazal taraf ön kamara açısındaki değişim miktarları benzerdi ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Psödofakik ve Fakiklerde Uygulama Yapılan ve Yapılmayan Göz Arasında Farklı Zaman Aralıklarındaki Nazal Taraf Ön Kamara Açısındaki Değişimin Dağılımı

		<b>OCT-ACA (Nazal)</b>		<b>p*</b>
		<b>Uygulama Yapılan Göz</b>	<b>Diğer Göz</b>	
		Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
<b>Psödofak (n=17)</b>	1. Ay-OÖ	-0,5 (-8,5;4,7)	-1,7 (-11,3;4,7)	<b>0,314</b>
	3. Ay-OÖ	-4,4 (-9,9;1,4)	-3,05 (-12,0;1,2)	<b>0,722</b>
	6. Ay-OÖ	-3,7 (-13,1;2,8)	-3,1 (-19,3;2,4)	<b>0,779</b>
<b>Fak (n=23)</b>	1. Ay-OÖ	0,7 (-8,6;11,3)	0,15 (-4,2;7,7)	<b>0,632</b>
	3. Ay-OÖ	-0,6 (-13,4;8,8)	-0,8 (-4,7;8,2)	<b>0,776</b>
	6. Ay-OÖ	0,9 (-10,6;13,0)	-0,8 (-6,6;6,1)	<b>0,653</b>

OÖ: Enjeksiyon öncesi; \*Friedman Testi; \*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Psödo fakik ve fakiklerde uygulama yapılan ve diğer göz arasında farklı zaman aralıklarındaki foveal kalınlık değişiminin dağılımı Tablo 4.17'de sunulmuştur.

Psödo fakik hastalarda uygulama yapılan gözün enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1.ve 3. Aylarda foveal kalınlıktaki azalış miktarı uygulama yapılmayan diğer gözden anlamlı olarak fazlayken (sırasıyla  $p=0,019$ ,  $p=0,029$ ), uygulama yapılan ve yapılmayan gözlerin enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 6. Ayda foveal kalınlıktaki değişim miktarları benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.17).

Fakik hastalarda ise; uygulama yapılan gözün enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. Aylarda foveal kalınlıktaki azalış miktarı uygulama yapılmayan diğer gözden anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,011$ ,  $p=0,021$ ) (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Psödo fakik ve Fakiklerde Uygulama Yapılan ve Diğer Göz Arasında Farklı Zaman Aralıklarındaki Foveal Kalınlık Değişiminin Dağılımı

		Foveal Kalınlık		<i>p</i> *
		Uygulama Yapılan Göz	Diğer Göz	
		Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
<b>Psödo fakik (n=17)</b>	1. Ay-OÖ	-185 (-388;-23)	-7 (-388;71)	<b>0,019</b>
	3. Ay-OÖ	-214 (-414;143)	-2 (-380;45)	<b>0,029</b>
	6. Ay-OÖ	-104 (-393;404)	-7 (-171;46)	<b>0,197</b>
<b>Fak (n=23)</b>	1. Ay-OÖ	-178,5 (-694;71)	1 (-37;92)	<b>&lt;0,001</b>
	3. Ay-OÖ	-103 (-458;136)	-2 (-49;149)	<b>0,011</b>
	6. Ay-OÖ	-98 (-530;65)	-2 (-138;139)	<b>0,021</b>

OÖ: Enjeksiyon öncesi;\*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Psödo fakik hastalarda yaş ile GİB ve nazal taraf ön kamara açısındaki değişim miktarları arasındaki ilişki Tablo 4.18'de sunulmuştur.

Psödo fakik hastalarda yaş, GİB ve nazal taraf ön kamara açısındaki ikili karşılatırmalarda değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.18).

Fakikler hastalarda yaş ile GİB ve nazal taraf ön kamara açısındaki değişim miktarları arasındaki ilişki Tablo 4.19'da sunulmuştur.

Fakik hastalarda yaş, GİB ve nazal taraf ön kamara açısındaki ikili karşılaştırmalarda değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.19).

**Tablo 4.18.**Psödofakik HastalardaYaş, Göz İçi Basıncı ve Nazal Taraf Ön Kamara Açısındaki Değişim Miktarları Arasındaki İlişki

<b>Psödofakik (n=17)</b>	<b>Yaş</b>	<b>Göz İçi Basıncı (TO APP)</b>		
		1.Ay-OÖ	3.Ay-OÖ	6.Ay-OÖ
<b>Yaş</b>	1,000	0,186	0,029	0,066
<b>OCT-ACA (Nazal)</b>				
1.Ay-OÖ	-0,127	-0,406	-0,432	0,007
3.Ay-OÖ	-0,275	0,193	0,098	0,314
6.Ay-OÖ	-0,487	0,175	0,229	0,497

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; Spearman Korelasyon Katsayısı ile sunulmuştur

**Tablo 4.19.**Fakikler Hastalarda Yaş, Göz İçi Basıncı ve Nazal Taraf Ön Kamara Açısındaki Değişim Miktarları Arasındaki İlişki

<b>Fakik (n=23)</b>	<b>Yaş</b>	<b>Göz İçi Basıncı (TO APP)</b>		
		1.Ay-OÖ	3.Ay-OÖ	6.Ay-OÖ
<b>Yaş</b>	1,000	0,161	0,143	0,283
<b>OCT-ACA (Nazal)</b>				
1.Ay-OÖ	-0,376	0,013	-0,161	-0,104
3.Ay-OÖ	-0,157	0,258	-0,151	-0,306
6.Ay-OÖ	-0,348	-0,131	-0,430	-0,390

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; Spearman Korelasyon Katsayısı ile sunulmuştur

# 5-TARTIŞMA

Kortikosteroidler yıllardır intraoküler inflamasyonu baskıladığı ve endotel hücre geçirgenliğini azalttığı için kullanılmaktadır. İntravitreal steroid enjeksiyonu ilk olarak 1979 yılında Machemer ve ark. tarafından proliferatif vitreoretinopati tedavisinde kullanılmıştır (112). Olası sistemik yan etkilerinden kaçınmak ve etki etmesi istenen alanda maksimum etkiyi sağlamak amacıyla subkonjonktival, subtenon ve intravitreal enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. Retina ven tıkanıklığında oluşan maküla ödeminde kullanılacak olan yöntem hakkında net bir tedavi protokolü belirlenememektedir. Günümüzde intravitreal triamsinolon (İVTA), intravitreal anti VEGF ve en son kullanıma girmiş olan intravitreal deksametazon implant RVT tedavisinde kullanılmaktadır. İntravitreal kortikosteroidler, retinal vasküler hastalıklara bağlı maküla ödemi tedavisinde, sistemik yan etkileri minimumda tutarak, hedef dokuda yüksek lokal ilaç konsantrasyonlarını sağlayabilmesi nedeniyle son yıllarda popülerlik kazanmaktadır . Ancak İVTA ile göz içi basınç artışı, katarakt gelişimi ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar gözlenmektedir (113). İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonlarının yan etki ve komplikasyonlarının riskini azaltmak için yavaş salınımlı intravitreal deksametazon (Ozurdex<sup>®</sup>, Allergan) implantı geliştirilmiştir.

Anti-VEGF ve deksametazon (Ozurdex<sup>®</sup>) için yapılan geniş kapsamlı çalışmalar karşılaştırılmış. Ranibizumab enjeksiyonu uygulanan BRAVO ve CRUISE çalışmalarında altı aylık süreçte, RVDT'de hastaların %61'inde, SRVT'de %48'inde 15 harflik görme artışı izlenmektedir . İntravitreal deksametazon implant çalışması olan GENEVA çalışmasında ise altı aylık sürede en az 15 harflik görme keskinliği

artış oranının %25 olduğu görülmektedir. Ancak BRAVO ve CRUISE çalışmalarında makula ödemi üç aydan daha kısa süreli olan hasta oranı %37–%44 iken GENEVA çalışmasında bu oran %14–%17 olarak saptanmakta olup, bahsedilen tüm çalışmalarda makula ödemi süresinin kısa olmasının görme keskinliği artışında daha olumlu sonuçlar doğurduğu belirtilmektedir (113,114,115).

Diyabetik makula ödeminde deksametazon implantının etkinliğini değerlendirmek için , MEAD çalışma grubu tarafından 1048 hastayı içeren çalışmasında hastalar 3 gruba ayrılmaktadır ; birinci grubu 0,7mg deksametazon implant enjekte edilenler, ikinci grubu 3.5mg deksametazon implant enjekte edilenler oluştururken; üçüncü grubu sham enjeksiyon grubu oluşturmaktadır. Üç yıllık sonuçları yayınlanan çalışmaya göre ortalama santral retinal kalınlık azalması gruplarda sırası ile 111, 108 ve 42 mikron seviyesinde olmaktadır (116,117). Nurullah ve arkadaşlarının çalışmasında, retinal vasküler tıkanıklık nedeniyle intravitreal deksametazon implantı uygulanan 31 hastanın enjeksiyon sonrası üç aylık sonuçları yayınlanmaktadır. İntravitreal deksametazon implantın görme keskinliği üzerine üç aylık etkisi incelenmekte olup hastaların %32'sinde en az 15 harf ve üstü görme artışı sağlandığı izlenmektedir. Snellen eşeline göre bütün hastaların ortalama görme keskinlikleri enjeksiyon öncesi ortalama 0.09 iken, enjeksiyon sonrası üçüncü ayda 0.26'dır. Bu artış yaklaşık 15 harflik bir görme artışına üçüncü ay itibariyle ulaşıldığını göstermektedir (118).

Pacella ve arkadaşları tarafından, DM si olan 17 hastanın intravitreal deksametazon implant uygulaması sonrası 6. Ayda makula kalınlıkları ölçülmüştür. Retina kalınlığı enjeksiyon öncesi  $508.8 \pm 164.05$  Mm, ve ortalama göz içi basıncı 13.7 mmHg olarak izlenmiştir. Santral makula kalınlığının 1.ay ve 3.ayda belirgin azaldığı saptanmıştır (P=0.001) ; fakat 6.ayda santral makula kalınlığındaki azalma istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (119). WaiChing Lam ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik makula



ödemi, retina ven tıkanıklığı ve üveiti olan ve deksametazon uygulanan 101 hastanın 120 gözü çalışmaya alınmış ve 12 ay takip edilmiştir. Ortalama deksametazon enjeksiyon sayısı 1,7 dir. Üveiti olan hastalarda makula kalınlığında belirgin düşüş izlenmiştir (120). Maggio ve ark. retina ven tıkanıklığı olan 43 gözün katıldığı çalışmada; 21 ven kök tıkanıklığı , 20 ven dal tıkanıklığı ve 2 hemisferik tıkanıklığı olan gözleri incelemişlerdir. Hastalar ortalama 14 ay takip edilmiştir. Üç ay arayla tekrarlayan intravitreal deksametazon uygulanması sonucu santral makula kalınlığında azalma izlenmiştir. Düzeltilmiş görme keskinliğinde 3 sıranın üzerindeki artışın %30'dan daha fazla gözde olduğu bildirilmiştir. Ortalama uygulanan ozurdex enjeksiyon sayısı 2'dir. Çalışma takip sürecinde 10 kök tıkanıklığı, 2 hemisferik tıkanıklık, 6 dal tıkanıklığı olmak üzere toplam 18 göze iskemi nedeniyle periferik lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır (121). Katarzyna Michalska-Malecka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 36 retinal vasküler tıkanıklığı olan hastanın 16 sı dal tıkanıklığı , 20 sı kök tıkanıklığından oluşmaktadır. 1. ,2. ve 3. ay da görme keskinliğinde belirgin artış saptanmış ama 6. ayda görme keskinliğinde düşüş izlenmiştir. Makula ödeminde 2. ayda belirgin düşüş saptanırken, 3 ve 6 ayda belirgin düşüş izlenmemiştir (122)..

Eter N.ve arkadaşlarının Almanya'nın 70 semtinde gerçekleştirilen Grafe çalışmasına %64 BRVO ve %36 sı CRVO olan 573 hasta alınmıştır. Hastalara ortalama 1,17 deksametazon implant uygulanmıştır. Hastaların %84,3'u sadece deksametazon tedavisi görmüş ve %19,9 u ek tedavi almıştır. Hastaların %33,9'unda görme keskinliğinde en az 3 sıra artış izlenmiştir. 3. ayda ortalama +9,5 harf artışı izlenmiştir. 180 güne kadar ortalama +7,3 harf artışı , 180 günden sonra ortalama +5,4 harf artışı izlenmiştir (123). M Scott ve arkadaşlarının çalışmasında , enfeksiyöz olmayan arka üveiti olan hastalarda intravitreal deksametazon uygulanmış ve

intraoküler enflamasyonda belirgin azalma izlenmiştir. 6 aylık süreçte makula kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde belirgin artış izlenmiştir(124) . Annie Chan ve arkadaşlarının randomize kontrollü prospektif çalışmasına 24 ülkeden 167 klinik katılmıştır. 426 kişi sham grubuna, 414 kişi 0,35 mg deksametazon alan gruba, 427 kişi 0,7 mg deksametazon alan gruba katılmıştır. Enjeksiyon sonrası 1, 7, 30, 60, 90, ve 180. günlerde muayene edilmiştir. Kümülatif cevap 0.7 mg alan grupta %41, 0.35 mg alan grupta %40 ve sham grubunda %23 olarak bildirilmiştir (P =0.001 ).En az 15 harf artışı 1.ayda 0.7 mg alan grupta %21 , 0,35 mg alan grupta % 18 ve sham grubunda %8 saptanmıştır ( P < 0.001) . 3.ayda ise 0,7 mg alan grupta %22, 0.35 mg alan grupta % 23 ve sham grubunda ise %13 (P < 0.001) olarak izlenmiştir. 6.ayda istatistiksel farklılık izlenmemiştir. OCT de 3. ayda santral makula kalınlığı en çok 0,7 mg alan grupta azalmıştır ( 208 ± 201 µm) ve 0.35 mg alan grupta (177 ± 197 µm) sham grubundan daha belirgin düşüş izlenmiştir (85 ± 173 µm) (P < 0.001). 6 ayda istatistiksel farklılık saptanmamıştır ( 125). DM si olan daha önce makula fotokoagulasyonu ve anti-VEGF enjeksiyonu yapılan 18 göze Ozurdex uygulanmış ve hastalar enjeksiyon sonrası 1. ve 4.ayda kontrol edilmiştir. Ortalama yaş 56 ve hastaların ortalama DM süresi 16,6 yıldır. Makula kalınlığı preoperatif 744,3 µm , enjeksiyon sonrası 1.ay 144 µm ve enjeksiyon sonrası 4.ay 570 µm olarak ölçülmüştür. Preoperatif görme keskinliği 0,6 logMar ve enjeksiyon sonrası 1.ay 0,3 logMar ve enjeksiyon sonrası 4.ay 0,46 logMar olarak ölçülmüştür (126).

Retrospektif bir çalışmada 53 göze intravitreal deksametazon uygulanmış olup 13 gözde santral retina ven tıkanıklığı, 14 gözde retina ven dal tıkanıklığı ve 26 gözde diabetik makuler ödem bulunmaktadır. Görme keskinliği , göz içi basıncı ve makula kalınlıkları enjeksiyon sonrası 1. , 3. ve 6 ayda ölçülmüştür. Görme keskinliği enjeksiyon öncesi 20/160 , enjeksiyon sonrası 1.ay 20/80 ,3.ay 20/60 ölçülmüş olup

istatistiksel anlamlı artış izlenmiştir. 6 aydaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Makula kalınlığı enjeksiyon öncesi  $569.96 \pm 178.11 \mu\text{m}$  , enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı ayda sırasıyla  $305.81 \pm 155.94 \mu\text{m}$  ,  $386 \pm 210.79 \mu\text{m}$  , and  $446.41 \pm 221,21 \mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir. 14 gözde(%26) göz içi basıncı yükselmiş ve medikal tedaviyle kontrol altına alınmıştır. Bir hastada(%1,8) katarakt geliştiği izlenmiştir (127). İspanya'da yapılan retrospektif çalışmada birinci gruba retinal vasküler okluzyonla oluşan makuler ödemi olan hastalar, ikinci gruba non enfeksiyöz posterior uveite bağlı makuler ödemi olan hastalar, üçüncü gruba diabetik makula ödemi olan hastalar alınmıştır. 86 hastanın 88 gözü alınmıştır. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. , 30. ,60, 90 ve 180.günler görme keskinliği, makula kalınlığı ve göz içi basıncı değerlerine bakılmıştır. Görme keskinliğinde %63,3 hastada artış izlenmiştir. Makuler kalınlık %97 vakada azalmıştır ve %40,9 'unda tekrar tedavi gerekmiştir (129). Retinal vasküler tıkanıklığı olan 18 hastanın 19 gözünün prospektif olarak incelendiği çalışmada, preoperatif ve enjeksiyon sonrası 1. , 2. , 3. , 7. , 14. , 21. , 28. , 60. ve 90. günlerde görme keskinliği değerlendirilmiş ve makula kalınlığı ölçülmüştür. Ortalama santral makula kalınlığı enjeksiyon öncesi  $503 \mu\text{m}$  , enjeksiyon sonrası 1. gün  $288 \mu\text{m}$  , 90. gün  $199 \mu\text{m}$  olup istatistiksel anlamlı azalma izlenmiştir ( $p<0,0001$ ). Bir gün sonra +6 harf artışı, 90 gün sonra +11 harf artışı saptanmıştır ( $p=0,0001$ ) (130). Solo çalışması 8 merkezde retrospektif yapılan bir çalışma olup, çalışmaya 56 retinal ven dal tıkanıklığı ve 46 santral retinal ven tıkanıklığı olan toplamda 102 göz çalışmaya alınmıştır. Retinal dal tıkanıklığında görme keskinliği enjeksiyon öncesi 0,6 logmardan 1.ayda 0,4 logmara , 2.ayda 0,3 logmara , 3.ayda 0,4 logmara, 4.ayda 0,5 logmara , 5.ayda 0,4 logmara ve 6.ayda 0,45 logmara düşmüştür. Ortalama santral makula kalınlığı enjeksiyon öncesi  $559 \pm 209 \mu\text{m}$  ,

enjeksiyon sonrası 1.ayda  $335 \pm 148 \mu\text{m}$  , 2.ayda,  $316 \pm 137 \mu\text{m}$  , 3.ayda  $369 \pm 126 \mu\text{m}$ , 4 ayda  $407 \pm 161 \mu\text{m}$  ,5. Ayda  $399 \pm 191 \mu\text{m}$  ve 6 .ayda  $419 \pm 196 \mu\text{m}$  ölçülüp istatistiksel azalma anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Retinal dal tıkanıklığında %40,7 , santral retinal ven tıkanıklığında %50 tekrar enjeksiyon gerekmiştir. Retinal dal tıkanıklığı olan 6 göze sektöryel lazer fotokagulasyon uygulanmış ve santral ven tıkanıklığını olan 7 göze panretinal lazer fotokoagulasyon uygulanmıştır (131).

Bandello ve arkadaşlarının çalışmasında 35 hastanın 35 gözüne, retinal damar tıkanıklığı nedeniyle intravitreal ozurdex uygulanmıştır .12 ay takip edilmiş olup 26'sı santral retinal ven tıkanıklığı , 9'u retinal dal tıkanıklığıdır.18 göze tek enjeksiyon, 13 göze iki enjeksiyon, 14 göze üç enjeksiyon uygulanmıştır .Birinci ayda görme keskinliğinde artış ve maküler kalınlıkta azalma izlenmiştir. 3. aydaki görme keskinliğindeki artış istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte makuler kalınlıktaki azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. İki kere tekrar enjeksiyon geçiren gözlerin 12. aydaki görme keskinliğinde artış ve santral makula kalınlığında azalma izlenmiştir. Tek enjeksiyon tekrarı yapılanlarda santral makula kalınlığında azalma izlenmiştir (132). Retinal vasküler tıkanıklığı olan 18 göze üç kere deksametazon implant uygulanmıştır. Birinci ve ikinci deksametazon implant uygulaması arasında ortalama 5,1 ay , ikinci ile üçüncü uygulama arasında 5,4 ay bulunmuştur.Görme keskinliği enjeksiyon öncesi  $0.74 \pm 0.08 \log\text{Mar}$  ve üçüncü enjesiyondan 2.ay sonra  $0.45 \pm 0.04 \log\text{mar}$  olup görme keskinliğinde istatistiksel anlamlı düşüş izlenmiştir. Santral makula kalınlığı enjeksiyon öncesi  $617\mu\text{m} \pm 120 \mu\text{m}$  ve üçüncü enjeksiyondan 2 ay sonra  $330 \mu\text{m} \pm 109$  olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (129). İntravitreal deksametazon implant enjeksiyonu ister retinal damar tıkanıklığında , ister diabette ister üveit tedavisinde kullanılsın hepsinde görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma

saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda intravitreal deksametazon enjeksiyonu sonrası 1.ve 3.ayda görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma izlenmesine rağmen bazı çalışmalarda 6. ayda görme keskinliğinde ve makula kalınlığında istatistiksel anlamlı değişim izlenmemiştir .İntravitreal deksametazon implant enjeksiyon tekrarı yapılanlarda 6.aydan sonra da makula kalınlığında azalma izlenmiştir. Bu da uzun dönemde intravitreal deksametazon tekrarının gerekliliğini göstermektedir.

Munihte psodofakik 23 göze intravitreal deksametazon implant uygulanmıştır. Başlangıçta görme keskinliği ortalama 30,2 harf iken , 12 ay sonra 50,4 harfe yükselmiştir (P=0,0016). Foveal kalınlık ortalama 520,8 µm'den 12 ay sonra 232,7 µm ye kadar düşmüştür (p<0,002). Yan etki bildirilmemiştir. 3 ay sonra 9 göze tekrar enjeksiyon gerekmiştir.(133). David Belloc ve arkadaşlarının çalışmasında preoperatif görme keskinliği 55.7±15.4 harf olup , 2. Ayda 71.8±10.5 harf olarak saptanmıştır. Hastaların 61.2%'inde en az 15 harf artışı izlenmiştir. %49 hastaya ikinci enjeksiyon uygulanmıştır. Başlangıçta 544 µm olan makula kalınlığı , enjeksiyon sonrası 2.ayda 302 µm'ye gerilemiştir (134). IrvineGass sendromu olan 83 yaşındaki bayan hastanın sol gözüne katarakt cerrahisi sonrası 3 ayda 3 kere olacak şekilde 0,4 mg deksametazon uygulanmış fakat görme keskinliğinde artış saptanmamıştır. Katarakt cerrahisinden 7 ay sonra 0,7 mg intravitreal deksametazon uygulanmış ve 4 hafta sonra görme keskinliği 0,3 ten 0,8 e yükselmiştir. Santral makula kalınlığı da 393 µm' den 212 µm' ye düşmüştür (135). Çalışmalarda intravitreal deksametazonun psodofakik makula ödeminde görme keskinliğini arttırdığı ve makula kalınlığını azalttığı görülmektedir. 0,7mg intravitreal deksametazon implantı, 0,4 mg deksametazon implantından daha etkili görülmektedir. Çalışmamızda bir hastaya psodofakik ödem nedeniyle intravitreal deksametazon enjeksiyonu uygulanmıştır.

Daha öncesinde psodofakik ödem nedeniyle anti-VEGF tedavi uygulanmış ve gerilemeyen makula ödemi nedeniyle sağ gözüne intravitreal ozurdex uygulanmıştır. Görme keskinliği 0,7 logmardan birinci ayda 0,52 logmara yükselmiştir. Üçüncü ayda tekrar 0,7 logmara gerilemiştir. Enjeksiyon öncesi makula kalınlığı 443 µm ölçülmüş olup ,enjeksiyon sonrası 1. ayda fovea kalınlığı 286µm ye gerilemiş ve enjeksiyon sonrası 3.ayda fovea kalınlığı 320 µm olarak ölçülmüştür. Enjeksiyon sonrası bir yan etki gelişmemiştir. Çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi intravitreal deksametazon implant uygulaması ,görme keskinliğinde artış makula kalınlığında azalma sağlamıştır.

Bizim çalışmamızda 38 hastanın 40 gözüne retinal ven tıkanıklığı , diabet , posterior üveit ve psodofakik ödem nedeniyle intravitreal deksametazon implantı uyguladık. Intravitreal deksametazon implant uygulaması yapılan 40 gözün enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1. , 3. ve 6.aylar arasında görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Uygulama yapılan gözlerin enjeksiyon sonrası 1. ,3. ,6. aylardaki görme keskinliği, enjeksiyon öncesinden anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği  $1,14\pm0,84$  logMar olup 1.aydaki ortalama görme keskinliği  $0,71\pm0,73$  logMar , 3.aydaki  $0,73\pm0,76$  logMar ve 6. aydaki  $0,82\pm0,79$  logMar olarak ölçülmüştür. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. , 3.ve 6.aylar arasında foveal kalınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Enjeksiyon öncesi ortalama foveal kalınlık  $510,7\pm141,2$  µm olup, enjeksiyon sonrası 1.ay  $300,9\pm71,5$  µm , 3.ay  $356,1\pm139,8$  µm ve 6.ay  $403,0\pm 155,4$ µm olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda intravitreal enjeksiyon sonrası 1. ve 3. aylarda görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma izlenmiştir ve bu sonucumuz yukarıda belirtilen çalışmalarla benzer izlenmektedir. Hastaların makula ödemlerinde artış ve buna bağlı görme

keskinliğinde azalma sonucunda hastalara tekrar enjeksiyon yapma gereksinimi doğmuştur. 15 göze tekrar intravitreal Ozurdex® enjeksiyonu yapılmıştır.

Çalışmamızda 6.ayda görme keskinliği artışı ve foveal kalınlığın azalması, 3.aydan sonra bazı hastalara uygulanan enjeksiyon tekrarına bağlı olabilir.

MEAD çalışma grubunun 1048 hastayı dahil ettikleri çalışmada, birinci grubu 0,7mg deksametazon implantı enjekte edilenler, ikinci grubu 3.5mg deksametazon implantı enjekte edilenler ve üçüncü grubu ise sham enjeksiyonu uygulananlar oluşturmuştur. Fakik hastalarda katarakt gelişme oranları sırası ile % 67.9, % 64.1, ve % 20.4 olarak tespit edilmiştir. (114). Katarakt dışında sık görülen komplikasyonları subkonjunktival hemoraji ve göz içi basınç artışıdır. 10 mmHg üzerinde göz içi basıncı artışı, 0,7 mg kullanılan grupta %27,7, 0,35 mg kullanılan grupta %24,8 ve sham grubunda %3,7 oranında izlenmiştir. Göz içi basıncı artışı için medikal tedavi 0,7 mg alan grubun %41,5'inde, 0,35 mg alan grubun %37,6'sında ve sham grubunun %9,1'inde uygulanmıştır. Göz içi basınç artışı genellikle ilaçlarla kontrol edilebilmiş ya da tedavisiz kontrol altında tutulabilmiştir. Bir hasta glokom cerrahisi geçirmiştir. (117).

1200 hastayla yapılan GENEVA çalışmasında hastaların %16'sından azında 25 mmHg'nin üzerinde göz içi basınç artışıyla karşılaşılmış ve bu durum medikal tedavi ile rahatlıkla düzeltilmiştir. Nurullah ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %16.1'inde 25 mmHg'nin üzerinde bir göz içi basıncıyla karşılaşılmıştır. Basınç artışının erken dönemde ortaya çıktığını ve ikinci aydan sonra düştüğünü ve stabilize olduğunu belirtmişlerdir. Intravitreal deksametazon implant enjeksiyonu sonrası glokomun tedavisi için lazer veya cerrahi tedavi gereken hasta olmamıştır.

Enjeksiyon sonrası göz içi basıncı birinci hafta ve birinci ayda yükselen yaklaşık %16'luk hasta grubunda ,topikal antiglokomatöz ilaçlarla kontrol altına alınmıştır (118). Pacella ve arkadaşları DM si olan 17 hastanın intravitreal deksametazon

implant uygulaması sonrası 6 aylık takibinde göz içi basınçları ölçülmüş ve hiç bir gözde medikal tedavi gerektirecek göz içi basınç artışı izlenmemiştir (119).

WaiChing Lam ve arkadaşlarının 101 hastanın 120 gözünde yapılan çalışmasında , diabetik makuler ödemi olan hastaların %20,6 sında, retinal vasküler tıkanıklığı olan hastaların %24,1'inde, üveiti olan hastaların %22,7 sinde 10mmHg üzerinde göz içi basınc artışı izlenmiştir. Göz içi basınç artışı için ilaç başlanması gereken hastaların oranı diabetik makula ödemi olanlarda %29,4, retina damar tıkanıklığı olanlarda %16,7 ve üveiti olan hastalarda %8,7 dir. Tüm hastaların %1,7 sinde glokom cerrahisi gerekmiştir ve tüm fakik gözü olanların %29.8 inde katarakt cerrahisi gerekmiştir (120). Maggio ve arkadaşlarının retina ven tıkanıklığı olan 43 gözün alındığı çalışmada, 12 hastada geçici göz içi basıncı artışı saptanmıştır (aralık: 20-32mmHg). 5 hastaya göz içi basıncı yüksekliği nedeniyle medikal tedavi uygulanmış , fakat başka ek girişim gerekmemiştir. 26 göz fakik olup takip sürecinde sadece bir hastada katarakt cerrahisi gerekmiştir (121). Katarzyna Michalska-Matecka ve arkadaşlarının 36 retinal ven tıkanıklığı olan hastayla yaptıkları çalışmalarında, hastaların 16 sı dal tıkanıklığı ve 20 sı kök tıkanıklığıdır. Göz içi basıncı için maksimum tek ilaç kullanan ve göz içi basıncı 21 mmHg nin üzerinde olmayan hastalar çalışmaya kabul edilmiştir. Enjeksiyon sonrası 2.ayda %36 hastada göz içi basıncında artış saptanmıştır. 3 hasta tek antiglokomatoz ile ,3 hasta da ise ikili antiglokomatoz ile göz içi basıncı kontrol altına alınmıştır. 6 ayda tüm hastaların göz içi basıncı 21 mmhg nin altında ölçülmüş ancak üç hasta antiglokomatoz ilaç kullanmaya devam etmiştir. Enjeksiyon sonrası 6.ayda dal tıkanıklığı olanlarda göz içi basınç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış , fakat kök tıkanıklığı olanlarda göz içi basıncında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. 6 ay sonunda hastaların %12 ' sinde katarakt progresyonu izlenmiştir (122). H.Yıldırım ve arkadaşlarının



çalışmasında dört gözde diabetik retinopati ve 7 gözde retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan 10 hastanın 11 gözüne 0.7 mg intravitreal deksametazon uygulanmıştır. Hastaların ortalama GİB'ları enjeksiyon öncesi  $17.7 \pm 1.2$  mmHg olup, 1. ayda  $16.3 \pm 0.9$  mmHg, 3. ayda  $17.4 \pm 1.5$  mmHg ve 6. aydaki son kontrolde  $16.6 \pm 1.6$  mmHg ölçülmüştür. Enjeksiyon öncesi ve sonrası ortalama GİB değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ( $P= 0.06$ ) (136). Almanya'nın 70 semtinde gerçekleştirilen damar tıkanıklığı olan hastaların alındığı Grafe çalışmasında en sık yan etki göz içi basınç artışı olarak saptanmıştır. 75 hasta (%13,2) 'nın göz içi basıncı 25 mmhg nin üzerinde ölçülmüştür. 55 hastanın göz içi basıncı tek ziyarette 25 mmhg nin üzerinde saptanmış , 13 hastanın göz içi basıncı iki ziyarette de 25 mmhg üzerinde izlenmiştir ve 7 hastanın üç ziyarette de göz içi basıncı 25 mmhg üzerinde izlenmiştir. % 13 hastaya deksametazon implant öncesi, %39 hastaya tedavi süresince medikal tedavi uygulanmıştır. %48 hastaya medikal tedavi gerekmemiştir. 9 hastaya laser trabeküloplasti uygulanmıştır. Fakat hiç glokom cerrahisi gerekmemiştir . 19 hasta (%6,1) katarakt cerrahisi geçirmiştir (123) . Annie Chan ve arkadaşlarının 24 ülkenin katıldığı prospektif çalışmasında 3 grup oluşturulmuştur. 1, grup 0,7 mg deksametazon uygulanan, 2. grup 0,35 mg deksametazon uygulanan ve 3. grup sham grubudur. 7.günde %5 flare ve %6 göz içi basınç artışı bildirilmiştir ve iki komplikasyonda sadece 0,7 mg deksametazon uygulanan grupta izlenmiştir. Göz içi basıncı tipik olarak 2. ayda en yüksek seviyesine çıkmış ve 4. aydan sonra göz içi basıncında düşüş izlenmiştir. Tüm hastaların %16 sında 25 mmHg üzerinde göz içi basıncı izlenmiştir. 12 ay sonunda 0,7 mg alan grupta fakik gözlerin %29,8'inde katarakt izlenmiştir. 0,35 mg alan grubun %19,8 inde ve sham grubunun % 10,5' inde katarakt gelişmiştir ( $p=0,001$ ) (116). Retrospektif çalışmada retinal vasküler tıkanıklık ve diabetik makuler ödem nedeniyle 57 göze intravitreal deksametazon

uygulanmıştır. 14 gözde(%26) göz içi basıncı yükselmiş ve medikal tedaviyle kontrol altına alınmıştır. Bir hastada(%1,8) katarakt gelişmiştir (127). Bilateral nonenfeksiyöz posterior üveit ve retinal vasküler tıkanıklığa bağlı maküler ödem nedeniyle intravitreal deksametazon uygulanan hastalar retrospektif çalışmaya alınmıştır. 11 hastanın 22 gözüne toplamda 32 implant uygulanmıştır. Göz içi basıncı 6. ayda belirgin yüksek izlenmiştir ( $p=0,028$ ). 4 gözde göz içi basınç artışı nedeniyle medikal tedavi uygulanmıştır. Hiç katarakt cerrahisi gerekmemiştir (128). İspanya'da yapılan 88 gözü içeren retropektif çalışmada 23 mmHg üzerinde olan göz içi basınç artışı %29,5 hastada izlenmiştir. %1,1' i cerrahi tedaviye ihtiyaç duymuştur ve gerisi medikal tedaviyle kontrol altına alınmıştır. %44,7 'sinde katarakt gelişmiş ve %10,6'sı katarakt cerrahisi geçirmiştir (137). Retinal ven tıkanıklığı olan 18 göze aralıklı olarak 3 deksametazon implant uygulanmıştır. Hastaların % 50 sinde göz içi basınç artışı izlenmiştir ve medikal olarak kontrol altına alınabilmiştir. 17 ayda fakik gözlerin %69 'unda katarakt progresyonu izlenmiştir (129). İntravitreal deksametazon ile bevacizumab enjeksiyonunu karşılaştıran çalışmada 30 göze intravitreal deksametazon 30 göze intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Gerektiğinde aynı enjeksiyon uygulamasıyla devam edilmiştir ve 6 ay boyunca görme keskinliklerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Santral makula kalınlığı birinci ayda bevacizumab uygulanan gözde daha ince izlenmiştir ( $p=0,006$ ). Diğer aylarda makula kalınlığında azalma açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Göz içi basınç artışı 3 ve 6. ayda Ozurdex grubunda bevacizumab grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (126). Göz içi basıncında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmeyen çalışmalar olmasına rağmen , hastaların %50 sinde artış izlenen çalışmalar da mevcuttur. Bu farklılık hiç artış izlenmeyen çalışmada hasta sayısının çok az olması , %50 artış saptanan çalışmada da en az üç

deksametazon enjeksiyonu uygulanmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmalar İntravitreal deksametazon enjeksiyon sonrası göz içi basıncında artış olduğunu göstermektedir. Deksametazonun doz artışı ve tekrarlanması durumunda göz içi basıncının daha da arttığı izlenmektedir. Bu artışın ilk iki ayda daha belirgin olduğu ve iki-altı aylık süreçte göz içi basıncında düşüş izlendiği söylenebilir. Tüm çalışmaların ortak kanısı göz içi basıncı kolaylıkla kontrol altına alınabilmektedir.

Devamlı medikal tedaviye ihtiyaç duyan hasta oranı azdır. Glokom cerrahisi ihtiyacı en geniş çalışmalarda bile 2 hastayı geçmemiş olup çoğu çalışmada glokom cerrahisi gerekmediği bildirilmektedir.

Yapılan çalışmalardan intravitreal deksametazon katarakt gelişimini hızlandırıyor denilebilir. Deksametazon dozunun artması ve tekrarlanması katarakt gelişim riskini arttırmaktadır. %69 gibi yüksek katarakt gelişim oranı verilen çalışmadaki yüksek oranın sebebi üç tekrar deksametazon uygulanması olabilir. MEAD çalışmasında %67,9 oranında belirtilmiştir. Bu çalışmada katarakt açısından naiv hastalar alınmamış olup, hastaların hepsi diabetik hastadır. Bazı çalışmalarda katarakt cerrahisinin hiç gerekmediği bildirilse de bazı çalışmalarda %11 oranında gerektiği bildirilmiştir. Çalışmaya başlarken katarakt olup olmaması takipte cerrahi gereksinimi etkilemekte ve katarakt cerrahisi geçiren hasta oranını değiştirmektedir.

Çalışmamızda 40 gözün 17'si psodofaktır ve 12 gözün enjeksiyon öncesi kataraktı bulunmamaktadır. Enjeksiyon öncesi 6 hastanın nükleer, 2 hastanın kortikal ve 3 hastanın arka subkapsüler kataraktı bulunmaktadır. Enjeksiyon öncesi LOCS 3 sınıflamasına göre katarakt derecesi ortalama  $1,48 \pm 0,51$ ' dir. Enjeksiyon sonrası 1.ayda ortalama katarakt derecesi  $1,83 \pm 0,78$  , 3.ayda ortalama  $2,22 \pm 0,95$  ve 6.ayda ortalama katarakt derecesi  $2,59 \pm 0,96$  olarak ölçülmüştür. Enjeksiyon sonrası 3.ve 6.aydaki katarakt derecesi , enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.aya göre

istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Fakik gözlerin 3 tanesinde (%13,04) katarakt evresinde progresyon izlenmemiştir. 15 gözde(%65,2) katarakt derecesinde bir derece artış izlenmiştir. 4 gözde(17,3) iki derece yoğunlaşma izlenmiştir. 1 gözde (%4,34) ise kataraktta üç derece artış izlenmiştir. Bir hastanın katarakt cerrahisi geçirdiği görülmektedir. Enjeksiyon öncesi fakik gözlerin %47,8'inde katarakt mevcut olmasına rağmen katarakt cerrahisi gereksiniminin az olmasının nedeni enjeksiyon öncesi ortalama katarakt derecesinin düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda, İntravitreal deksametazon implantının istatistiksel anlamlı düzeyde katarakt artışına neden olduğu fakat cerrahi gereksiniminin yüksek oranda olmadığı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda intravitreal deksametazon implant enjeksiyonu sonrası 1.hafta , 1.ay ve 3.aydaki göz içi basıncı enjeksiyon öncesinden anlamlı yüksek saptanmıştır. Enjeksiyon öncesi ortalama göz içi basıncı  $14,73 \pm 3,58$  mmHg olup , enjeksiyon sonrası 1.hafta ortalama göz içi basıncı  $16,65 \pm 4,21$  mmHg , 1.ay  $17,05 \pm 4,40$  mmHg, 3.ay  $17,15 \pm 6,65$  mmHg ve 6.ay ortalama göz içi basıncı  $14,95 \pm 4,47$  mmHg olarak ölçülmüştür. Enjeksiyon öncesi göz içi basıncı 20 mmHg 'nın üzerinde olan göz bulunmamaktadır. Enjeksiyon sonrası 1. Haftada 22 mmHg ve üzerinde olan 5 göz (%12,5) mevcuttur. Enjeksiyon sonrası 1.ayda 5 gözde(%12,5) 22 mmHg üzerinde göz içi basıncı izlenmiştir. 6.ayda 3 gözde (%7.5) 22 mmHg üzerinde göz içi basıncı izlenmiştir.5 hastaya(%12,5) medikal tedavi uygulanmıştır.4 hastada tek antiglokomatöz tedaviyle, bir hastada ikili antiglokomatöz tedaviyle göz içi basıncı kontrol altına alınmıştır. Bir hastaya Selektif Lazer Trabeküloplasti(SLT) uygulanmıştır. Hiç glokom cerrahisi gerekmemiştir. Çalışmamızda izlenen göz içi basınç artışı, yukarıda anlatılan diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay gonyoskopik muayeneleri yapılmıştır. Üst, nazal, alt, temporal kadrarlarda değerlendirilmiştir. Nazal kadranda enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.haftadaki gonyoskopik derecesi, enjeksiyon sonrası 3.ve 6.aylara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Gonyoskopinin diğer kadrarlarda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. OCT-ACA ölçümleri de üst, nazal , alt ve temporal kadrarlarda yapılmıştır. Nazal OCT ile ön kamarada açı ölçümünde enjeksiyon sonrası 3. ve 6 aydaki açı değerleri , enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.aya göre istatistiksel anlamlı düzeyde dar saptanmıştır ( $p=0,029$ ). OCT ile alt kadranda da ön kamara açı ölçümünde de enjeksiyon sonrası 3. ve 6.ay enjeksiyon öncesi açıya göre dar saptanmıştır ( $p=0,016$ ). Üst kadranda göz kapağı nedeniyle sonuç güvenilirliği düşük saptanmıştır. Nazalde hem gonyoskopide hem OCT de daralma saptanmıştır. Zeynep Alkın ve arkadaşları bevacizumab ve bevacizumabla birlikte triamsinolon uygulanan hastalarda enjeksiyon sonrası ilk gündeki OCT ön segment parametrelerindeki değişiklikleri araştırmışlar ve eş zamanda göz içi basıncı ölçmüşlerdir. Enjeksiyon sonrası 5.dakika, 1.saat ve 3.saat ön segment parametreleri incelenmiştir. Enjeksiyon sonrası 5. dakikada ön segment parametrelerinde daralma ve göz içi basıncında artış izlenmiş ve sonra normal değerlerine döndüğü izlenmiştir. Göz içi basıncının düştüğü andan birkaç dakika sonra OCT ön segment parametrelerinde de daralmanın ortadan kalktığı izlenmiştir (138). Ön kamara açısının açıklık derecesi çeşitli faktörden etkinlenmektedir. Bunlar pupil bloğunun derecesi, irisin ve siliyer cismin pozisyonu, lensin büyüklüğü ve arka kamaranın patolojileridir. Ön segment OCT ile üst ve alt kadrarlardan açı ölçümü yapılırken göz kapağına müdahale etmek gerekebilmektedir ve bu da açıda distorsiyona sebep olarak objektif ölçüm alınmasını güçleştirmektedir. Bizim çalışmamızda da özellikle

superior kadran görüntü kalitesi diğer kadrardan daha kötüdür. Nazal kadrandaki daralma enjeksiyon sonrası 3. ayda göz içi basınç artışına ve katarakt derecesinin artmasına bağlı olabilir. 6. aydaki nazal kadrandaki daralma katarakt derecesinin artmasına bağlı olabilir. Khor ve ark. gonyoskopi ve ön segment OCT'yi kullanarak yaptıkları çalışmada dar veya kapalı açıyı saptamada horizontal kadrانların zayıf sensitivite (%47) ve ılımlı spesifite (%88), vertikal kadrانların yüksek sensitivite (%92) fakat düşük spesifite (%54) gösterdiğini bildirmişlerdir. (139).

Katarzyna Michalska-Malecka ve arkadaşlarının 36 retina damar tıkanıklığı olan hastayla yaptığı çalışmada endotel hücre yoğunluğu (CD) ortalama  $2,154 \pm 307$  hücre/mm<sup>2</sup> ( aralık: 1,704–2,718 hücre/mm<sup>2</sup> ) olarak ölçülmüş ve tedavi sürecinde hem dal tıkanıklığı olanlarda hem de kök tıkanıklığı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (123). Çalışmamızda endotel hücre yoğunluğu enjeksiyon öncesi speküler mikroskopisi ile yapılan değerlendirmede  $2211,7 \pm 370,6$  hücre/mm<sup>2</sup> bulunmuştur. Enjeksiyon sonrası 1.ayda endotel hücre sayısı  $2207,1 \pm 351,9$  hücre/mm<sup>2</sup> , enjeksiyon sonrası 3.ayda  $2163,8 \pm 357$  hücre/mm<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.ayda endotel hücre sayısı açısından istatistiksel anlamlı değişim yoktur fakat enjeksiyon sonrası üçüncü ayda istatistiksel anlamlı azalma izlenmektedir. Speküler mikroskopla saptanan varyasyon katsayısı, hexagonalite ve santral kornea kalınlığı ölçümlerinde zaman içerisinde istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmamızda kornea kalınlığı, topografik olarak enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ayda ölçülmüştür. Enjeksiyon öncesi kornea kalınlığı  $536,8 \pm 33,3$  µm , enjeksiyon sonrası 1.ay  $536,8 \pm 34,7$  µm, enjeksiyon sonrası üçüncü ay  $538,2 \pm 32,5$  µm ve enjeksiyon sonrası 6.ay  $541,9 \pm 35,7$  µm olarak ölçülmüştür. Enjeksiyon sonrası 3. ve 6.ayda ölçülen kornea kalınlığı ; enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası birinci aya göre istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Katarakt cerrahisi geçirme, büllöz kerotopati gibi endotelial yetmezliklere neden olan hastalıklar ve göz içi basınç artışı korneal kalınlık artışına neden olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda aktif anterior üveitin santral korneal kalınlık artışı yaptığı , sigaranın polimorfizm ve polimegatizmi etkilediği saptanmıştır. İntravitreal 400 mg metotraksat kullanımınının spekül mikroskop ile kornea endotel sayısına etkisi olmadığı gösterilmiştir. Etnisitenin santral korneal kalınlığında etkisi izlenmemiştir. Diabeti olan grup ile benzer yaş gruplarında diabeti olmayan kontrol grubu karşılaştırılmış. DM si olanlarda spekül mikroskobi ile endotel hücre yoğunluğu daha az ve santral kornea kalınlığı fazla izlenmiştir. Endotel hücre diğer parametrelerinde fark izlenmemiştir (140). H.Güzel ve arkadaşlarının çalışmasında DMÖ 'de ranibizumab ve bevacizumabın kornea endotel sayısı, morfolojisi ve kalınlığına etkisi araştırılmıştır. Ardaşık üç ay boyunca enjeksiyon tekrarı yapılmış ve birinci ve üçüncü enjeksiyon sonrası spekül mikroskop ile endotel hücre sayısı,morfolojisine ve kalınlığına bakılmıştır. Hem 1.ayda hem 3.ayda iki enjeksiyon türünün de kornea endoteline ve kalınlığına etkisi izlenmemiştir( 141). Çalışmamızda spekül mikroskopla endotel sayısında azalma izlemiştir ve 3. ayda göz içi basıncında artış mevcuttur ve bu sebepler santral korneal kalınlık artışına neden olmuş olabilir.

Yapılan bir çalışmada keratokuslu hastalarda spekül mikroskop, ultrasonik pakimetri, shemplug kamera ve OCT ile ölçülen kornea kalınlıkları karşılaştırılmış. Ultrasonik pakimetriye en yakın shemplug kamera sistemiyle ölçülen kornea kalınlığı bulunmuştur. Sheimplug kamera ile kornea kalınlık ölçümleri spekül mikroskop ile ölçülenden kalın , OCT ile ölçülenden ince bulunmuştur (142). Gene dört yöntemin birlikte karşılaştırıldığı bir çalışmada OCT ile ölçülen kornea kalınlığı , ultrasonik pakimetri ile ölçülen kornea kalınlığına benzer çıkmıştır. Spekül mikroskopla

ölçülen kornea kalınlığı en ince ölçülmüştür. Ortalama kornea kalınlıkları speküler mikroskopi ile 507.8  $\mu\text{m}$  ( $\pm 30.2$ ), scheimplug kamera ile 538.4  $\mu\text{m}$  ( $\pm 31.7$ ), OCT ile 531.8  $\mu\text{m}$  ( $\pm 31.4$ ) ve ultrasonik pakimetri ile 528.3  $\mu\text{m}$  ( $\pm 32.9$ ) ölçülmüştür (143). Pentacam cihazı ile yapılan bir çalışmada santral kornea kalınlığı ölçümleri hem keratokonuslu hem sağlıklı gözlerde ultrasonik pakimetre ile saptanan ölçümlerle karşılaştırılmış ve pentacam cihazı ile alınan ölçümler daha yüksek bulunmuştur; bu nedenle hastaların kornea kalınlık takiplerinde mutlaka aynı görüntüleme yönteminin kullanılması vurgulanmıştır (143). Çalışmalar cihazlar arasında ölçüm farkı olduğunu göstermektedir fakat farklı çalışmalarda hangi cihazın daha yüksek saptadığı konusunda farklılık görülmektedir. Çalışmamızda speküler mikroskopi ile ölçülen santral kornea kalınlığı hem enjeksiyon öncesi hem enjeksiyon sonrası topografi ile ölçülen kornea kalınlığından yüksek saptanmıştır. Speküler mikroskopi ile yapılan ölçümlerin çalışmanın ilerleyen dönemlerinde başlanması ve buna bağlı ölçüm sayısının(n=21) yetersizliği de iki cihaz arasındaki ölçüm farkına sebep olmuş olabilir. Bu çalışmalardan çıkarmamız gereken sonuç hastaya hangi cihazla ölçüm yaptığımızda takibinde de o cihaz kullanılmalıdır.

İntravitreal bevacizumab ve ranibizumab uygulanan 96 hastalık prospektif çalışmada enjeksiyon sonrası aksiyel uzunlukta değişim incelenmiştir. İlk 24 saatte aksiyel uzunluğun arttığı sonra azalıp başlangıç değerinin altına düştüğü izlenmiştir. Aksiyel uzunluk için ultrasonik ölçüm yapılmıştır (145). Göz içi basıncındaki artışın mekanik etkisiyle gözde biyometrik değişikliklere neden olduğu in vivo yöntemle gösterilmiştir (146). Göktaş ve ark'ları, intravitreal 0,05 ml ranibizumab uygulaması sonrası anlamlı bir GİB artışı olmasına karşın oküler aksiyel uzunlukta anlamlı bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Aksiyel uzunluk için IOL Master kullanmışlardır (147). Çalışmamızda axial uzunluk (AL), white to white(WTW) ve ön kamara derinliği(ACD)



enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1.ay, enjeksiyon sonrası 3.ay ve 6.ay ölçülmüştür. Enjeksiyon öncesi ortalama axial uzunluk  $23,17 \pm 1,03$ , enjeksiyon sonrası 1.ay  $23,17 \pm 0,99$ , enjeksiyon sonrası üçüncü ay  $23,22 \pm 0,98$ , enjeksiyon sonrası 6.ay  $23,21 \pm 1,01$  olarak ölçülmüştür. Enjeksiyon sonrası üçüncü ve altıncı aydaki aksiyal uzunluk ortalaması enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası birinci aydan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. WTW ve ACD ölçümlerinde istatistiksel değişim saptanmamıştır. Ölçümlerimiz AI-Scan NIDEK ile yapılmıştır. Optik prensiple çalışma özelliğinden dolayı ölçümler korneal verteks mesafesi ile retina pigment epiteli arasından alınır. Bu sayede sonuçlar daha doğru elde edilebilir. Oysa ultrasonografik yöntemde ölçümler kornea verteksi ile internal limitan membran arasından alınır ve bu ölçümler retina kalınlığından etkilenebilir. Daha önce intravitreal deksametazon ve axial uzunluk ölçümü üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Yapılan anti-VEGF ile aksiyel uzunluk çalışmasında göz içi basıncındaki anlık değişimle aksiyel uzunluk ta da değişim olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da aksiyel uzunluktaki değişim hastanın o gün ölçülen göz tansiyonundan etkilenmiş olabilir. Ayrıca steroidin göz içi basıncına daha çok etki ettiği düşünülürse deksametazon ile enjeksiyon sonrası hem kısa dönemdeki hem de uzun dönemdeki aksiyel uzunluk ölçümleri ile aynı anda ölçülen göz içi basınçları arasındaki ilişkinin gösterildiği çok sayıda hastayla yapılacak çalışmaların aksiyel uzunluk değişimini açıklamak için daha çok faydası olabilir.

Arıkan ve arkadaşlarının çalışmasında intravitreal deksametazon uygulanan bir gözde enjeksiyon sonrası 2. günde ağrı geliştiği bildirmiştir ve görme keskinliği el hareketine düşmüş olan hastada endoftalmi düşünülmüştür. Hastaya PPV yapılmış ve intravitreal implant çıkarılmıştır. Ayrıca intravitreal amikasin ve seftazidim uygulanmıştır. 5 gün sonrasında endoftalmi bulguları gerilemiştir (148). Retinal

vasküler tıkanıklığı olan 74 yaşında bayan hastaya İspanya'da intravitreal deksametazon implant uygulanmıştır. Enjeksiyon öncesi görme keskinliği 20/100 olup enjeksiyon sonrası 2. günde ağrı ve görme keskinliğinin el hareketine düşmesiyle polikliniğe başvurmuştur. Sistemik, intravitreal ve topikal fortifiye antibiyotik başlanmıştır. Yanıt izlenmemesi üzerine PPV ve implantın çıkarılması ve vitreus örnekleme yapılmıştır. Alloicoccus otitidis üremiştir. 2.ayda inflamasyon gerilemiştir ve görme keskinliği 30 cmcs ye çıkmıştır. Fakat makuler fibrozis gelişmiştir (149).Endoftalmi İki çalışmada da ilk iki gün içinde ağrı ve görme keskinliğinin el hareketine düşmesiyle ortaya çıkmıştır. İntravitreal antibiyotik tedavisi uygulanmıştır ve iki çalışmada da PPV uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda bir hastaya diabetik makula ödemi nedeniyle sağ göze ameliyathane steril koşullarında intravitreal deksametazon implant enjeksiyonu yapılmıştır. Postoperatif birinci günde ön kamara sakin, reaksiyon veya enfeksiyon bulguları izlenmemiştir. Postoperatif 4.gün hastanın ağrı şikayeti gelişmiş ve görme keskinliği el hareketi düzeyine düşmüştür. Biyomikroskopik muayenede ön kamarada hipopiyon izlenmiştir. Konjonktivada minimal hiperemi mevcut olup kapak ödemi izlenmemiştir. Fundus aydınlanmamakta ve USG'de vitreusta yüksek dansitede opasite izlenmiştir. Endoftalmi tanısıyla hastaya intravitreal vankomisin ve amikasin enjeksiyonu yapılmıştır. Topikal geniş spektrumlu antibiyotik ve topikal midriyatik içeren tedavi başlanmıştır. İntravitreal antibiyotik enjeksiyonu sonrası birinci günde hipopiyon gerilemiştir. Ön kamarada reaksiyon azalmıştır. Bir hafta sonraki muayenesinde ön kamarada reaksiyon izlenmemiştir. Konjonktival hiperemi kaybolmuştur. Fundus aydınlanmakta ve sert eksuda ve nokta leke kanama odakları izlenmiştir. Görme keskinliği enjeksiyon öncesindeki değere yükselmiştir. Bizim çalışmamızda 4.gün ağrı başlamış ve görme keskinliği el hareketine düşmüştür ve minimal konjonktival hiperemi ve kapak

ödeminin olmamasıyla rutin endoftalmi kliniğinden daha hafif izlenmiştir. Bu intravitreal steroid varlığına bağlı olabilir. İntravitreal antibiyotik tedavisine hızlı yanıt alınmış ve PPV ihtiyacı olmamıştır. Bizim çalışmamız ve yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi intravitreal deksametazon enjeksiyonu endoftalmi riski taşımaktadır ve bulguların daha hafif seyredebilmesinden ötürü daha dikkatli olunmalıdır.

İntravitreal deksametazon enjeksiyonu diyabet, retinal vasküler tıkanıklık, üveit ve psodofakik ödem tedavisinde kullanılmaktadır. İntravitreal deksametazon enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde artış ve fovea kalınlığında azalma izlenir fakat enjeksiyon tekrarı gerekebilir. Çalışmamızda da görme keskinliğinde artış ve fovea kalınlığında azalma izlenmiştir ve 3. aydan sonra 15 hastaya enjeksiyon tekrarı gerekmiştir ve belki 3. aydan sonra bile enjeksiyon tekrarı gerekebilir. Enjeksiyon sonrası göz içi basıncı artabilir fakat çoğu olguda medikal tedaviyle kontrol altına alınabilir ve çok nadiren glokom cerrahisi gerekebilir. Çalışmamızda beş hastaya medikal tedavi gerekmiştir ve medikal tedaviyle göz içi basıncı kontrol altına alınmıştır. Hiçbir hastada glokom cerrahisi gerekmemiştir. İntravitreal deksametazon implant enjeksiyonu sonucu katarakt gelişimi artabilir ve katarakt cerrahisine 6 aylık süreçte nadiren gereksinim olabilir. Çalışmamızda bir hasta katarakt cerrahisi geçirmiştir. Enjeksiyon sonrası göz içi basınç artışı ve katarakt derecesinin artışına bağlı gonyoskopide ve OCT'de ön kamarada daralma izlenebilir. OCT ile ön kamara açısı ölçümünün güvenilirliği göz kapaklarının etkisiyle üst ve alt kadranda daha düşük olabilir. Çalışmamızda enjeksiyon sonrası 3. ve 6. ayda OCT 'de nazal ve alt ön kamara açısının daraldığı ve gonyoskopide de nazalde daraldığı izlenmiştir. Göz içi basıncı artışı ve kornea endotel sayısının azalmasına bağlı olarak santral kornea kalınlığında artış izlenebilir. Çalışmamızda kornea endotel yoğunluğunda enjeksiyon sonrası üçüncü ayda azalma ve santral kornea kalınlığında enjeksiyon sonrası 3. ve

6. ayda artış izlenmiştir. Santral kornea kalınlık ölçümü cihazlar arasında değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda speküler mikroskopla ölçülen santral kornea kalınlığı topografi ile ölçülenden yüksek saptanmıştır. Hastanın ilk muayenesinde hangi cihaz kullanıldıysa takip sırasında da aynı cihazın kullanılması gerekir. Aksiyel uzunluk göz içi basıncına bağlı ve de daha bilemediğimiz sebeplerle değişim gösterebilir. Çalışmamızda ön-arka aksiyel uzunlukta enjeksiyon sonrası 3. ve 6.ayda artış izlenmiştir. İntravitreal deksametazonun bu etkilerinin açığa kavuşması için daha fazla hasta sayısının olduğu, daha uzun takipli çalışmalara gereksinim vardır.



# KAYNAKLAR

- 1 Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al: Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117: 1094–1101.
2. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE: The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 513–518.
3. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al: The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117: 313–319.
4. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P: Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 726–732.
5. Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J: Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J* 2010; 1: 253–261.
6. 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: 256–261.
7. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S: Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009; 116: 87–93.
8. Özmen MC, Özdek Ş. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı gelişen maküla ödeminde güncel tedavi yöntemleri. *Retina-Vitreus* 2008;16(1):1-8.
9. Brown DM: New directions in RVO treatment. *Retina Today* 2010(suppl):3–7.
10. Hayreh SS, Zimmerman MB: Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina* 2012; 32: 1553–1565.
11. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995; 102:1434–1444.
12. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24: 587-611.
13. Chen SD, Lochhead J, Patel CK, Frith P. Intravitreal triamcinolone acetonide for ischaemic macular oedema caused by branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88:154–155

14. Yau JWY, Lee P, et al.: Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Internal Medicine*. 2008;38:904-910.
15. Reise J, Loukopoulos V, et al.: Combined intravitreal triamcinolone injection and laser photocoagulation in eyes with persistent macular edema after branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1671-1676.
16. The Score Study Research Group.: A randomized trial comparing the efficiency and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (The standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) study report 6). *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1115-1128.
17. Haller JA, Bandello F, et al.: Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117: 1134-1146.
18. Noma H, Funatsu H, Harino S, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous inflammatory factors in macular edema with central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2011 May;55(3):248-55.
19. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 336-339.
20. Campochiaro PA, Heier JS, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117: 1102-1112.
21. Parodi MB, Bandello F. Branch retinal vein occlusion: Classification and treatment. *Ophthalmologica*. 2009;223:298-305.
22. Christodoulakis EV, Tsimbaris MK. The role of vitrectomy assisted rt-PA injection for management of branch retinal vein occlusion: case report. *Seminars in Ophthalmology*. 2007;22:89-93.
23. Wang L and Song H. Effects of repeated injection of intravitreal triamcinolone on macular oedema in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:285-289.
24. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14(4):179-83

25. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica* 2010;224(1):8-15
26. Browning DJ. Diabetic macular edema. diabetic retinopathy evidence-based management. Springer; New York 2010; 141-202.
27. Fraser-Bell S, Kaines A, Hykin PG. Update on treatments for diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(3):1859.
28. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445–50.
29. Shida S, Usui T, Yamashiro K. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2155-62.
30. Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;4(6):295-302.
31. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3845-9.
32. Larsson J, Zhu M, Sutter F, Gillies MC. Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol* 2005;139(5):802-6.
33. Klisovic D, Lavaque AJ, Larson RJ. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology* 2009;116(5):902-11.
34. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol VisSci* 2011;52(1):80–6.
35. Ramezani A, Entezari M, Moradian S, Tabatabaei H, Kadkhodaei S. Intravitreal triamcinolone for acute centralretinal vein occlusion; a randomized clinical trial. *GraefesArch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(12):1601–6.

36. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, Scott IU, Altaweel MM, Blodi BA, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004;122(8):1131–6.
37. A.Chan. Critical appraisal of the clinical utility of the dexamethasone intravitreal implant(Ozurdex) for the treatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*.2011;5: 1043-49
38. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev ophthalmol*.2016; 55:7-17.
39. Richard F, Spaide, MD and Christine.A.Curcio. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography. Literature Review and Model. *Retina*. 2011 Sep; 31(8): 1609–1619.
40. Lang A, Carass A, Sotirchos E, Calabresi P, Prince JL. Segmentation of retinal OCT images using a random forest classifier. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2013 Mar 13;8669.
41. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273.
42. Wang JK. A Review of Randomized Trials of Approved Pharmaceutical Agents for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Asia Pac J Ophthalmol* . 2016 Mar-Apr;5(2):159-64.
43. Spaide RF. Retinal vascular cystoid macular edema. Review and New Theory. *Retina*. 2016 Oct;36(10):1823-42.
44. Demirel S, Argo C, Agarwal A, Parriott J, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Updates on the Clinical Trials in Diabetic Macular Edema. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2016 Jan-Mar;23(1):3-12.
45. Singer MA, Kermany DS, Waters J, Jansen ME, Tyler L. Diabetic macular edema: it is more than just VEGF. *F1000Res*. 2016 May 27;5. Rev
46. Buliga S. Etiopathogenesis in macular edema and therapeutic approach. *Oftalmologia*. 2011;55(4):29-33.



47. Sharma A, D'Amico DJ. Medical and surgical management of central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 1: 1-16.
48. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM: The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98: 133-141.
49. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP: Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013; 33: 901–910.
50. London NJ, Brown G: Update and review of central retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 159–165.
51. Rehak J, Rehak M: Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities *Current Eye Research.* 2008;33: 111-131.
52. Janssen MCH, de Heijer M, Cruysberg JRM, et al. : Retinal vein occlusion: A form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? . *Thromb Haemost.* 2005;93: 1021-1026. 49
53. Agarwal S, Shanmugam MP, Gopal L, Krishnakumar S, Biswas J. Necrotic melanocytoma of optic disk with central vascular obstruction. *Retina* 2005; 25: 364- 367.
54. Keleş S, Leçe D, Arslan A, ve ark : Retinal ven tıkanıklığı ile glob aksiyel uzunluk ilişkisi. *Yeni Tıp Derg.* 2008;25: 205-208
55. Panakanti TK, Chhablani J. Clinical Trials in Branch Retinal Vein Occlusion. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2016 Jan-Mar;23(1):38-43.
56. Phillips S, Fekrat S, Finkelstein D. Branch retinal vein occlusion. In: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, eds. *Retina*, (4th Edition), vol II. Mosby 2005; 5: 1349-1354.
57. Lerche RC, Schaudig U, Scholz F, et al. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion- imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalm Surg Lasers* 2001; 32: 272-280.
58. Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK Jr, et al. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina* 2003; 23: 343-347.
59. Schmack I, Dithmar S. Prophylactic pan-coagulation from ischemic central vein occlusions? Practicability of the results from the Central Vein Occlusion Study Group. *Ophthalmologie.* 2003 Dec;100(12):1062-6.

60. Maár N, Luksch A, Graebe A, et al. Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 987-991.
61. Cherrington JM, Strawn LM, Shawver LK . New paradigms for the treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv Cancer Res.* 2000;79: 1-38.
62. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science in clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25: 581-611. 53
63. Eyetech study group: Preclinical and phase IA clinical evaluation of an anti-VEGF aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2002;22:143-152
64. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333:328-335.
65. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:363-372.
66. Russo V, Barone A, Conte E et al.: Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2009;29: 511-515.
67. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21: 178-83
68. Gaudreault J, Fei D, Rusit J et al.: Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46: 726-733.
69. Alan R, Berger Alan F. , Cruess, Filiberto Altomare, Varun Chaudhary, Kevin Colleaux, Mark Greve, Amin Kherani, Efrem D. Mandelcorn, Hugh Parsons, Marc-Andre Rheume, Eric Tourville. Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica* 2015;234:6–25
70. 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.
71. Holz FG, Roider J, Ogura Y, et al: VEGF trap-eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 278–284.

72. Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, et al: Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. *Ophthalmology* 2014; 121: 202–208.
73. Pikkal YY, Sharabi-NowA, Beiran I, Pikkal J. Comparison of anti-vascular endothelial growth factors, laser treatments and a combination of the both for treatment of central retinal vein occlusion. *Int. J. Ophthalmol* 2016 Mar 18;9: 431-3
74. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005; 19: 65-71.
75. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:336-340.
76. Özdek S, Tiftikçioğlu Y, Gurelik G, et al. Posterior subtenon triamcinolone, intravitreal triamcinolone and grid laser photocoagulation for the treatment of macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res.* 2008;40: 26-31.
77. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group. Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology.* 2011 Dec;118(12):2453-60.
78. Yamamoto S, Saito W, Yagi F, et al. Vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 907-914.
79. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1329-1332.
80. McIntosh RL, Mohamed Q, et al. Interventions for branch retinal vein occlusion (An evidence-based systematic review). *Ophthalmology.* 2007;114:835-846.
81. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2007;26: 470-485.

82. Christopher M. Andreoli and Joan W. Miller. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2007;18: 502-508.
83. Mark S. Humayun, Dilek Güven. Retinal Ven Tıkanıklığı ve Arteriovenöz Adventisyal Kılıf Dekompresyonu. *Ret-Vit* 2003; 11: 1-12.
84. Systematic literature review of treatments for management of complications of ischemic central retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol*. 2016 Jul 11;16: 104.
85. Aiello LP. The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2002 Dec;47: 263-9.
86. Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabeticvascular complications. *Physiol Res*. 2004;53(2):131-42.
87. Pelikanova T. Diabetic retinopathy: pathogenesis and therapeutic implications. *Vnitr Lek*. 2016 Fall;62(7-8):620-8.
88. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006 Sep;55(9):2401-11 42
89. Sander B, Thornit DN, Colmorn L, et al. Progression of diabetic macular edema: correlation with blood retinal barrier permeability, retinal thickness, and retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Sep;48(9):3983-7.
90. She CY, Gu H, Xu J, Yang XF, Ren XT, Liu NP. Association of macular pigment optical density with early stage of non-proliferative diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol*. 2016 Oct 18;9(10):1433-1438..
91. Podesta, F, Romeo, G., Liu, et al. Bax is increased in the retina of Diabetic subjects and is associated with pericyte apoptosis in vivo and in vitro. *Am J Pathol*. 2000 Mar;156(3):1025-32.
92. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 ; 1:S84-7.43
93. Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *Q J Nucl Med*. 2003. Sep;47(3):149-61.

94. Lally DR, Shah CP, Heier JS. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2016 Nov - Dec;61(6):759-768.
95. Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Sep;42(10):2408-13.
96. Ajlan RS, Silva PS, Sun JK. Vascular Endothelial Growth Factor and Diabetic Retinal Disease. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(1-2):40-8.
97. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the Diabetic retina. *Am J Pathol* 2001;158:147–152.44.
98. Yang X, Liu K, Xu X. Update on treatments of diabetic macular edema. *Chin Med J* 2009;122(22):2784-90.
99. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-9.
100. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-8.
101. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do DV, Boyer D, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-51.
102. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-7.
103. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(11):2247-54.
104. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121(1):193-201.
105. Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, Hunt G, Ali H, Zhu M, Sutter F. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116(11):2182-7.

106. Lee HY, Lee SY, Park JS. Comparison of photocoagulation with combined intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2009; 23(3):153-8.
107. Kang SW, Sa HS, Cho HY, Kim JI. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:653–8.
108. Messenger WB, Beardsley RM, Flaxel CJ. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7:425–34.
109. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-14.
110. Scaramuzzi M, Querques G, Spina C, Lattanzio R, Bandello F. Repeated intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) for diabetic macular edema. *Retina* 2015; 8.125
111. ChangLin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 8086.
112. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77: 171-80
113. 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.
114. 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.
115. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011; 118(12):2453–60.

116. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-14.
117. Kivanc SA, Kaderli B, Asadova V, Yalcinbayir O, Yucel AA. Complications of intravitreal dexhamethasone implant injections. *Ophthalmologica* 2014; 232(Suppl 2):70-1.
118. Muhammed Nurullah Bulut, Yusuf Özertürk, Güzide Akçay, Ulviye Kıvrak. Impact of Intravitreal Dexamethasone Implant Used in Retinal Vein Occlusion Therapy on Intraocular Pressure. *J Kartal TR.* 2015;26(3):226-230
119. Pacella et al. Intravitreal Injection of Ozurdex® Implant in Patients with Persistent Diabetic Macular Edema, with Six-Month Follow-Up. *Ophthalmology and Eye Diseases* 2016: 8 11–16.
120. WaiChing Lam, David A Albiani, Pradeepa Yoganathan, John Chanchiang Chen, Amin Kherani, David AL Maberley, Alejandro Oliver, Theodore Rabinovitch, Thomas G Sheidow, Eric Tourville, Leah A Wittenberg, Chris Sigouin, and Darryl C Baptiste. Realworld assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 1255–1268.
121. Maggio E. · Polito A. · Guerriero M. · Pertile G., Verona. Intravitreal Dexamethasone Implant for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: 12- month Follow-Up and Prognostic Factors. *Ophthalmologica* 2014; 232:207-215
122. Katarzyna Michalska- Malecka Aneta Gaborek, Mariusz Nowak, Tomasz Halat, Mariola Pawłowska, Dorota Spiewak. Evaluation of the effectiveness and safety of glucocorticoids intravitreal implant therapy in macular edema due to retinal vein occlusion. *Clinical Interventions in Aging Dovepress* 2016: 11 699–705
123. Eter N, Mohr A, Wachtlin J, Feltgen N, Shirlaw A, Leaback R. Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion. German Ozurdex in RVO Real World. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016 26-115
124. Scott M. Whitcup, Michael R. Robinson. Development of a dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious posterior segment uveitis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015 ; 13581-12

125. Annie Chan Loh-Shan Leung, Mark S Blumenkranz. Critical appraisal of the clinical utility of the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) for the treatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion USA. *Clinical Ophthalmology* 2016- 194-27
126. Ahmed S Gado Tamer A Macky. Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2014.10,1111. 650-655
127. Alshahrani ST, DolzMarco, R, GallegoPinazo R, DiazLlopis M, Arevalo. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of refractory macular edema in retinal vascular diseases. *Retina*. 2016. Jan;36(1):1316.
128. Ryder SJ, Iannetta D, Bhaleeya SD, Kiss S. Efficacy and tolerability of bilateral sustained release dexamethasone intravitreal implants for the treatment of noninfectious posterior uveitis and macular edema secondary to retinal vein occlusion. 2015;9 1109—1116
129. Proença Pina J, Turki K, Labreuche J, Duhamel A, Tran TH. Efficacy and Safety in Retinal Vein Occlusion Treated with at Least Three Consecutive Intravitreal Dexamethasone Implants. *J Ophthalmol*. 2016;60:16491.
130. Veritti D, Macor S, Lanzetta P. Early effects of dexamethasone implant on macular morphology and visual function in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2014;232(3):1448.
131. Athanasios Bezatis, Georg Spital, Fabian Höhn, Mathias Maier, Christoph R. Clemens, Joachim Wachtlin. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up—The SOLO study. 2013; 10. 1111
132. Bandello F, Parravano M, Cavallero E, Cascavilla ML, Triolo G, Querques L, Borrelli E, Giorno P, Varano M. Prospective evaluation of morphological and functional changes after repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res*. 2015;53(4):20716.
133. Wolfgang J. Mayer, MD, Stefanie Kurz, MD, Armin Wolf, MD, Daniel Kook, MD, Thomas Kreutzer, Anselm Kampik, MD, Siegfried. Priglinger, MD, Christos Haritoglou. *MD Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2015, 1954–1961
134. David Bellocq, Jean-François Korobelnik, Carole Burillon, Nicolas Voirin, Corinne Dot, Eric Souied, John Conrath, Solange Milazzo, Pascale Massin, Stéphanie Baillif, Laurent Kodjikian.



- Effectiveness and safety of dexamethasone implants for postsurgical macular oedema including IrvineGass syndrome: the episodic study. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 979983
135. Meyer LM, Schönfeld CL. Cystoid Macular Edema after Complicated Cataract Surgery Resolved by an Intravitreal Dexamethasone 0.7mg Implant. *Case Rep Ophthalmol*. 2011 Sep;2(3):31922
136. Hakan Yıldırım, Burak Turgut, Sabiha Güngör Kobat. Diabetik retinopati ve Retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon implantasyonunun erken dönem sonuçları. 2015, 29, 113116
- 137.V. Lozano Lopez, M. Serrano Garcia a, C. Mantolan Sarmientoa, A. Pareja Ríosa, M.J. Losada Castillo a, L. Cordoves Dortaa, E. Quijada Fumeroa, T. Virgós Aller b,M. Bullejos Molinab. A cost-effectiveness study of dexamethasone implants in macular edema. *Archsocepoftalmol*. 2015; 90(1):14–21
- .138.Zeynep Alkin, Irfan Perente, Cigdem Altan, Aristeidis Konstantinidis, Abdullah Ozkaya, Kemal Yuksel, Ahmet Taylan Yazici, Ahmet Demirok. Changes in anterior segment morphology after intravitreal injection of bevacizumab and bevacizumab–triamcinolone acetate combination. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(4): 504 – 509
- 139.Khor WB, Sakata ML, Friedman DS, et al. Evaluation of scanning protocols for imaging the anterior chamber angle with anterior segment- optical coherence tomography. *J. Glaucoma* 2010;6: 365-8.
- 140.Galgauskas S, Laurinavičiute G, Norvydaite D, Stech S, Asoklis R. Changes in choroidal thickness and corneal parameters in diabetic eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Mar-Apr;26(2):163-7.
- 141.Guzel H, Bakbak B, Koylu MT, Gonul S, Ozturk B, Gedik S. The effect and safety of intravitreal injection of ranibizumab and bevacizumab on the corneal endothelium in the treatment of diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016 Feb 24: 1-4
142. Cinar Y, Cingu AK, Turkcu FM, Cinar T, Sahin A, Yuksel H, Ari S. Comparison of central cornealthickness measurements with a rotating scheimpflug camera, a specular microscope, optical low-coherence reflectometry, and ultrasound pachymetry in keratoconic eyes. *Semin Ophthalmol*. 2015 Mar;30(2):105-11.
143. Tai LY, Khaw KW, Ng CM, Subrayan V. Central corneal thickness measurements with different imaging devices and ultrasound pachymetry. *Semin Ophthalmol*. 2015 Mar;30(2):105 11.

144. K.Buyuk. Normal ve Keratokonuslu Gözlerde Ultrasonik Pakimetri ve Oculus Pentacam ile Ölçülen Santral Kornea Kalınlıklarının Karşılaştırılması. Turk J Ophthalmol 2011; 41: 104-7.
- 145.H.Ali Tufan, S.Kara, S.Arıkan, B.Gencer, M.Ünlü. Alterations in intraocular pressure and axial length after anti-VEGF injection. Journal of clinical and experimental investigations.2013;4: 326-330
- 146,Leydolt C, Findl O, Drexler W. Effects of change in intraocular pressure on axial eye length and lens position. Eye (Lond) 2008; 22: 657-661.
- 147.Goktas A, Goktas S, Atas M, et al. Short-term impact of intravitreal ranibizumab injection on axial ocular dimension and intraocular pressure. Cutan Ocul Toxicol 2013;32: 23-26.
148. Mücella Arıkan Yorgun, Melek Mutlu, Yasin Toklu, Hasan Basri Çakmak, and Nurullah Çağıl. Suspected Bacterial Endophthalmitis Following Sustained-release Dexamethasone Intravitreal Implant. Korean J Ophthalmol. 2014 Jun;28(3): 275-277.
149. Marchino T, Vela J.I, Bassaganyas F, Sanchez S, Buil J.A. Barcelona. Acute-Onset Endophthalmitis Caused by *Alloicoccus otitidis* following a Dexamethasone Intravitreal Implant. 2013; 4: 37-41.