



T.C

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKULA ÖDEMİ
TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT VE DEKSAMETAZON
İMLANT UYGULAMASININ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. FATİH ÖZBAKİŞ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

DENİZLİ-2016

T.C PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKULA ÖDEMİ
TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT VE DEKSAMETAZON
İMLANT UYGULAMASININ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. FATİH ÖZBAKİŞ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin --.--.-- tarih ve nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2016

Prof. Dr. AVNİ MURAT AVUNDUK danışmanlığında Dr. FATİH ÖZBAKIŞ tarafından yapılan “RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT VE DEKSAMETAZON İMPLANT UYGULAMASININ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı tez çalışması 02/12/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından GÖZ HASTALIKLARI Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: PROF. DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

PAÜ Egt. Uyg. ve Arş. Hast.
Prof. Dr. Avni Murat AVUNDUK
Göz Hast. A.B.D.
Diploma No: 8230

ÜYE: DOÇ. DR. EBRU NEVİN ÇETİN

PAÜ Egt. Uyg. ve Arş. Hast.
Doç. Dr. Ebru NevİN ÇETİN
Dip. No: 2765
Dip. Tes. No: 106280
Uzm. Tes. No: 61906
Göz Hastalıkları Uzmanı

ÜYE: DOÇ. DR. HARUN ÇAKMAK

ADNAN MENDERES UNIVERSİTESİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Doç. Dr. Harun ÇAKMAK
Göz Hastalıkları Uzmanı
Dip. Tes. No: 112564

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 27/02/2017

Doç. Dr. S. Pınar AKYER

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÖR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Hastalıkları Kliniđi'nde almıő olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli hocalarım; baőta tez danıőmanım Prof. Dr. Avni Murat Avunduk olmak üzere, Prof. Dr. Volkan Yaylalı 'ya, Prof. Dr. Cem Yıldırım 'a, Doç. Dr. Ebru Nevin Çetin'e , Doç. Dr. Gökhan Pekel 'e ve birlikte çalıőtıđım asistan arkadaşlarıma, tüm bölüm çalıőanlarına, hertürlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli eőim Dr. Nihal Cesur Özbakiş'a, biricik kızım Zuhal'ime ve yetiőmemde ve bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan aileme teőekkörü bir borç bilirim.

Dr. Fatih ÖZBAKIş

DENİZLİ 2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
İNGİLİZCE ÖZET.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Anatomisi	3
2.1.1. Retinanın Vasküler Yapısı.....	5
2.1.2. Retinanın Kan Akımı.....	8
2.2. Makula Anatomisi.....	9
2.3. Makula Ödemi	10
2.3.1. Makula Ödeminin Fiziopatolojisi.....	10
2.3.2. Makula Ödeminin Etyopatogenezi.....	11
2.4. Retinal Ven Tıkanıklığı	16
2.4.1. Retinal Ven Dal Tıkanıklığı.....	16

2.4.2.Santral Retinal Ven Tıkanıklığı.....	17
2.4.3.Hemisfer Ven Dal Tıkanıklığı.....	17
2.4.4.Retinal Ven Dal Tıkanıklığı Patogenezi.....	18
2.4.5.Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Patogenezi.....	19
2.4.6.Retinal Ven Tıkanıklığında Risk Faktörleri.....	19
2.4.7.Retinal Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular.....	21
2.4.8.Retinal Ven Tıkanıklığında Teşhis.....	22
2.4.9.Retinal Ven Tıkanıklığında Komplikasyonlar.....	26
2.4.10.Retinal Ven Tıkanıklığında Tedavi.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	64
7. KAYNAKLAR	66

ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 2.1. Fundus Floresein Anjiyografide Perfüze Makula Ödemi

Şekil 2.2. Fundus Floresein Anjiyografide Nonperfüze Makula Ödemi

Şekil 2.3. Normal Makula OCT'si

Şekil 4.1 RVT' li olguların gruplara göre yaş dağılımını gösteren grafik
($p=0.211$ Mann Whitney U)

Şekil 4.2. Deksametazon grubunda eşlik eden ek hastalıkların dağılımı

Şekil 4.3. Aflibercept grubunda eşlik eden ek hastalıkların dağılımı

Şekil 4.4 Takip sürecinde grupların aylara göre EİDGK (LogMAR) grafiği

Şekil 4.5. Takip sürecinde grupların aylara göre SMK grafiği

Şekil 4.6 Deksametazon ve Aflibercept gruplarında enjeksiyon sayısı dağılımı

Şekil 4.7 Son muayenede katarakt gelişimi saptanan olguların oranları

Tablo 3.1: Görme keskinliğinin ondalık, metrik ve logaritmik dönüşüm cetveli
(mps: metreden parmak sayma)

Tablo 4.1 Tedavi gruplarının demografik özellikleri

Tablo 4.2 Takip sürecinde grupların aylara göre EİDGK (LogMAR) ortalamaları

Tablo 4.3 Deksametazon grubunda takip sürecinde EİDGK (LogMAR) değişimleri için istatistiksel anlamlılık düzeyleri

Tablo 4.4 Aflibercept grubunda takip sürecinde EİDGK (LogMAR) değişimleri için istatistiksel anlamlılık düzeyleri

Tablo 4.5 Takip sürecinde grupların aylara göre SMK düzey ortalamaları * $p<0.05$

Tablo 4.6 Deksametazon grubunda takip sürecinde SMK değişimleri için istatistiksel anlamlılık düzeyleri

Tablo 4.7 Aflibercept grubunda takip sürecinde SMK değişimleri için istatistiksel anlamlılık düzeyleri

KISALTMALAR

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

FFA: Fundus Flöresein Anjiografi

FDA: Food and Drug Administration

GİB: Göz içi basıncı

HT : Hipertansiyon

IL-6: İnterlökin-6

KMÖ: Kistoid makula ödemi

LogMAR : *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*

LFK : Lazer Fotokoagulasyon

NVG : Neovasküler Glokom

NV : Neovaskülerizasyon

OCT : Optik Koherens Tomografi

PPV : Pars Plana Vitrektomi

PAAG: Primer Açık Açılı Glokom

RAPD : Rölatif Afferent Pupil Defekti

RVT: Retinal Ven Tıkanıklığı

RVDT: Retinal Ven Dal Tıkanıklığı

RPE: Retina Pigment Epiteli

SRVT: Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

SRA: Santral Retinal Arter

SRV: Santral Retinal Ven

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin tedavisinde intravitreal vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü aflibercept ile deksametazon implantının etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu amaçla kliniğimiz retina biriminde Ocak 2014- Ekim 2016 tarihleri arasında retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tanısı alarak takip edilen ve intravitreal aflibercept enjeksiyonu ve deksametazon implantı uygulanan hastaların klinik kayıtları ve optik kohorens tomografi (OCT) görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Görme keskinliği, santral maküla kalınlığı, göz içi basınç değerleri ve katarakt gelişimi kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın 44 gözüne ait dosyalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmada 24 göze aflibercept, 20 göze ise deksametazon implantı uygulandı. Aflibercept grubu için yaş ortalaması $67,95 \pm 11,89$ yıl idi. %30'u kadın, %70'i erkekti. Ortalama takip süresi $15,05 \pm 2,43$ ay, ortalama enjeksiyon sayısı $3,6 \pm 1,09$ ve ortalama enjeksiyon aralığı ise 2,28 ay olarak bulundu. Deksametazon grubu için ise yaş ortalaması $70,29 \pm 10,87$ yıl idi. %33,3'ü kadın, %66,7'si erkekti. Ortalama takip süresi $16,95 \pm 4,38$ ay, ortalama enjeksiyon sayısı $2,7 \pm 0,85$, ortalama enjeksiyon aralığı ise 6,48 ay olarak bulundu. Enjeksiyon öncesi hastaların yaş, cinsiyet, göz tutulumu ve retina ven tıkanıklığının tipi açısından karşılaştırıldığında fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Enjeksiyon sonrası her iki grubun görme keskinliği ve santral maküla kalınlığına bakıldığında; grup içi aylara göre karşılaştırmada intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası son kontrolde (ortalama $15,05 \pm 2,43$ ay) görme keskinliğinde iyileşme; santral maküla kalınlığında ise birinci ay, ikinci ay, üçüncü ay, altıncı ay, onikinci ay ve son kontrolde anlamlı gerileme gözlemlendi ($p < 0,05$). İntravitreal deksametazon implantı sonrası ise birinci ay, ikinci ay ,üçüncü ay ve altıncı ayda görme keskinliğinde anlamlı iyileşme; santral maküla kalınlığında ise birinci ay, ikinci ay, üçüncü ay, altıncı ay, onikinci ay ve son kontrolde (ortalama $16,95 \pm 4,38$ ay) anlamlı düşüşler gözlemlendi ($p < 0,05$). Gruplar arası görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Gruplar arası santral maküla kalınlığı karşılaştırıldığında üçüncü ayda aflibercept uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla azalma saptanmıştır ($p < 0,05$). Göz içi basıncına etkilerine bakıldığında; deksametazon implant uygulananlarda 3 gözde birinci hafta yükselme gözlenmiş, aflibercept enjeksiyonu uygulananlarda ise göz içi basınç artışı gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Katarakt oluşumu ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde hem intravitreal ranibizumab ve hem de intravitreal deksametazon implantı tedavilerinin görme keskinliğini anlamlı dercede artırdığı ve santral maküla kalınlığında anlamlı düşme sağladığı, ancak üçüncü ayda iki tedavi arasında santral maküla kalınlığında anlamlı farklılık görüldü. Diğer taraftan Deksametazon implantının özellikle erken dönemde göz içi basıncını yükselttiğinden dikkatli kullanılması gerekti sonucuna da ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Retinal ven tıkanıklığı, aflibercept, deksametazon implantı, VEGF



ABSTRACT

Purpose: We aimed to compare the efficacy of intravitreal vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor aflibercept and intravitreal dexamethasone implant in the treatment of macular edema due to retinal vein occlusion.

Methods: We retrospectively reviewed the clinical files and optic coherence tomography (OCT) records of the patients followed between January 2014 - November 2016 in our retina clinic due to macular edema secondary to retinal vein occlusion and treated with intravitreal aflibercept injection or dexamethasone implant. Visual acuity, central macular thickness, intraocular pressure and cataract development were recorded.

Results: Forty-four eyes of 43 patients included into the study were examined retrospectively. In the study, 24 eyes received aflibercept, 20 eyes received dexamethasone implant. The mean age was 67.95 ± 11.89 years, 30% were male and 70% were female, the mean follow up was 15.05 ± 2.43 months in aflibercept group and the mean injection number was 3.6 ± 1.09 and the mean injection interval was 2,28 months. The mean age of the patients in dexamethasone group was 62.00 ± 11.76 years, 54.5% were female, 45.5% were male, mean follow up time was 16.95 ± 4.38 months, mean injection number was 2.7 ± 0.85 , and the mean injection interval was 6,48 months. There was no difference between the groups with regard to age, sex, laterality and the retinal vein occlusion types ($p > 0.05$). After the aflibercept injection, the significant increase in visual acuity at the last check (mean 15.05 ± 2.43 months), and the significant decrease in central macular thickness at the first, 2nd, 3rd, 6th, 12th months and last check were observed ($p < 0.05$). Intravitreal dexamethasone implant increased visual acuity at first, 2nd, 3rd, 6th month and decreased macular thickness significantly at first, second, third, sixth, twelfth months and last check (mean 16.95 ± 4.38 months) There were no difference between the groups with regard to visual acuity ($p > 0.05$). When the central macular thickness was compared between the groups, there was a statistically significant decrease in the level of aflibercept in the third month ($p < 0.05$). Intraocular pressure increased significantly in dexamethasone group at the first week in 3 eyes ($p < 0.05$). Cataract development was not significant statistically ($p > 0.05$). Aflibercept group showed no intraocular pressure increase.

Conclusion: Our study demonstrated that both drugs contributed significantly to increase in visual acuity and decrease in central macular thickness in the treatment of macular edema

due to retinal vein occlusion, but there was a significant difference in central macular thickness between the two treatments at the third month. On the other hand, the study revealed that dexamethasone implant should be used carefully since it can cause intraocular pressure increase, especially in early period after the treatment.

Keywords: Retinal vein occlusion, aflibercept, dexamethasone implant, VEGF





1.GİRİŞ ve AMAÇ

Retinal ven tıkanıklığı (RVT) sıklığı 2-8/1000 arasında değişen, artan yaşam süresi ile sıklığının giderek arttığı düşünülen, diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalıktır (1). RVT'nin başlıca santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) olmak üzere iki tipi vardır. Her ikisinde de görme kaybının en sık nedeni hastalığın herhangi bir döneminde oluşan makula ödemidir. Her iki tip RVT'de de makula ödeminin oluşumundaki patofizyolojik mekanizmanın temelinde kan-retina bariyerinin yıkılması, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi vasküler permeabilite artışına neden olan ajanların patolojik seviyelerdeki salınımı yer almaktadır (2-3).

Hastalığın tedavisinde amaç; retina ven tıkanıklığına eşlik eden ve risk oluşturan sistemik hastalıkların tedavisi, oküler bir risk faktörü olan glokomun tedavisi ve retina ven tıkanıklığına bağlı komplikasyonların tedavisidir. Tedavi uygulanabilen komplikasyonlar; maküla ödemi, iskemi, neovaskülerizasyon, epiretinal membran, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokomdur. Retina ven tıkanıklarında görme kaybının en önemli nedenlerinden biri maküla ödemidir. Ven tıkanıklığı tedavisinde laser fotokoagülasyon, medikal ve cerrahi yöntemler uygulanabilir (4).

Grid laser fotokoagülasyonu retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde etkili bir tedavi yöntem olmasına rağmen santral retina ven tıkanıklığında etkisiz olduğu görülmüştür. Ayrıca laser skarlarının genişlemesi, koroidal neovaskülerizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı defekti gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. İntravitreal steroidler katarakt ve göz içi basıncında artış gibi komplikasyonlarına rağmen retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi olarak; pars plana vitrektomi, arteriovenöz kılıf serbestleştirilmesi, radyal optik nörotomi, koryoretinal venöz anastomoz gibi değişik yöntemler invaziv olup sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir. Sistemik medikal tedavi olarak; antiagreganların kullanılması, izovolemik hemodilüsyon tedavisi, fibronolitik tedavi denenmiştir (5).

Retina ven tıkanıklığında maküla ödemi patogenezinde rol oynayan vasküler endotelyal büyüme faktörünün vitreusta artmış miktarda bulunduğu saptanmış ve vasküler

endotelyal büyüme faktörünü farmakolojik olarak inhibe eden intravitreal uygulanabilen ilaçlar geliştirilmiştir (6,7).

Bu çalışmanın amacı RVT'lere bağlı gelişen makula ödemi tedavisinde kullandığımız intravitreal aflibercept ve intravitreal deksametazon implant etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.



2.GENEL BİLGİ

2.1. RETİNA ANATOMİSİ

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

Retina vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferik (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılır. Anatomik ekvator ise bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin kişinin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6.0 mm, nazalde 5.8 mm, üstte 5.1 mm ve altta 4.8 mm geride bulunur. Retina periferde daha ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Retina periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ise ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer en kalın bölgeyi oluşturur (8). Retinanın iç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi ise retina pigment epitelinden retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır.

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

Retina dekolmanı, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda sensoriyel retina tabakası, retina pigment epiteli (RPE) tabakasından ayrılır. Oftalmoskopik olarak retina, arka kutup (maküla), ekvator ve ora serrata olmak üzere üç bölgeye ayrılır (9). Mikroskopik olarak ise retinanın on katı vardır;

Retina Pigment Epiteli (RPE)

Retina pigment epiteli, tek sıralı, dört-altı milyon hücreden oluşur. Bu hücreler koroidin Bruch zarına yapışık, küboid yapıda ve melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Hücreler

arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellenir. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte pigment epitelinin dış kan-retina bariyerini oluşturur. Pigment epiteli, fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal rol oynar (10).

Fotoreseptör tabakası

Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özel hücrelerdir. Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tipte fotoreseptör hücresi vardır. Koniler ışıktaki renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumluyken basiller ise alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar (11).

Dış limitans zarı

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşur. Dış limitans zarı gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada ise bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir (11).

Dış nükleer tabaka

Fotoreseptörlerin çekirdeklerinin ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir(11).

Dış pleksiform tabaka

Birinci nöron fotoreseptörleri ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Normal retinada kalınlığı 2 mikrondur. Fovea çukurluğunun kenarında (clivusta) ise kalınlık 50 mikronu bulur (11).

İç nükleer tabaka

İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile destek hücreleri olan Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu tabakadır (11).

İç pleksiform tabaka

Foveolada bulunmayan iç pleksiform kat ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu tabakadır (11).

Gangliyon hücreleri katı

Üçüncü nöron olan gangliyon hücrelerinin katıdır. İç pleksiform kat gibi bu kat da foveolada bulunmaz. Gangliyonlar, bipolarlar hücreler gibi iki çeşittirler. Merkezdekiler küçüktür ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yaparlar. Periferdekiler daha büyüktür ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar (11).

Sinir lifleri tabakası

Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri tabakasını oluşturur. Maküladan çıkan lifler optik sinire direkt olarak uzanarak papillomaküler demeti oluştururlar. Maküla temporalinden çıkan lifler papillomaküler demet etrafından yay şeklinde bir yol izleyerek optik diske ulaşır. Nazal retinadan çıkan lifler de optik sinire nispeten düz uzanır. Glukomatöz hasara en duyarlı lifler optik diskin üst ve alt temporaline uzanan arkuat lifler iken, en dayanıklı bölge papillomaküler demet bölgesindekilerdir (12). Bu tabakada ayrıca retinanın arter ve venleri, astrositler, mikrogliyal hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikrogliya ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmiştir (12).

İç limitans zarı

İç limitans zar, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından dolayı pürüzlüdür (11).

2.1.1. Retinanın Vasküler Yapısı

Retina, intrauterin dördüncü aya kadar avaskülerdir. Retina damar sisteminin gelişimi, retinanın oluşmundan sonra dördüncü ayda hiyaloid arterden başlamaktadır. Bu damar sistemi papilladan başlar ve vitreus içinde lens arkasına doğru uzanır. Hiyaloid arterin çıkış yerinde ve arterin etrafında birikmiş olan hücreler, papilla etrafında ve retina içine doğru

gelişen küçük damar tomurcukları halinde papilladan periferde doğru her yönde retina içinde gelişerek retinanın damarlarını meydana getirirler. İntrauterin altıncı ve yedinci ayda arter, ven ve kapiller damarlar derinlemesine iç nükleer tabakada, ekvatora kadar uzanır. Sekizinci ayda ise damarlar ora serrataya kadar uzanır. Bu aşamada ise pirimitif kapiller ağ gelişir. Postnatal üçüncü ayda retina damar yapısı erişkin düzeyine erişir. Santral retinal arter retina dolaşımı için esas kaynaktır. Ancak normal gözlerin %25 'inde diskin yanındaki küçük bir alan ve makulanın bir kısmı silyoretinal arter tarafından beslenir (13). Posterior silyer arter dalları ile santral retinal arter dalları arasında çok sayıda küçük anastomozlar vardır (14). Retina arterleri birer son arterdir ve arteriovenöz anastomoz içermezler (15).

Retinal dolaşım esasen iki ana sistemden sağlanır: dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epitelinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı koroid dolaşımından beslenirken, 2/3 iç kısmı ise santral retinal arterden beslenir. Koroid dolaşım daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferine izin verir. Ayrıca soğutucu sistem olarak da görev yapar. Retinal dolaşım daha düşük akımlı ve daha sabit bir sistemdir. Ayrıca daha fazla oksijen sağlar. Retinanın kan damarlarının otonom innervasyonu yoktur. CO₂ gibi metabolik ürünlerin birikimi, pH değişiklikleri ve O₂ ihtiyacını retinal dolaşımı belirler (16).

Arterler

Retinanın beslenmesini sağlayan oftalmik arter internal karotid arterin dalıdır. Oftalmik arter optik kanalda optik sinirin alt ve dış yanından geçerek optik siniri üstten çaprazlar ve daha sonra optik sinirin iç yanına geçerek dallara ayrılır.

Oftalmik arterin major dalları; santral retinal arter, posterior silyer arterler ve göz kasına giden damarlardır (17). Medial ve lateral olmak üzere iki tane posterior silyer arter vardır. Bazen superior posterior silyer arterler de bulunabilir. Silyer arterler çok sayıda kısa posterior silyer arter ve iki uzun posterior silyer artere ayrılır. Posterior koriokapillaris kısa posterior silyer arterlerden beslenirken, anterior koriokapillaris uzun posterior silyer ve anterior silyer arterlerden beslenir. Koroid sulama alanı her bir posterior silyer arterin suladığı alanlar arasındaki mesafe olarak tanımlanır. Koroid, vorteks venöz sistemi ile drene edilir. Santral retinal arter (SRA) globun 8-15 mm gerisinden optik sinire penetre olur. SRA, optik sinir başında santral retinal ven (SRV)'nin nazalindedir ve optik sinire SRV ile aynı düzeyde veya daha önde penetre olur. Glob içine ise optik sinirin ortasından geçerek girer.

Santral retina arterinin optik sinir içindeki seyri sırasında iç çapı 200 mikron, duvar kalınlığı ise 35 mikrondur.

Ateroskleroz, arterin hem sinir içi hem de göz içi bölümünde meydana gelebilir. Hiyalinizasyon ise sadece arterin göz içi bölümünde oluşur. İkinci darlık olan lamina cribrosa bölgesi trombosit agregasyonu açısından önemli bir bölgedir.

SRA, lamina kribrosadan sonra retinal dallara ayrılır. Bu dalların uzanımı sinir ağı ile anatomik uyum gösterir. Önce superior ve inferior papiller dallara ayrılır ve bu dallar da daha sonra temporal ve nazal dallara ayrılır. Retinal arterlerde dallanma retina boyunca sürer. Normal retina damarı ender horizontal hattı geçer. Kollaterallerin orta hattı geçmesi, venöz oklusif hastalıkların bir bulgusudur. Major dal arterleri disk sınırını çaprazlarken çapı 100 mikron civarındadır. Arterler retinanın sinir lifi ve ganglion hücre tabakası içinde seyrederler ve genellikle birinci ayırımından sonra elastik fibril ve internal limitan membran içermezler. Bu yüzden de arteriol terimi daha uygundur. Retina arterleri ve arteriollerini iç tabakada kalırlar, sadece kapillerler derinleşerek iç nükleer tabakaya geçer. Retinanın venöz drenajı sıklıkla arteriyel dallanmayı takip eder. Arteriovenöz çaprazlaşma noktalarında genellikle arter veni önde çaprazlar ve çaprazlaşma bölgeleri retina ven oklüzyonunun en sık olduğu noktalar olması açısından önemlidir (18).

Venler

Retina venleri arterlerin sonlandığı kapiller alanlarda başlar. Arteriol ile venül arasındaki bağlantıyı ise kapillerler sağlar (13). Venüller iç retinada bulunur. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arterin ven çapına oranı 2/3'tür. Genellikle arterler daha yüzeysel seyrederler ve venleri üstten çaprazlama eğilimindedirler. Arter ve venler çok sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde arter ve venler aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter veni ezer (Gunn belirtisi).

Periferden merkeze geldikçe venlerin çapı genişler ve dallanmalar birleşerek önce vortex venlerini daha sonra santral retinal veni oluşturur. Santral retinal ven de ya superior oftalmik ven yolu ile ya da direkt olarak kavernöz sinüse drene olur.

Kapillerler

Retinanın arteriyolleri ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunur ve geçirgindirler. Buna karşılık, retina

kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri ise iç kan retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri bulunur. Duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi sayısı oranı 1/1'dir. Retinanın kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere, iki ağ şeklindedirler.

a) Yüzeysel kapillerler: Retinanın sinir lifleri tabakasındadırlar.

b) Derin kapillerler: İç nükleer ve dış pleksiform tabakanın birleşme yerindedirler. Derin kapillerler, yüzeysel kapillerlerden kaynaklanırlar. Yüzeysel kapillere dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar. Dış pleksiform kat, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen bölge arasındadır.

2.1.2. Retinanın Kan Akımı

Göz ve orbita yapılarını internal karotis arterin dalı olan oftalmik arter besler. Oftalmik arter optik sinirin dışında ve altında optik kanaldan orbitaya girer. Santral retinal arter oftalmik arterin birinci dalıdır. Göz küresinin 12-20 mm arkasından optik sinire girer ve lamina kribrozadan geçip bulbusa girerken internal elastik laminasını kaybeder, medial m. m. katının bütünlüğü bozulur ve üst ve alt dallara ayrılır. Yani santral retinal arterin büyük dalları arteriol özelliğini taşımaktadır. Bu iki ana dal nazal ve temporal dallara ayrılırlar. Nazal dallar doğrudan ora serrataya doğru yönelir. Temporal dallar ise fovea santralis etrafında ark oluşturduktan sonra ora serrataya yönelir. Retina arteriyolları arasında anastomoz bulunmaz. Damar çeperi saydamdır. Oftalmoskopiyle görülen yapı kan sütunudur. Kapiller ağ yapısı makula bölgesinde yoğunlaşmış olup fovea santraliste bulunmaz ve bu bölge foveal avasküler zon olarak isimlendirilir. Retinanın 1/3 dış tabakası koriokapillaristen, 2/3 iç tabakası ise santral retinal arterden beslenir. Retinanın venleri esas olarak arterlerin dağılımını izler. Az miktarda bağ dokusu ile desteklenen bir endotel katından oluşur. Venlerin arterleri çaprazladığı bölgede arterle aynı kılıf içindedir. Çapraz yerlerinde arterler vitreus tarafındadır. Santral retinal ven retinanın 2/3 iç tabakasının kanını toplar ve lamina kribrozadan gözü terk eder. Santral retinal arterin dışında seyrederek oftalmik venlere dökülür. Oftalmik venler de kavernoöz sinüse dökülerek retinanın venöz kanını taşırlar. Retina arterielleri ve venleri arasında anastomoz yoktur. Bu yüzden retina damar tıkanıklıkları ciddi seyreder (19).

2.2. MAKULA ANATOMİSİ

Makula, temporal damar yaylarıyla sınırlanan, foveayı çevreleyen ve horizontal çapı 5,5 mm olan santral retina alanı makula olarak tanımlanmıştır. Bu alan merkezden periferine doğru umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea olarak isimlendirilen bölümlere sahiptir (19).

Umbo

Görme keskinliğinin çok yüksek olduğu bölgedir. Genellikle fovea veya makulanın merkezini tanımlamak için kullanılır ve umbo 150 ile 200 µm genişlikte olup, en yüksek koni konsantrasyonu buradadır. Konilerin merkezi buketi olarak da adlandırılır (19).

Foveola

Fovea tabanı ile çevrelenmiş olan bölgeye foveola denir. Foveola 350 µm genişlikte ve 150 µm kalınlıktadır. Foveola avasküler olup yoğun şekilde paketlenmiş konilerden oluşur. Foveola ve umboda baskın olan fotoreseptör konilerdir (19).

Fovea

Makulanın merkezindeki bu alan 1,5 mm genişlikte olup, retina merkezindeki çöküntüyü temsil eder. Foveada bulunan iç koni segmentleri dış sınırlayıcı membranla birbirlerine bağlıdır. Konilerin iç aksonları radyal olarak periferine uzanırlar ve dış pleksiform tabakada Henle liflerini oluştururlar. Konilerin iç ve dış segmentleri iç sınırlayıcı membranın altında bulunan Müller hücrelerinin uzantıları ile sarılmış durumdadır (19).

Parafovea

Foveayı çevreleyen yaklaşık 0,5 mm genişliğindeki bölgedir (19).

Perifovea

Parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1,5 mm genişliğindeki bölgedir (19).

2.3. MAKULA ÖDEMİ

2.3.1. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi

Makula ödemi hastaların görme keskinliklerini ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyebileceği için retinanın patolojileri içinde önemini korumaktadır. Makula ödemi çoğunlukla retina damar ağını etkileyen intraoküler ve sistemik hastalığın bir bulgusu olabilir. Retina hastalıklarındaki makula ödemi fizyopatolojisi birden çok faktörle ilişkilidir. Retinanın hacminde artışla sonuçlanan herhangi bir nedene bağlı sıvı artışı retina ödemi olarak tanımlanmaktadır. Retinanın hacminde artışla sonuçlanan sıvı artışı iki şekilde görülebilir. Bunlar; intrasellüler sıvı artışı (sitotoksik ödem) ve ekstrasellüler sıvı artışı (vazojenik ödem) olarak tanımlanır. Retina ödeminin başlangıcında her iki tip de görülebilir. Ancak genellikle karşılaşılan kan retina bariyerinde yıkılma sonucu ortaya çıkan ekstrasellüler sıvı artışı yani vazojenik ödemdir. Ozmotik kuvvetler, kapiller geçirgenlik, hidrostatik faktörler ve doku kompliyansı arasındaki denge ile ekstrasellüler alana sıvı ve protein geçişi önlenir. Makula ödemi de nörosensöryal retinanın ekstrasellüler alanında sıvı birikimi ve retina kalınlaşması olarak tanımlanabilir. Makula ödeminde dış pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakalarda sıvı birikimi ve müller hücrelerinde şişme (sitotoksik ödem) izlenebilir. Makulanın özelleşmiş yapısı makula ödeminin kolaylaştırmaktadır. Bu özellikler; yüksek hücre konsantrasyonu ve metabolik aktivite, dış pleksiform tabakanın gevşek yapısı, Henle tabakasının makula merkezinde laterale yer değiştirmesi, FAZ'ın sıvı emilimini zorlaştırmasıdır. Makula bölgesindeki kapiller arası mesafe 65-100 mikron ve retinadaki pasif diffüzyon mesafesi ise 45 mikrondur. Retinanın hacminin küçük bir bölümünü ekstrasellüler boşluk oluşturmaktadır. Elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana geçmesi ile bu durum sürdürülür. Dış ya da iç kan retina bariyerinin bozulması halinde, özellikle proteinler olmak üzere plazma bileşiminin daha büyük bir bölümünün geçişi artarak ekstrasellüler hacimi genişletir (20).

SRVT'de özellikle dış retina tabakalarında oluşan aşırı sıvı birikimi ikincil eksüdatif makula dekolmanına sebep olabilir.

Kistoid makula ödemi (KMÖ) terimi biyomikroskopi, FFA veya OCT ile makulada çok odaklı kist benzeri sıvı birikimi olarak tanımlanabilir. Kistoid makula ödeminde kistler klasik olarak Henle'nin dış pleksiform tabakasında izlenir. Altta yatan etyolojiye bağlı olarak retinanın diğer katlarında da sıvı dolu boşluklar izlenebilir.

Makula ödemi çoğunlukla damar geçirgenliğinde artışla birliktedir. Artmış damar geçirgenliği ise retina intertisyumuna sıvı, protein ve diğer makromoleküllerin geçişine sebep

olur. Prostaglandinler, lökotrienler, protein kinaz C, nitrik oksit, VEGF, tümör nekrozis faktör, insülin benzeri büyüme faktörü-1, interlekin 6 ve interlekin 8 gibi sitokinler altta yatan sebebe bağlı olarak damar geçirgenliğinde artışa sebep olabilirler. Retinada artmış VEGF mRNA'nın kan retina bariyerini etkileyerek vasküler geçirgenliği arttırdığı ve maküla ödeminin oluşumuna sebep olduğu bildirilmiştir (21).

Deneyssel olarak RVDT yapılan hayvan modellerinde Müller hücrelerinin disfonksiyonu gösterilmiştir. Müller hücrelerinin fonksiyon bozukluğu, potasyum kanal inaktivasyonu ve aquaporin-4 kanal bozukluğuna yol açarak makula ödemeine katkıda bulunabilir (22).

Vasküler geçirgenlikteki artışın sebebinin sıklıkla lökostaza bağlı endotel hasarı olduğu düşünülmektedir. Vazodilatasyon ise artmış lümen içi basınç ve artmış kan volümü kan akımını arttırarak vasküler geçirgenliğin daha da artmasına sebep olabilir. Özellikle diyabetik retinopati ve operasyon sonrası görülen makula ödeminde RPE alterasyonları da büyük bir öneme sahiptir. Epiretinal membran traksiyona bağlı stres, kapiller geçirgenliği etkileyerek ya da kapiller geçirgenlikten bağımsız olarak makula kalınlığında artışa ve KMÖ'ye sebep olabilirler. Optik diskten sıvı sızıntısına sebep olabilen patolojiler aynı zamanda makula ödemeine de sebep olabilirler (23).

2.3.2. Maküla Ödeminin Etyopatogenezi

Maküla ödemeine neden olan patolojileri başlıca 7 büyük gruba ayırabiliriz (24).

1-KRONİK İNFLAMASYON

A-Intraoküler cerrahi

-Afakik ve Psüdogakik KMÖ

*Irvine Gass Sendromu

*Vitreus Wick Sendromu

-Vitreus cerrahisi

-Glokom Cerrahisi

-Kornea Nakli

-Kombine Cerrahiler

B-Enflematuvar hastalıklar

-Pars Planit

-Sarkoidoz

-Behçet Hastalığı

-Birdshot Retinokoroidopatisi

-Vogt- Koyanagi-Harada

-Sitomegalovirüs Retinokoroidopatisi

-Akut Retinal Nekroz

-Toksoکاریazis

-Toksoپلازموزis

-Sistiserkozis

2- RETİNANIN VASKÜLER HASTALIKLARI

A-Metabolik Hastalıklar

-Diyabetik retinopati

B-İskemik Hastalıklar

-Retina ven tıkanıklığı

-Venöz Staz Retinopatisi

-Hamilelik Toksemisi

-Dissemine Vasküler Koagülopati

-Kollajen Vasküler Hastalıklar

-Trombositik Trombositopenik Purpura

-Radyasyon Retinopatisi

C-Yapısal Değişiklikler

-Makroanevrizma

-Retinal Telenjektaziler

-Coats Hastalığı

-Mekanik Faktörler

*Vitreomaküler Traksiyon Sendromu

*Epiretinal Membran

*Maküler Hole

*Traksiyonel Retina Dekolmanı

D-Vazoproliferatif Hastalıklar

- Vazoproliferatif Tümörler

-Koroidal Neovaskülarizasyon

3-HİDROSTATİK FAKTÖRLER

-Malign Hipertansiyon

-Hipotoni

4-HEREDİTER HASTALIKLAR

-Herediter Retinal Distrofiler

5-İNTRAOKÜLER TÜMÖRLER

-Malign Melanom

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

6-TOKSİK ETKİLER

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

7-DİĞER SEBEPLER

- Optik Pit
- Optik Nevrit
- Papilödem

İnflamasyona bağlı makula ödeminin patogeneğinde hem inflamatuvar hem vasküler süreçler rol oynar. Birçok inflamatuvar mediatör (Prostaglandinler, Anjiotensin, İnterlökinler

vb.) damar geçirgenliğinde artışa yol açar. Artan damar geçirgenliği de inflamatuvar süreci tetikleyerek kısır döngüye sebep olur (25).

Diyabetik fokal makula ödemi intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA), dilate veya normal kapiller segmentlerden ve özellikle mikroanevrizma kümelerinden sızıntı sonucu oluşur. Diffüz makula ödemi ise iç kan-retina bariyerinin yaygın bir şekilde bozulması sonucu oluşur. Sadece mikroanevrizmalardan değil, retina kapillerinden hatta arteriollerden de diffüz sızıntı vardır. Diyabetik makula ödeminde vasküler geçirgenlik artışı dışında vitreus ve arka hyaloid membranın da önemi vardır (26).

Radyasyon retinopatisinde radyasyona maruziyeti sonucunda diyabetik makula ödemi benzeri ödem ya da kistoid makula ödemi izlenir.

Retina telenjiyektazisinde kapiller yatağın telenjiyektazisi ve kapiller yetmezlik nedeniyle, Coats hastalığında ektatik arteriol ve venöz dilatasyonlar nedeniyle ve retina arter makroanevrizmasında retina arteriollerindeki edinsel ektazi nedeniyle oluşan damar geçirgenliğinde artış ile makula ödemi gelişir.

Epiretinal membran ve vitreomaküler traksiyon sendromu retina kapillerinde mekanik etki ile çekinti ve distorsiyon yaparak damarlarda sızıntıya neden olur, RPE pompası ve retina arasındaki bağlantıyı zayıflatarak makula ödeminde neden olur.

Hipotonide olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncın düşmesi ya da malign hipertansiyonda olduğu gibi intravasküler basıncın artması iç ve dış kan-retina bariyerlerini bozarak makula ödeminde sebep olur.

Retinitis Pigmentosada ise rpe ve perifoveal kapillerlerde geçirgenlik artışı nedeniyle KMÖ görülür.

Subfoveal koroidal melanom direkt yolla, fovea dışında bulunup foveaya uzanan subfoveal eksudaya sebep olurken koroidal melanom ise indirekt yolla makula ödeminde sebep olabilir. Ayrıca intaretinal mikrovasküler anormallikler de KMÖ' ye yol açabilir. Koroidal nevüsler ve kapiller hemanjiomlar da kistoid makula ödeminde yol açar.

Latanoprost, travoprost ve bimatoprost gibi prostaglandin analogları topikal olarak uygulandıklarında endojen prostaglandin üretimini artırır. Artan prostaglandin inflamatuvar yollar üzerinden kan retina bariyerini bozarak KMÖ' ye sebep olur.

Retina ven tıkanıklığına bağlı iskemi ve hipoksi sonucu iç kan-retina bariyerinin bozulması distal kapiller yataktan sızmaya neden olur ve makula ödemi oluşur. Damarlarda meydana gelen sızıntı, inflamasyon, angiogenez ve makula ödeminde rol oynar (20).

2.4. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI

2.4.1. Retinal Ven Dal Tıkanıklığı

Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT), diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır ve sıklıkla görme keskinliğinde azalmaya sebep olur (27). Popülasyon bazlı çalışmalarda sıklığının %0.3 ve %1.1 arasında olduğu gösterilmiştir. Kadınlar ve erkeklerde oranı eşittir. 60-70 yaşlar arasında sık görülür (28). RVDT, SRVT'ye göre 3-6 kat daha sık görülür. Arterio-venöz çaprazlaşma alanlarının en sık bulunduğu üst temporal retina alanı RVDT' nin en sık görüldüğü alandır (29,30).

RVDT tıkanıklık yerine ve perfüzyon durumuna göre sınıflandırılabilir:

Tıkanıklık yerine göre ikiye ayrılır;

- 1- Periferik (majör) RVDT
- 2- Maküla ven dal tıkanıklığı (maküler)

Perfüzyon durumuna göre ikiye ayrılır;

- 1- İskemik tip
- 2- İskemik olmayan tip

İskemik tipte RVT, RVDT'nin % 20-30'unu oluşturur. Floresein anjiyografide 5 disk çapından daha büyük perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip olarak kabul edilir.

RVDT, büyük retinal venlerden birinin etkilendiği majör RVDT ve maküla venlerinin tutulduğu maküler tip RVDT olarak ikiye ayrılabilir. RVDT'nin %66'sı üst temporal, %22-43'ü ise alt temporal kadranda izlenir (31). Nazal kadrandaki RVDT klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda (%1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. Nazal kadrandaki ven tıkanıklıkları klinik bulgu vermediğinden neovaskülarizasyon veya vitreus içi hemoraji sıklıkla izlenebilir. Ven dal tıkanıklığının yaklaşık %17'si makulayı drene eden küçük damarların tıkanıklığıyla oluşur. Makulada meydana gelen RVDT'de tutulan alan küçük olduğundan neovaskülarizasyon ya da vitre içi hemoraji görülme olasılığı daha azdır fakat maküla ödemi görülme olasılığı daha fazladır. Ven dal tıkanıklığı olgularının %5-10'unda diğer gözde de ven dal tıkanıklığı gelişir (32).

2.4.2. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

Yüz elli yıl önce Richard Liebreich tarafından tanımlanan santral retinal ven tıkanıklığı tek taraflı görme kaybının önemli bir nedenidir. Popülasyon bazlı çalışmalarda sıklığının %0.1 ile %0.5 arasında belirtilmiştir. Prevalansı yaşla birlikte artar fakat cinsiyet ve etnik gruplar açısından fark bulunmamıştır.

SRVT retinanın dört kadranında izlenen yüzeyel ve derin hemorajiler, atılmış pamuk tarzı eksüda, venöz kıvrımlanma artışı ve venöz dilatasyon, optik disk ödemi ve makula ödemi ile karakterizedir. Görme keskinliği venöz tıkanıklığın ciddiyeti açısından önemlidir ve makula hemorajisi, makula ödemi ve makula iskemisinden etkilenir. Santral retinal ven oklüzyonu çalışması (CRVOS) SRVT' yi iskemik ve non-iskemik olarak iki gruba ayırmıştır.

İskemik tip SRVT: FFA'da 10 diskten büyük iskemi görülmesi ile tanımlanır. Görme keskinliğinde azalma daha belirgindir. Afferent pupil defekti ve koyu santral skotom vardır. Venlerde genişleme daha belirgindir ve daha yaygın dört kadran kanaması, atılmış pamuk tarzında eksüda gözlenir.

Non-iskemik tip SRVT: Görme keskinliği iyidir. Hafif bir rölatif aferent pupil defekti ve hafif görme alanı değişiklikleri vardır. Retina bulguları daha hafiftir. %5-20 vakada iskemik tipe ilerleme olabilir.

Her iki tipte de ön ve arka segment neovaskülarizasyonu retinanın iskemi derecesine göre değişir. Santral retinal ven oklüzyonu çalışmasında 3 yıl boyunca izlenen hastalarda neovaskülarizasyon en hızlı ilk 4 ayda oluşmuştur. İskemik SRVT hastalarının %60'ında, non iskemik SRVT hastalarının %15'inde 3-5 ay sonraki dönemde iriste neovaskülarizasyon gelişebilir (33).

Papilloflebit ise sıklıkla 20-30 yaş grubunda görülen genç erişkinlerin SRVT'sidir. Optik disk ödemi belirgindir ve tabloya inflamatuvar ve tıkaçıcı mekanizmalar katılmaktadır.

2.4.3. Hemisfer Ven Dal Tıkanıklığı

Gözlerin %20'sinde santral retinal ven lamina kribrosa posteriorunda birleşmeden evvel optik sinire superior ve inferior olmak üzere iki ayrı dal halinde girer. Bu gözlerdeki dallardan biri optik sinir içinde tıkanırsa hemisfer ven dal tıkanıklığı ortaya çıkar. Bu tıkanıklıkların gelişme şekli SRVT'ye, klinik seyiri ise RVDT'ye benzer.

2.4.4. Retinal Ven Dal Tıkanıklığı Patogenezi

RVDT patogenezinin temelinde üç faktör sorumludur. Bunlar; arteriovenöz çaprazlaşma bölgesinde arterin vene uyguladığı bası, damar duvarında oluşan dejeneratif değişiklikler ve anormal hematolojik faktörlerdir.

Arteriovenöz çaprazlaşma: 1928 yılında Koyanagi RVDT ve arteriovenöz çaprazlaşma alanları arasındaki ilişkiyi belirtmiştir. Arteriovenöz çaprazlaşma alanlarının çoğunda venin ince duvarı kalın ve rijit arter duvarıyla yüksek hücresellik içeren retina arasında uzanır. RVDT'ler hemen hemen her zaman arter ve venin arteriovenöz çaprazlaşma bölgesindeki ortak adventisya kılıfını paylaştığı yerde oluşur. Özellikle aterosklerotik arterlerde rijidite daha da artar ve RVDT riski de artar. Ayrıca aterosklerotik arterler endotelin-1 üretimini arttırarak venöz konstriksiyonun artmasına neden olabilir (34).

Damar duvarındaki dejeneratif değişiklikler: Arteriovenöz çaprazlaşma yerinde bulunan venin histolojik incelemesinde endotel ve media intimasında alterasyon bazal membranda lokal kalınlaşma, ekstrasellüler matriks ve adventisyada kalınlaşma olduğu görülmüştür (35).

Ven dal tıkanıklığının süresinin uzadığı olgularda ise ven lümeninde rekanalize olmuş organize trombus gösterilmiştir. Diyabet, sistemik hipertansiyon, ateroskleroz ve sigara kullanımının ven tıkanıklığı ile birlikteliği bilinmektedir. Bu sistemik sebeplerin de etkisiyle oluşan arteriyal skleroz arteriyal duvarda rijiditeyi artırarak ve venle ortak paylaştıkları adventisyada kontraksiyona sebep olarak vene olan basıyı artırabilir. Artan bası sonucu kan akımında türbülans oluşur ve vendeki endotel hasarını arttırır (35). Tıkanıklığın distalinde retina atrofisi, intraretinal mikrovasküler anomaliler, retina neovaskülarizasyonu ve kistoid makula ödemi gözlenmiştir. Tıkanan venin 3 hafta sonra kısmi olarak açılması, venöz basıncın artmasına ve retina ödemeine yol açmaktadır. Artan venöz kan basıncı kollateral kapillerlere iletilmektedir. Türbülant kan akımının yaptığı endotel hasarı ve hipoksiye bağlı olarak hemoraji ve eksüdasyon gelişir. Sinir liflerinin aksonal transportunun bozulmasıyla yumuşak eksüdalar oluşur.

Ven dal tıkanıklığından sonra oluşan kollateral akım kapasitesi retina ödeminin miktarını ve klinik sonucunu etkilemektedir. Ven dal tıkanıklığının akut evresi sonrası 6-24 ay içinde kollateral damarlar genişler ve venöz kan akımına uyum sağlarlar. Geç evrelerde ise kollateral damarların çoğu geriler ve kapanır, az sayıda büyük olan kollateraller kalır.

Hematolojik değişiklikler: Yüksek kan viskozitesiyle ven dal tıkanıklığı arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Düşük kan akımı ve eritrosit agregasyonunda kan viskozitesi daha çok artabilir. Trombozis ve fibrinoliz dengesinin bozulması ise tartışılan diğer bir patogenezdır. Ven dal tıkanıklığı ile ilişkisi tartışılan hematolojik patolojiler şunlardır; faktör V Leiden mutasyonu (aktive protein C direnci) , anti-trombin III yetersizliği, protein C ve protein

S yetersizliği, protrombin (Faktör II) gen mutasyonu, anti-fosfolipit antikorları, hiperhomosistinemi.

2.4.5. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Patogenezi

SRVT'de birçok faktörün kombinasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler lokal anatomik faktörler, tromboza yatkınlık, damar duvarı değişiklikleri olarak özetlenebilir. SRVT'nin tüm formları için histolojik çalışmalar; tek ortak mekanizma belirtmişlerdir: Lamina kribroza veya daha posterior düzlemde santral retina veninde tromboz. Retinanın venöz dolaşımı özellikle lamina kribroza arkasında artan bir dirence sahiptir. Bunun nedeni göz içi ve sistemik basınç artışlarına karşı damar kollapsının önlenmesidir. Bu alandaki venöz endotelinin arteriyal özellikler göstermesi hemodinamik stresi göstermektedir. Lamina kribroza seviyesinde oluşan ven oklüzyonu bu alanın hemen arkasında oluşan oklüzyonlara göre daha iskemik olma eğilimindedir. Santral retinal arter, santral retinal ven ile ortak bir adventisyal kılıf içerir. RVDT'de olduğu gibi özellikle aterosklerotik arterler vene bası uygulayarak türbülansa, endotelya hasarına ve trombüs oluşumuna neden olabilir. Post mortem çalışmalarda da SRVT olan bölgede yaşla birlikte artan konstriksiyon ve yüksek kan velositesi izlenmiştir. Patogeneizde RVDT'de olduğu gibi trombotik faktörlerin etkisi tartışmalıdır. Faktör V Leiden mutasyonu, protein C ve S yetersizliği, hiperhomosistinemi, antifosfolipit antikor sendromu ve faktör XII eksikliği ile SRVT arasında ilişki belirten yayınlar mevcuttur; ancak bu yayınlar retrospektif, tüm RVT tiplerini bir arada içeren, birçok faktörün bir arada incelendiği az hasta sayılı çalışmalardır (33).

2.4.6. Retinal Ven Tıkanıklığında Risk Faktörleri

RVDT'ye ve SRVT'ye birçok faktör sebep olabilmektedir. Bunlar sistemik nedenler ve göz ile ilgili nedenler olarak ikiye ayrılabilir.

I-Sistemik nedenler:

- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Ateroskleroz
- Diyabetes mellitus
- Hematolojik nedenler
- Oral kontraseptif ve anabolik steroid kullanımı

- Hamilelik
- İnflamatuvar nedenler

II- Göz ile ilgili nedenler:

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

Sistemik arteriyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, yirmi yaşında artmış vücut-kitle indeksi, glokom öyküsü RVDT için risk faktörü olarak sayılırken; diyabet varlığı majör bir bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (36). İleri yaş RVDT gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (37).

Göz Hastalığı Vaka-Kontrol çalışmasında SRVT ile ilişkili hastalıklar; diyabet, sistemik arteriyel hipertansiyon, açık açılı glokom olarak belirlenmiştir (38). Yapılan bir çalışmada HT'nin SRVT'ye göre daha yüksek oranda ven dal tıkanıklığına yol açtığı saptanmıştır (39). Ven dal tıkanıklığı geçirenlerde 10 yıl sonra koroner kalp hastalığı gelişme riskinin arttığı bulunmuştur. Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı pıhtılaşma sisteminde anormalliklere ve damar duvarında intima proliferasyonuna yol açarak trombüs oluşumuna neden olur. Ayrıca östrojen içeren ilaçlar venlerde genişlemeye yol açarak kan akımında düzensizliğe neden olur ve pıhtılaşma riskini artırır. Anabolik steroid kullanımında ise retinal arter hipertansiyonu ve hiperviskoziteye bağlı RVT riski artabilir. Hamilelikte artan östrojen sebebiyle meydana gelen ven genişlemesine bağlı kan akımı bozukluğu pıhtı oluşma riskini artırmaktadır (40).

Lokal ya da sistemik vaskülitlerle RVT arasında ilişki belirtilmiştir. Bunlardan bazıları; Ailevi akdeniz ateşi, Takayasu arteriti, İmmun yetmezlik sendromları, Churg-Strauss sendromu, Sarkoidoz, Tüberküloz, Sifiliz, Antifosfolipid sendromu, Sistemik lupus eritematozus ve Behçet hastalığıdır. Türk popülasyonunda Behçet hastalığı bulunan olgularda %6 oranında RVT izlenmiştir (41,42).

Glokom hastalarında RVDT veya SRVT gelişme riski eşit bulunmuştur. Glokomda yükselen intraoküler basıncın venöz stazı artırmasının RVT patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (41). Hipermetropide gözün aksiyal uzunluğu normalden daha kısa olduğu için sklera kanalı daha dardır. Bu darlıkla beraber komşu arterde sklerotik değişiklikler de mevcutsa ven akımının olumsuz yönde etkilenebileceği ileri sürülmüştür. Ven dal tıkanıklığı geçiren gözlerde hipermetropi sık görülmüş olsa da kısa aksiyal uzunluk ve ven dal tıkanıklığı arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır.

Optik disk drusen ve ödemi lamina kribroza seviyesinde vene bası yaparak SRVT'ye yol açabilmektedir. Optik disk melanositomasının santral retinal vene bası yaparak tıkanıklığa neden olduğu bildirilmiştir (42,43).

RVT'de aterosklerotik hastalıklar ön plandadır fakat genç, bilateral RVT'si bulunan ve kardiyovasküler risk faktörü bulunmayan hastalarda trombofilinin araştırılması önerilebilir (44).

Retina ven dal tıkanıklığı çalışmasında bir gözünde RVDt bulunan hastaların diğer gözünde RVT gelişme riski %10 olarak bildirilmiştir (27).

Hafif- orta düzeyde alkol tüketimi ve yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyelerinin (HDL) yüksek olması ve retina ven dal tıkanıklığı riskini azaltan faktörlerdir. Artmış fiziksel aktivite artışı ve post-menopozal östrojen kullanımı SRVT riskini azaltmaktadır. SRVT 'de antikoagülan ajan kullanımının koruyucu etkisi bulunmamıştır.

2.4.7. Retinal Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular

RVDt'de klinik tutulumun yerine ve tıkanıklığın derecesine göre değişir. Periferik (majör) RVDt tutulan kadrana bağlı olarak asemptomatik olabileceği gibi; ani başlangıçlı görme bulanıklığı ve görme alanı defekti şikayetlerine de neden olabilir. Maküler RVDt'de ise santral görme keskinliği bozulurken; perifer görme alanı korunur. Nadir olarak saniyeler-dakikalar süren geçici görme kaybı şikayeti de görülebilir. Haftalar sonra kısmi tıkanıklığı olan venin zamanla tam tıkanıklığa dönmesiyle görme kaybı şikayeti ortaya çıkabilir. Görme keskinliğindeki ortalama azalma perfüze RVDt için 20/60 perfüze olmayan tip RVDt için ise 20/50'dir (45).

Görme alanında santral skotom, parasantral skotom, segmental periferik kontraksiyon paternleri gibi defektler izlenebilir. Uzun süreli obstrüksiyonlar absolu skotomlara, kısa süreli obstrüksiyonlar ise rölatif skotomlara sebep olabilir (46).

Ani görme kaybı SRVT'de en sık görülen semptomdur. Nadiren hastalar görmede birkaç saniye süren ve tamamen düzelen geçici görme kayıplarından şikayet edebilirler. Bu semptomlar günler aylar içinde tekrarlayabilir ve ardından görme düşebilir veya tamamen normale dönebilir. Nadiren hastaların ilk başvuru nedeni neovasküler glokoma bağlı ağrı ve görme kaybı da olabilir. Başlangıç görme keskinliği klinik tablonun şiddetini anlamak açısından önemlidir ve makula ödemi, makula hemorajisi ve makula iskemisinden etkilenebilir. Uzun dönemde ise kronik kistoid makula ödemi, kistoid dejenerasyon ya da retina pigment epiteli dispersiyonu ve pigment kümelenmesi ile fotoreseptör hasarına yol açarak görme keskinliğinde azalmaya sebep olabilir. Uzun dönemde görme keskinliğinde

azalmaya neden olan diğer durumlar ise epiretinal membran ve makula iskemisidir. Başlangıçtaki görme keskinliği ve retina iskemisinin derecesi sonuç görme keskinliğini etkilemektedir. Retina iskemisi klinik gidişi belirlemesi açısından oldukça önemlidir. Görme keskinliğinin 6/60 altında olması (1.2 log ünitesinden yüksek) ,rölatif afferent pupil defektinin bulunması, belirgin merkezi görme alanı defekti, artmış atılmış pamuk eksüda ve elektoretinografide b dalgası amplitüdünde azalma iskemisi ile ilişkili bulunmuştur (47).

SRVT'nin akut döneminde etkilenen gözde GİB tipik olarak diğer göze göre düşüktür. GİB 'teki bu fark zamanla azalarak haftalar, aylar içinde diğer gözle eşitlenir. Geç dönemdeyse aç neovaskülarizasyonu ve neovasküler glokom gelişen olgularda göz içi basıncı yükselir (48).

2.4.8. Retinal Ven Tıkanıklığında Teşhis

Genellikle RVDT' nin akut dönem teşhisi klinik muayenede oftalmoskopik olarak konulabilir. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) ve Optical Coherence Tomography (OCT) 'yle de anatomik ve iskemik değişikliklerin ve makula ödeminin daha iyi görüntülenmesi sağlanır.

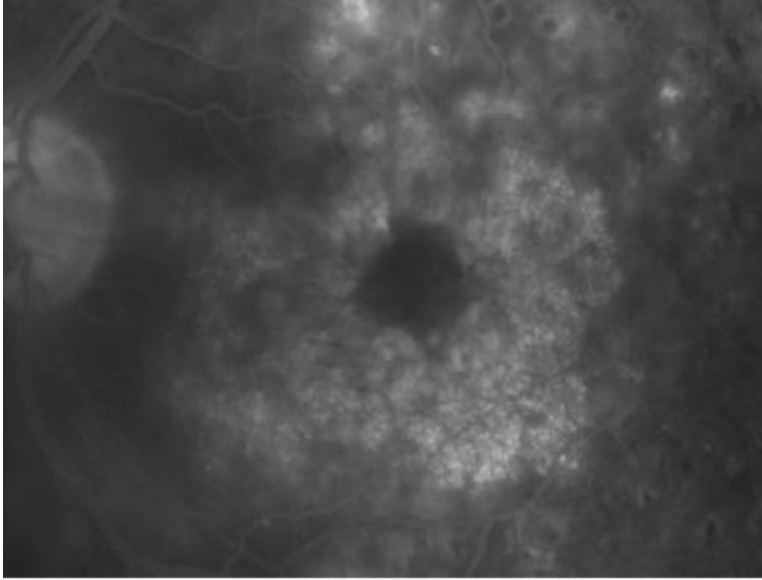
Oftalmoskopi

RVDT için karakteristik oftalmoskopik bulgular, arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin üzerinde venöz dilatasyon ve kıvrım artışı, retinada venin dağılımına sınırlı alev şekilli ve nokta-benek hemorajiler, iskemisi ile orantılı olarak atılmış pamuk eksüdalar, retina ödemi, sert eksüdalar görülmesidir. Arterio venöz kesişme alanında kanama (Bonnet bulgusu) izlenebilir. Kısmi tıkanıklıklarda daha az hemoraji görülür. Bazen kısmi RVDT, hemoraji ve ödemde artma ve görme keskinliğinde düşmeyle tam tıkanıklığa ilerleyebilir. Tıkanıklık optik diske ne kadar yakınsa klinik de o kadar şiddetli olma eğilimindedir. RVDT'nin eski olduğunu gösteren bulgular ise kollateral oluşumu ve damarlarda kılıflanmadır. Kollateral damarlar sıklıkla horizontal rafeyi çaprazlar. Makula ödemi oftalmoskopiyle makula alanında kalınlaşma ya da kistoid makula ödemindeki kistler olarak izlenir (49).

SRVT' de ise retinanın dört kadranında yüzeysel ve derin kanama alanlarına eşlik eden venöz dilatasyon ve tortuosite artışı, optik disk ödemi (disk sınırları bulanık ya da siliktir), atılmış pamuk eksüdalar ve retina ödemi izlenir. Hastalığın kronik döneminde ise retina kanamaları birkaç ayda azalabilir ve tamamen kaybolabilir veya periferdeki kanamalar yıllarca izlenebilir. Venlerdeki kıvrım artışı ve genişleme zamanla azalabilir ve kılıflanma izlenebilir. Optik diskte kollateraller ve makulada pigment düzensizliği izlenebilir (50).

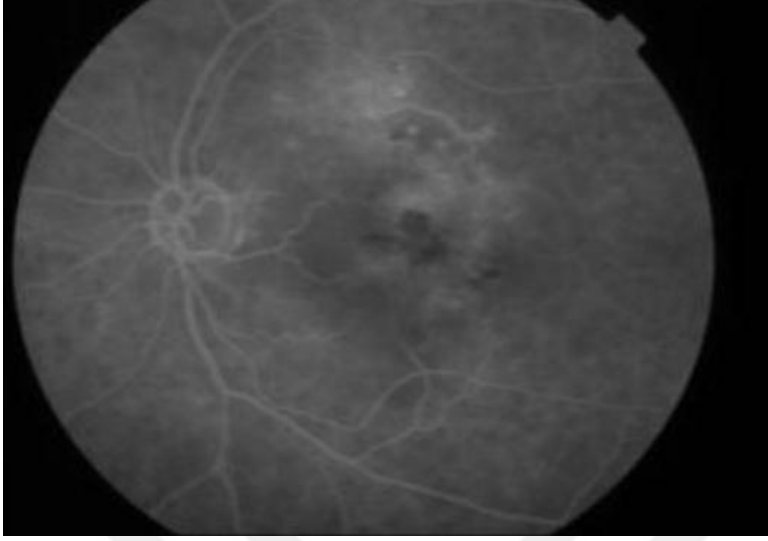
Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Hastalığın tanısında, tıkanıklık derecesinin tespitinde ve takipte kullanılan en etkili yöntemdir. FFA retina perfüzyon derecesini belirlemede, dolayısıyla neovasküler komplikasyon riski olan gözlerin saptanmasında ve görme keskinliğini etkileyebilecek makula iskemisinin saptanmasında da önemli bir yöntemdir. Fakat akut evrede kanamalar floresein blokajına sebep oldukları için görüntüyü bozabilirler. FFA'da RVD'T'de etkilenmemiş retinaya göre venöz dolum gecikmiştir. Yaygın hemoraji ve kapiller perfüzyon yokluğu sebebiyle hipofloresans, genişlemiş ve kıvrımları artmış kapiller damarlar görülür. Ayrıca etkilenen venlerde geç fazda boyanma ve sızıntı izlenebilir. FFA'da 5 disk çapından daha geniş perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip RVD'T olarak kabul edilir. Eğer tıkanıklık makulayı etkilemişse makula ödemi ve kapiller perfüzyon yokluğu görülür. FFA 'yla makula ödemi "perfüze" , "non-perfüze", "mikst" olarak tanımlanabilir. Anjiografinin geçiş fazında parafoveal retina kapiller ağı tamamen sağlam olarak izleniyor ise ve geç fazda fovea merkezi ve çevresinde boya birikimi oluyorsa bu durumda perfüze tip makula ödeminden söz edilir. Santral makulada perifoveal kapillerlerden boya kaçacağına bağlı olarak tipik papatya şekli ortaya çıkar. Boya dış pleksiform tabakada (henle tabakası) bulunan kist benzeri boşluklar içinde birikim gösterir. Geç fazda ise klasik 'patelloid patern' de (taç yaprağı) hiperfloresans saptanır.



Şekil 2.1. Fundus Floresein Anjiyografide Perfüze Makula Ödemi

FFA'da parafoveal ve perifoveal retina kapilleri non-perfüze ve parafoveal damar ağı düzensiz olarak izleniyorsa ve geç fazda boya birikimi olmuyor ise bu durumda non-perfüze tip makula ödemi olarak tanımlanır.



Şekil 2.2. Fundus Floresein Anjiyografide Nonperfüze Makula Ödemi

FFA'da parafoveal kapiller dilatasyon ve boya kaçağıyla birlikte kapiller perfüze olmayan sahalar da izleniyorsa miks tip makula ödemi olarak tanımlanır (29,51).

SRVT'de FFA'da koroid dolaşım normal izlenir fakat kanamalar koroid floresansını bloke edebilir. Retinal arter dolum zamanı normal veya hafif gecikmiş olabilir. Arter ven geçiş zamanı ise tipik olarak uzamıştır. FFA'nın geç fazlarında optik sinir başı ve retina venlerinde boyanma gözlenir. Kapiller non-perfüzyon bölgeleri olarak da adlandırılan iskemi bölgeleri anjiyografide hipofloresans özellik gösterir. İskemik SRVT'de 10 disk ya da daha geniş non-perfüzyon alanı izlenir. FFA neovaskülarizasyon ve optosilier şant damarları arasında ayırım yapılabilmesini büyük ölçüde kolaylaştırır. Optosilier şant damarı terimi, retinal ve koroidal sirkülasyon arasında daha önceden oluşmuş şant damarlarına atıfta bulunmak için kullanılmıştır. Bu damarlar SRVT bulunan bir gözde 2-3 ay içinde genişleyebilir ve retinal venöz sistemden koroide kan akışı sağlamak üzere alternatif bir yol oluşturabilirler. Anjiyografide neovaskülarizasyonlar sızıntı gösterirler.

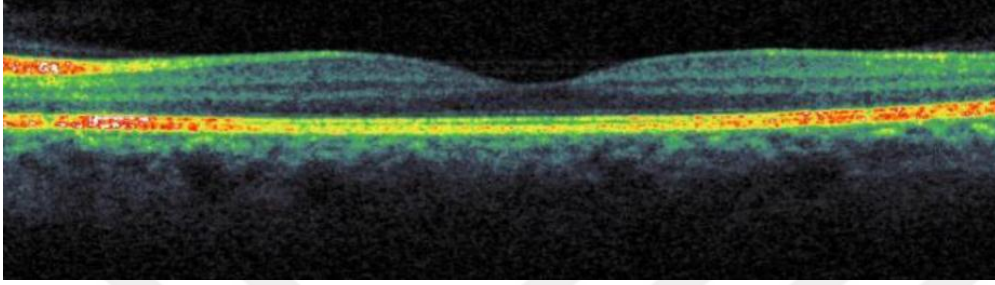
Optical Coherence Tomography (OCT)

OCT biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler almak için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Bir diğer anlamı da optik biyopsi yöntemidir. Noninvaziv

ve nonkontakt bir teknik olan OCT ile nicel ölçümler yapılabilir. Çalışma prensibi B mod ultrasonografiye benzer B mod USG'den farkıysa ses yerine ışık kullanılmasıdır ve nonkontakt olmasıdır. Akustik dalgalar yerine diod laser ışığı (infrarede yakın dalga boyunda ışık (~830 nm)) kullanılır ve akustik refle yerine optik reflektivite ölçülür. Ultrasonografiler 10mHz'lik aygıtlardır. Ayrıca 150 mikronluk çözünürlük sağlarlar. Ultrasonografide, yansıtan bir nesneden geriye dönen ses dalgalarındaki gecikme zamanı ölçülerek değerlendirilme yapılır iken, OCT'de düşük koherensli (eşevreli) bir interferometre aracılığı ile geriye yansıyan ışık dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür. Görüntü elde etmek için bu cihazda, ışık kullanarak yüksek çözünürlükte zaman ve uzaklık ölçümü yapabilen düşük eşevreli Michelson interferometresi yerleşiktir. Bu cihaz, giden ışığın ikiye ayrılmasını ve dönen ışıkların birleşmesini sağlar. Bir ışın referans kola yöneltilir ve çevirici referans ayna ile yansıtılır. Diğeriyse örnek koluna yöneltilir ve doku örneğince yansıtılır. Geri yansıtılan ışınlar ışın ayırıcıda birleşir ve sonrasında detektöre yöneltilerek ölçülür. OCT sisteminin çalışması "düşük koherens interferometri" (low coherence interferometry) olarak tanınan bir optik ölçüm tekniğine dayanır. Işık sesten daha hızlı seyrettiği için (3×10^8 m/s), optiksel yansımaları direkt ölçmek olanaksızdır. Bu sebeple OCT'de düşük koherens interferometri ile yansımalar ölçülür. Bu yöntem basit bir metod olup nesneden ve bilinen yol uzunluğundan yansıyan ışığı çok duyarlı uzaklık ölçümü ile değerlendirerek nesnenin uzaklığını saptar. Bu yöntemde bir ışık hüzmesinin görüntüsü, yarı-geçirgen aynadan geçirilerek ikiye ayrılır. İki hüzmeden her birinin hayali, yarıgeçirgen aynadan eşit uzaklıkta yerleşmiş aynalardan geriye yansır ise detektör, yansıyan bu iki hüzmenin toplamını saptar. İnterferometrede bir ayna yerinden kayar ise, ışığın dalga boyunda aynı ölçüdeki uzaklığa eşit bir ışık dalga boyu yaratarak diğer aynadan yansıyan ışıkla zıt fazda bir yansıma yaratır. Bu durumda dedektör, değerleri aynı olan ancak zıt sinyali olan iki elektrik alanının toplamını kaydeder ve dedektör alıcısında ölçülebilir değişiklik kaydedilir. Böylece dokudan (retinadan) yansıyan ışık gecikmesi kaydedilmiş olunur. OCT'nin transvers rezolüsyonu 20 mikron ve aksiyel rezolüsyonu ≤ 10 mikrondur. Elde edilen görüntüler renklerle gösterilebilir. Buradaki farklı renkler farklı derecedeki yansıtıcılığı gösterir. Yüksek yansıtıcılığı olan dokular parlak renklerle (kırmızı ve beyaz), düşük yansıtıcılığı olan dokular koyu renklerle (siyah ve mavi) ve orta derecede yansıtıcılığı olan dokular yeşille gösterilir (52). RVDT'de başlangıç makula ödeminin miktarının bilinmesi, tedavi gerekliliğinin tespiti ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. RVDT'de OCT'de makulada makula kalınlığında artış, fovea kontüründe kayıp, retina içinde sıvı birikimi, kistoid makula ödemi, seröz retina dekolmanı, epiretinal membran ve makula deliği izlenebilir.

Makula ödemi RVDT'de görme keskinliğini etkileyen en önemli faktördür ayrıca literatürde OCT'de subfoveal dekolman, foveada sert eksuda ve fotoreseptör tabakasındaki hasarla kötü görsel prognoz arasında ilişki belirtilmiştir (53).

OCT'de seröz retina dekolmanı, retina içi sıvı birikim alanları hiporeflektivite gösterir iken, epiretinal membran alanları hiperreflektivite göstermektedir. Kistoid makula ödemindeyse hiporeflektif kistik boşluklar birbirlerinden hiperreflektif septalarla ayrılmışlardır.



Şekil 2.3. Normal Makula OCT'si

2.4.9. Retinal Ven Tıkanıklığında Komplikasyonlar

- Maküla ödemi
- İskemik makülopati
- Makroanevrizma ve retinal telenjektazi oluşumu
- Seröz maküla dekolmanı
- Neovasküler glokom
- Vitreus hemorajisi
- Retina dekolmanı
- Epiretinal membran
- Maküla deliği

RVDT'de kan retina bariyerinin yıkılması, VEGF ve IL-6 gibi vazo-permabilite faktörleri, vitreoretinal adezyon nedeniyle makula ödemi gelişebilir. RVDT'si bulunan 109 hastayı içeren çalışmada majör RVDT'si olan hastaların %90'ında, maküler RVDT'si olan hastaların %97'sinde kistoid makula ödemi izlenmiştir. Ayrıca aynı çalışmada major RVDT'si olan hastalarda maküler RVDT'ye göre daha yüksek oranda seröz retina dekolmanı izlenmiştir. Artmış VEGF seviyeleriyle seröz retina dekolmanı arasında ilişki izlenmiştir (54).

Major RVDT olgularının %25'inden daha azında optik disk ve retina neovaskülarizasyonu oluşur. Retina neovaskülarizasyonu daha çok ilk 6-12 ay içinde gelişir fakat ilk 3 yılda da herhangi bir zamanda oluşabilir. Neovaskülarizasyon olan gözler tedavi edilmediğinde % 60'ında preretinal ve vitreus hemorajisi gelişir. Bu olguların ise % 12'sinde 5

sıra veya daha fazla görme kaybı görülür (49). SRVT'de retina iskemisi; retina, optik disk, aç ve iriste neovaskülarizasyona sebep olur. Santral retinal ven oklüzyonu çalışmasındaysa SRVT olgularında neovaskülarizasyonun daha çok ilk 7 ayda gerçekleştiği izlenmiştir. İskemik tip SRVT'de iris neovaskülarizasyonu %45-80 oranında görülür iken; iskemik olmayan tipte %5 oranında izlenir. İskemik tip SRVT'de %24 oranında optik disk ve retina neovaskülarizasyonu izlenebilir (55).

RVDT'de retina dekolmanının görülme sıklığı %1.6-3 olarak bildirilmiştir. RVDT ve SRVT'ye bağlı olarak gelişen retina yırtıklarında neovaskülarizasyon ve onun yaptığı traksiyon sorumlu patolojilerden biridir. Uygulanan laser tedavisinin termal etkisinin vitreus yapısında değişikliğe sebep olduğu , oluşan kontraksiyonun traksiyon etkisi ile retina yırtığına neden olabileceği öne sürülmüştür. Fakat bazı çalışmalarda laser yırtık ilişkisi minimal bulunmuş ve bu hastalara vitreus hemorajisinin eşlik ettiğine dikkat çekilmiştir. Ayrıca iskemik retinada oluşabilecek retina delikleri de retina dekolmanına yol açabilir. RVDT ve SRVT'de kan-retina bariyeri bozulduğundan proliferatif viteroretinopati oluşturabilecek elementlerin vitreusa geçme riski yüksektir (56,57).

2.4.10. Retinal Ven Tıkanıklığında Tedavi

- Antikoagülasyon
- Hemodilüzyon
- Laser Fotokoagülasyonu
- Göz içi steroid uygulaması
 - a. Triamsinolon asetonid
 - b. Uzun salınlımlı intravitreal steroid
- Anti-VEGF Tedavisi
- Laser ile koryoretinal venöz anastomoz oluşturulması
- Cerrahi Tedavi
 - a. Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi
 - b. Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

1. Antikoagülasyon

Sistemik antikoagülan kullanımının ven dal tıkanıklığının önlenmesi ve tedavisindeki etkileri tartışmalıdır. Troxerutin bir flavonoidtir ve platelet agregasyonunu ve eritrosit deformitesini azaltarak kan vizkositesini düşürür. RVDT'si olan 26 hastada troxerutin ve

plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk dört ayda görme keskinliğinde troxerutin ve plasebo arasında fark saptanmaz iken; iki yıl sonunda troxerutin kullanan grupta plasebo grubuna göre anlamlı görme keskinliği artışı, retina dolaşımında artış ve makula ödeminde azalma izlenmiştir (58). Diğer bir çalışmada ven dal tıkanıklığında artmış olan trombosit kümelerinin antitrombosit etkisi olan tiklopidin ve beraprost kullanımıyla azaldığı gösterilmiştir (59). Fakat bu çalışmalarla sistemik antikoagülasyonun ven dal tıkanıklığı tedavisinde etkinliği henüz kanıtlanmamıştır. Sistemik antikoagülan kullanımının sistemik yan etkilerinin görüldüğü ve akut dönemde de intraretinal kanamanın artabileceği düşünülmüştür.

SRVT'de aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımını araştıran yayınlar ve bu yayınların meta analizi mevcuttur. Hastalar 6 ay boyunca izlendiğinde görme keskinliği açısından düşük molekül ağırlıklı heparin asprine göre daha etkili bulunmuş ve vitreus kanaması için artan risk izlenmemiştir. Fakat yazarlar tarafından düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının etkisi ve yan etki profilinin belirlenmesi için daha fazla hasta içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (60,61,62,63).

Intravitreal trombolitik ajanların da hastalığın doğal seyrini etkilemediği izlenmiştir (64). Sistemik trombolitik ajanlarla yapılan agresif tedavinin kanama gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır; fakat randomize yapılan ROLF (Retinal vein occlusion and low –dose fibrinolytic therapy) çalışmasında düşük doz fibrinolitik tedavi ile ciddi kanama riskinin azaldığı belirtilmiştir (65).

II. Hemodilüsyon

Hemodilüsyon tedavisinde tam kan alınır ve bunun yerine dekstran verilerek hematokrit seviyesi basamaklı olarak %30-35'e düşürülür. Hemodilüsyon sonrası viskozite 2 haftada eski değerine gelir. Ven dal tıkanıklığında kan viskozitesinin, hematokrit değerlerinin, fibronojen ve plateletlerin artmış olduğu görüldükten sonra tedavide hemodilüsyonun etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Hematokrit değerlerinin düşürülmesi ile plazma viskozitesinin ve hücre agregasyonunun azalacağı retina mikrosirkülasyonunun ve perfüzyonunsa artacağı düşünülmüştür.

Hansen ve ark.'larının SRVT'si bulunan 38 hastayla yaptığı çalışmada sadece panretinal LFK yapıp hemodilüsyon yapılmayan gruba göre panretinal LFK ve hemodilüsyon yapılan grupta özellikle iskemik tip SRVT hastalarında görme keskinliğinde artış saptanmıştır. Bu çalışmada ciddi sistemik yan etki rapor edilmemiştir (66). Chen ve ark.'ları hematokriti %38 üzerinde saptanan ve üç aydan az bir süredir RVD'T'si olan 34 hastada izovolemik hemodilüsyonun etkisini araştırmış ve hemodilüsyon yapılan hasta

grubunda bir yıl sonunda görme keskinliğinde tedavi edilmeyen gruba göre artış saptamışlardır (67). ROLF çalışmasında akut SRVT hastalarında intravenöz düşük doz doku plazminojen aktivatörünün (tPA) sistemik kullanımıyla hemodilüsyon karşılaştırılmış ve görme prognozu açısından düşük doz tPA üstün bulunmuştur (65).

Hemodilüsyon için hasta seçiminde çok dikkatli olunmalıdır. Kardiyovasküler, pulmoner ve renal hastalığı bulunan hastalarda uygulanmamalıdır. Çoğu retina ven tıkanıklığı hastasına kardiyovasküler hastalığın da eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalarda hemodilüsyon grubu veya kontrol grubunda diğer tedavi yöntemlerinin de uygulandığı izlenmektedir. Hemodilüsyonun yararını araştırarak prospektif, randomize, kontrollü ve uygun izlem süresi olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (68,69).

III. Laser Fotokoagülasyon

Laser fotokoagülasyonun ven dal tıkanıklığında kullanılma amacı makula ödemi azaltmak ve iskemiyeye bağlı oluşan neovaskülarizasyonu önlemektir. Laser ışığı RPE ve fotoreseptörlerde fotokoagülasyona sebep olur. Koroidden gelen, oksijeni fazla kullanan fotoreseptörlerin sayısının azalması ve koroidden gelen oksijenin iç retina katlarına da ulaşabilmesiyle retinadaki iskemik hipoksi tersine çevrilir. Böylece VEGF'nin miktarı azaldığı için damar geçirgenliği ve neovaskülarizasyon azalır. Arteriolar vazokonstriksiyon arttığından dolayı kapiller hidrostatik basıncın azalmasına bağlı olarak damardan dokuya sıvı kaçağı azalır ve bu durum makula ödeminin azalmasına yardımcı olur (70).

a. Neovaskülarizasyon ve Vitreus Hemorajisi

BRVOS (Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu) profilaktik laser fotokoagülasyon tedavisinin neovaskülarizasyon oluşumunu azalttığını göstermiştir. BRVOS 3 ile 18 ay arasında değişen sürelerde RVD'T'si bulunan 401 hastayı çalışmaya almıştır. Grup 1 FFA ile belirlenen en az beş disk çapında iskemisi olan fakat neovaskülarizasyonu olmayan, grup 2 ise neovaskülarizasyonu olan hastaları içermektedir. Dört yıllık takip sonucunda grup 1'de saçılmış paternde laser fotokoagülasyon uygulanmış ve neovaskülarizasyon ve vitreus hemorajisi riski istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış bulunmuştur. Grup 2'de 2 yıllık takip sonucunda saçılmış paternde laser fotokoagülasyon uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre vitreus hemorajisi daha az gelişmiştir. Neovaskülarizasyon bulunan gözlere saçılmış paternde laser fotokoagülasyon uygulandığında vitreus hemorajisi gelişme riskinin % 60'tan % 30'a düştüğü bildirilmiştir. Laser fotokoagülasyon uygulamasının periferik görme

alanını daralttığı belirtilmiştir. BRVOS çalışmasında yeterli takip yapılabilecekse iskeminin tek başına tedavi endikasyonu oluşturmadığı, hastaların neovaskülarizasyon açısından takibe alınıp, neovaskülarizasyon gelişimi izlenirse LFK uygulanması önerilmiştir. Fakat BRVOS periferik scatter tarzında laser fotokoagülasyonun görme keskinliği prognozu üzerine etkisi hakkında bilgi vermemektedir (49). CRVOS'ta (Santral Retina Ven Tıkanıklığı Çalışma Grubu) iskemik tip SRVT'de panretinal laser yapıldığında ön segment neovaskülarizasyonunun %90 gerilediği saptanmıştır. Ayrıca çalışmada erken laser fotokoagülasyonun ön segment neovaskülarizasyonunu engellemediği belirlenmiş ve iskemik tip SRVT'de neovaskülarizasyon olan gözlerde panretinal laser fotokoagülasyon uygulanması gerektiği bildirilmiştir. CRVOS neovaskülarizasyon için yüksek riskli hastalarda özellikle ilk 6-8 ayda aylık olarak irisin gonioskopisini de içeren dikkatli muayene yapılmasını ve ön segment neovaskülarizasyonu izlendiğinde panretinal laser fotokoagülasyonu önermiştir (71).

Neovaskülarizasyon için yüksek risk faktörleri; yeni başlangıç olması, geniş kapiller non-perfüzyon alanı, görme keskinliğinin 6/60 ve altında olmasıdır. Profilaktik panretinal LFK kararı ön segment neovaskülarizasyonu için risk faktörlerini içeren ve takiplerine düzenli gelemeyecek hastalar için de düşünülebilecek bir uygulamadır (33).

b-Makula ödemi

BRVOS ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi sebebiyle görme keskinliği 20/40 ve altı olan 139 hastayı makulalarına grid laser fotokoagülasyonu yapılan ve yapılmayan olmak üzere iki gruba ayırmış ve ortalama üç yıl takip etmiştir. Görme keskinliğinde iyileşme grid laser fotokoagülasyon grubunda 1.33 logMAR sırayken kontrol grubunda 0.23 logMAR sıra olarak bulunmuştur. Grid laser fotokoagülasyon uygulanan grupta kontrol grubuna göre görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme olmuştur. Fakat hastalar RVDT'nin üçüncü ayından sonra çalışmaya alınmışlardır bu da akut RVDT'nin tedavisinde grid laser fotokoagülasyonunun etkisinin anlaşılmasını önlemiştir. Semptomların 12 aydan fazla sürdüğü hastalarda %70 oranında iki sıra ve üstü düzelme izlenirken ; semptomların 12 aydan az sürdüğü hastalarda ise bu oran %32 olarak tespit edilmiştir (p=0.002) (27). Battaglia Parodi ve ark.'larının 77 hastayla yaptıkları çalışmada da grid laser fotokoagülasyon yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırılmıştır. BRVOS'tan farklı olarak hastalar semptomatik evrenin ilk 15 gününde çalışmaya dahil edilmişlerdir. Bir yıllık takip sonucunda iki grupta da görme keskinliği artmış fakat iki grup arasında anlamlı fark

bulunmamıştır. Fakat bu çalışmada hasta sayısının az olduğu bildirilmiştir (66). RVDT'ye bağlı makula ödeminde grid laser fotokoagülasyon uygulaması etkili bir tedavi yöntemidir. Fakat laser skarlarının genişlemesi, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı defekti gibi komplikasyonlar olabilir. Tedavi ödemin ve hemorajilerin çekilmesi için 3 ay ertelenebilir. Makula iskemisinin belirlenmesi için laser fotokoagülasyonu öncesi mutlaka FFA yapılmalıdır. Grid laser fotokoagülasyon tedavisinin RVDT'nin bir yıldan fazla sürdüğü ve görme keskinliğinin 20/200 altında olduğu hastalarda etkisi azdır (69). CRVOS'ta SRVT'ye bağlı makula ödeminde grid laser fotokoagülasyon uygulamasının anjiyografik olarak makula ödemi azaltsa da görme keskinliği üzerinde etkili olmadığı belirlenmiş ve SRVT'ye bağlı makula ödeminde grid laser fotokoagülasyon tedavisi önerilmemiştir (73).

Eşik altı mikropulse diod laser fotokoagülasyonu RPE'yi hedef alır ve nöral retina ve daha derin yapılara uygulanabilecek negatif termal hasarı azaltır. Mikropulse diod laser ve RVDT 'deki etkisinin araştırıldığı prospektif, randomize çalışmaya 36 hasta alınmıştır. Hastalar mikropulse diod laser ve konvensiyonel krypton grid laser tedavisi olarak randomize edilmiş ve mikropulse diod laserle daha yavaş olmak üzere iki grupta da benzer sonuçlar elde edilmiştir (74).

IV. Göz içi steroid uygulaması

Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu engellerler. Böylelikle hem prostaglandin hem de lökotrien üretimi engellenir. Lokal olarak vazokonstriktif etkileriyle intersellüler ödemi azaltırlar, lenfokin üretimini azaltırlar, makrofaj aktivitesini baskırlar (75). Ayrıca kalsiyum kanal blokajı yolu ile de ödemin çözülmesine yardımcı olurlar (76).

a. Triamsinolon asetonid

Anti-inflamatuvar etkileri olan Triamsinolon asetonid, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve intersellüler adezyon molekülü-1'i modüle ederek kan-retina bariyerinin stabilizasyonunu sağlayan, retina pigment epitelinin pompa fonksiyonunu düzenleyen uzun etkili bir steroiddir (75,77). Ayrıca kortikosteroidlerin vasküler endotelial büyüme faktörünü azalttığı da belirtilmiştir (78). Kortikosteroidlerin insandaki intravitreal enjeksiyonlarının ilk raporları diyabetik makula ödeminin tedavisi için 2001'de (79) ve santral retinal ven tıkanıklığında oluşan makula ödemi tedavisi için 2002'de yayınlanmıştır (80). SRVT ve

diyabete bağı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon tedavisinin uygulandığı çalışmalar ven dal tıkanıklığında da aynı tedavinin uygulanmasına öncülük etmiştir.

Retinal ven tıkanıklığına bağı gelişen makula ödemi tedavisinde; intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunda 2-6 hafta sonra makula ödeminin absorbe olduğu ve görme keskinliğinin arttığı bildirilmektedir (81). Birden fazla doz (4mg-25mg) ile yapılan çalışmalarda etkinin kısa süreli olduğu için tekrarlayan enjeksiyonlar gerektiği bildirilmiştir fakat tekrarlayan enjeksiyonlar ile etkinin azalmaya başladığı bunun sebebini de taşıflaksi olabileceği düşünülmüştür (82). Prospektif randomize yapılan çalışmalarda RVT'ye bağı iskemik tipte gelişen makula ödeminde intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun daha az etkili olduğu bildirilmiştir (83).

SCORE (Standard care vs. Corticosteroid for REtinal vein occlusion) çalışmasında SRVT ve RVDT'ye bağı gelişen makula ödeminde 1mg, 4mg triamsinolon enjeksiyonu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmanın SRVT ayağında kontrol grubuna sadece gözlem yapılmış ve her iki doz triamsinolon tedavisinde de görme keskinliği açısından gözleme göre üstün bulunmuştur. Yirmi dört aylık takip sonunda tüm gruplarda makula kalınlığında azalma izlenirken triamsinolon grubunda görme keskinliğinde artışın daha fazla olmasının sebebi triamsinolonun makula ödeminin azalmasına ek olarak anti-inflamatuvar ve nöroprotektif etkileri olabilir. Yine bu çalışmada glokom ve katarakt komplikasyonları açısından düşünüldüğünde 1mg triamsinolon dozu daha güvenli bulunmuştur. RVDT ayağında ise 12 aylık takip sonucunda 1mg, 4mg triamsinolon enjeksiyonu ile grid LFK tedavisi karşılaştırılmış ve üç grupta da makula kalınlığında azalma izlenir iken; üç grup arasında fark bulunamamıştır; ancak 36 ay sonunda görme keskinliği grid LFK grubunda daha iyi bulunmuştur. Göz içi basınç artışı ve katarakt oluşumu açısından grid laser grubu daha güvenli bulunmuştur (82,84).

Intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, katarakt, göz içi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı ve vitreus hemorajisi komplikasyonları görülmüştür (85). Triamsinolon ile grid laser kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda da pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Cakır ve ark.'larının 37 RVDT hastasında 4mg intravitreal triamsinolon ve grid laser fotokoagülasyonu kombinasyonu ile yaptıkları çalışmada hastalar BRVOS çalışma kriterlerine uyduklarında grid laser ile; uymadıklarında ise intravitreal triamsinolon ile tedaviye başlanmıştır. Başlangıç tedavisi olarak steroid başlanan hastalarda görme keskinliğindeki artış daha fazla bulunmuştur. Grid laser fotokoagülasyon tedavisi sonrası uygulanan steroid tedavisinde ise harf artışı daha az izlenmiştir. Her iki grupta da makula kalınlığında belirgin azalma belirtilmiş fakat diğer çalışmalarda da izlendiği gibi bu etki 3 ile 6 ay arasında kaybolmuştur (86).

Intravitreal triamsinolon ve radyal optik nörotominin kombine edildiği çalışmadaysa kombine tedavi ile radyal nörotomi grubu arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir (87).

Ma ve ark.'ları ise 7 ay ve üstünde devam eden RVDT'ye bağlı kistoid makula ödemi olan hastalarda intravitreal triamsinolon ve vitrektomiye kombinlemiş ve makula kalınlığında azalma, görme keskinliğinde artma izlemişlerdir (88).

b. Uzun salınlı intravitreal steroid

Uzun salınlı intravitreal steroid veren cihazlar, steroid enjeksiyonlarıyla ümit verici sonuçların alınması üzerine geliştirilmişlerdir. İntravitreal steroid enjeksiyonlarına göre avantajları uzun etkili olmaları ve sabit ilaç seviyesini korumasıdır. Uzun salınlı intravitreal fluokinolon implant (Retisert TM , Baush & Lomb, Rochester, NY) yaklaşık üç yıl boyunca fluokinolon asetonid salınımı yapmaktadır. Jain ve ark.'ları daha önce perioküler ya da intravitreal steroid tedavisine geçici görme keskinliği artışı ile yanıt veren iskemik ya da non-iskemik SRVT'si ve kronik makula ödemi olan 24 hastada intravitreal fluokinolon implantın etkisini 36 ay takiple prospektif olarak araştırmışlardır. Görme keskinliğinde artış ve santral makula kalınlığında azalma izlenmiş fakat üç yıllık takip sonunda tüm fakik hastalara katarakt operasyonu ve beş hastaya glokom cerrahisi uygulanmıştır (89). Deksametazon potent bir kortikosteroiddir ve suda çözülebilir. İntravitreal yarı ömrü kısa olduğu için intravitreal ilaç salınım sistemiyle vitreus içine verilmektedir. Ozurdex (OZURDEX, Allergan, Inc., Irvine, Calif.) laktik asit ve glikolik asit içeren biodegradable ve 22 gauge aplikatörüyle enjekte edilebilen deksametazon implanttır. Zamanla implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır. Retinal ven tıkanıklığına bağlı gelişen makula ödemi olan 1267 hastanın 6 ay takip edildiği Geneva çalışmasında hastalar (%35'i SRVT, %65'i RVDT) 0.35mg, 0.7mg deksametazon implant ve sham grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada sham grubuyla karşılaştırıldığında deksametazon implant grubunda görme keskinliğinin düzelme hızında ve miktarında artış saptanmıştır. Sham grubuyla karşılaştırıldığında deksametazon implant grubunda yan etki profili açısından; göz ağrısı, oküler hipertansiyon ve ön kamara hücresi bulunma yüzdesi daha fazla bulunmuştur. Endoftalmi vakası ise izlenmemiştir. Katarakt oluşumu açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir fakat yazarlar altı aylık sürenin bu komplikasyonun belirlenmesi açısından kısa olabileceği yorumunda bulunmuşlardır (90).

Pichi ve ark.'ları 50 RVDT'ye bağlı makula ödemi olan hastayı Ozurdex implantasyonu ile grid LFK kombinasyonu yapılan ve sadece Ozurdex implantasyonu yapılan

iki gruba ayırmışlar; kombine tedavinin görme keskinliğinde artışta sinerjistik etkisi olduğunu ve enjeksiyon sıklığını azalttığını belirtmişlerdir (91).

V.Anti-VEGF tedavisi

1948 yılında Michealson retina vasküler sisteminin normal gelişimini sağlayan kimyasal faktörü (Faktör X) tanımlamıştır. Michealson aynı faktörün retina metabolizmasının değişmesiyle patolojik anjiogenezde de etkili olduğunu belirtmiştir. 1971 yılında Folkman tümör anjiogenezinin tümör büyümesinde etkili olduğunu ve bu faktörün inhibe edilmesinin tümör büyümesini engelleyeceği hipotezini ortaya atmıştır (92,93). 1989 yılında Ferrera pituiter folliküler hücreler tarafından üretilen endotelial hücrelere spesifik glikoprotein yapıda büyüme faktörünü elde etmiştir. Leung, Keck ve ark.'larıysa aynı zaman dilimi içinde vasküler endotelial büyüme faktörü ve vasküler permeabilite faktörünü üretmişlerdir (94,95,96).

VEGF anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogenezde anahtar rol oynamaktadır. VEGF molekülü 45 kDa'lık, homodimerik, heparin bağımlı bir glikoproteindir ve senil maküla dejenerasyonundan diyabetik retinopatiye kadar birçok göz patolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. VEGF geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmuştur. Bu gen 14kb'lık kodlama bölgesini kapsamış olup 6. kromozom (6p21.3) üzerinde bulunur. VEGF'nin çeşitli alt grupları vardır. VEGF A,B,C,D,E veya içerdikleri aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 ve gibi izoformları bulunmaktadır. Esas patolojik formu ise VEGF165'dir (97,98).

VEGF endotel hücrelerinin birçok biyolojik fonksiyonunu, sitokin sentezi ve salınımını, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonunu ve düz kas hücre hiperplazisini düzenlemektedir. VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörüyle gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısındaki bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGFR2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerindeyken VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır.

RVDT'de hipoksiye bağlı olarak hipoksiyle indüklenen Faktör- 1a üretimi artar. Bu faktör VEGF ve endotelin-1 miktarını artırır. VEGF hipoksi durumunda retina pigment epteli, endotel hücreleri, Müller hücreleri, perisitler tarafından üretilir. VEGF intraoküler neovaskülarizasyonda da önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca kan retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini artırarak retina ödemine, endotel hücre proliferasyonuna da yol açmaktadır (99).

VEGF A gözün anjiogenez ve damarların geçirgenlik artışından hem fizyolojik hem de patolojik olarak esas sorumlu olan endotele spesifik bir mitojendir. VEGF 189 ve VEGF 206

hücre yüzeyine ve ekstrasellüler matrikse bağlanırken; VEGF 121 daha küçük bir izoformdur ve diffüzyon yeteneği bulunmaktadır. VEGF A iki tip reseptöre bağlanabilir (VEGFR1, VEGFR2). VEGFR2 oküler neovaskülarizasyonun patogeneğinde önem taşımaktadır (100). VEGFR2 vasküler geçirgenlik, endotelial hücre yaşamı, proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde etkilidir. Neuropilin-1 molekülü VEGF165'in VEGFR2'ye bağlanmasını artırır. Ayrıca VEGF121'e direkt olarak bağlanabilir. VEGF/VEGFR2 sinyal yolunun aktivasyonu ile nitrik oksit ve protasiklin I2 üretimi artmaktadır (101).

Proliferatif diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklığı, prematüre retinopatisi ve neovasküler glaukoma göz içi artmış VEGF seviyeleri izlenmiştir (102).

İlk anti-VEGF tedavi olan pegaptanib (Macugen, OSI Eyetechnology) 2001 yılında Amerikan yiyecek ve ilaç dairesi başkanlığı (FDA) onayıyla neovasküler senil makula dejenerasyonunda kullanılmaya başlanmıştır. Fakat etkisinin kısıtlı olması nedeniyle diğer jenerasyon anti-VEGF tedaviler gündeme gelmiştir (100).

Pegaptanib sodyum yapısı 28-baz ribonükleik asidin iki dal halinde 20kD polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan sadece 165 aminoasitli ekstrasellüler VEGF165'ye bağlanabilme özelliği bulunan bir aptamerdir. Pegaptanib VEGF 165'e bağlanarak VEGF165'in VEGFR2 'yle bağlanmasını engeller. Sadece VEGF165'e etkisi pan-izoformları inhibe edebilen diğer ajanlara göre anti-VEGF etkisinin daha az olmasının sebebi olabilir. Fakat selektif etkinin hem sistemik hem oküler olarak normal fonksiyonlar için gerekli VEGF'leri koruması güvenlik açısından avantaj olabilir. Bennet RVT'si bulunan 7 hastada 6 aylık takiple yaptığı kontrol grubu olmayan çalışmasında makula ödeminde azalma, görme keskinliği ve retina perfüzyonunda düzelme izlemiştir (103). Wroblewski ve ark.'ları RVDI tanısı olan hastalara 6 hafta arayla 0.3 mg ve 1.mg pegaptanib uygulamış ve 54 haftalık takip sonunda görme keskinliği ve makula ödeminde düzelme izlemişlerdir (104).

Bevacizumab (Avastin; Genentech, San Francisco, Calif, U.S.A): VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur ve 2004 yılında FDA tarafından metastatik kolon kanserinde adjuvan tedavide kullanılmak üzere onay almıştır. Senil makula dejenerasyonunda intravenöz tedavideki umut vaat eden sonuçları ile göz patolojilerinde kullanılmaya başlanmıştır (105). Sistemik bevacizumab kullanımının yan etkilerini azaltmak amacı ile ilacın intravitreal kullanımı gündeme gelmiştir. YBMD'li 9 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik testlerde makula fonksiyonunda iyileşme görülmüş ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi gözlenmemiştir (106). RVT tedavisi için uygulanan 1.25 mg intravitreal bevacizumabın tedaviden 1 hafta-2 ay sonra

elektroretinografik olarak skotopik ve fotopik fonksiyonlarda olumsuz değişikliklere sebep olmadığı bildirilmiştir (107).

2006 yılı başlarında Bevacizumab senil makula dejenerasyonu tedavisinde off-label kullanımı yaygınlaşmış ve daha sonra birçok oküler hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (108).

Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarının insanlara uygulanmasıyla fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. Bu antikorun iki antijen bağlanma bölgesi (Fab ve Fc) vardır. VEGF'nin endotel hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını engeller. İntravital uygulanan bir ilacın iç limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50-70 kDa'dan küçük olması gerekir; fakat monoklonal antikorların yaklaşık 150 kDa olması antikorların retina altı boşluğa geçişini zorlaştırabileceği düşünülmüştür (109). Ancak Julien ve ark.'larının retinal ven tıkanıklığının tedavisi için primatlarda yaptıkları çalışmada intravitreal enjekte edilen bevacizumabın 1 gün sonra makula, retina venleri ve optik sinire hızla nüfuz ettiği ve tercihen foveada damar duvarlarında ve fotoreseptörlerin içinde biriktiği saptanmıştır. Bu bulguların retinal ven tıkanıklığı ve makula ödeminin tedavisinde gözlenen hızlı etkiyi destekledikleri söylenmiştir (110). İlk olarak Rosenfeld ve ark.'ları SRVT'ye bağlı intravitreal triamsinolon tedavisine dirençli makula ödemi olan bir hastada intravitreal bevacizumab uygulayarak görme keskinliğindeki artışı ve makula ödemindeki azalma göstermişlerdir (111). RVT'de bevacizumab tedavisi ile ilgili yapılan retrospektif ve prospektif çoğu çalışmada görme keskinliği ve OCT bulgularında düzelme izlenirken; etkinin kısa süreli olduğu ve yüksek tekrarlama riski bulunduğu da belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda tedavi dozu 1mg ve 2.5 mg arasında değişmekte olup dozlar arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir (96). Retinal ven dal tıkanıklığının tedavisi için uygulanan tek doz bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğininse ortalama 6-8 hafta devam ettiği bildirilmiştir (112).

Vitrektomi yapılmamış gözlerde tek doz intravitreal 1.5 mg bevacizumab enjeksiyonunun aközdeki yarı ömrünün ortalama 9.82 gün olduğu saptanmıştır (113). Ayrıca bevacizumab tedavisinin RVT'de neovasküler glokoma neden olabilecek iris neovaskülarizasyonu tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (114).

Literatürde bevacizumabla ilişkili sistemik yan etkiler; gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, diare, halsizlik, lökosit sayısında azalma şeklinde sıralanmaktadır (115). İntravitreal bevacizumab uygulanmasından sonra göze ait yan etkiler nadir izlenmektedir (112). Fakat iskemik olmayan SRVT'nin tedavisi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun yapıldığı bir olguda iskemik değişiklikler saptanmıştır (116).

Diğer bir çalışmadaysa SRVT tıkanıklığına ikincil gelişen makula ödeminin tedavisi için uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan iki gün sonra retinal arter dal tıkanıklığı geliştiği bildirilmiştir (117). Retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler problemler ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işlemiyle ilgili bulunmuştur.

Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, CA): Rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal fragmanı olup VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve tüm yıkım ürünlerini bloke eder. Ranibizumabın molekül boyutu daha küçük olduğu için retina derinlerine geçişinin daha yüksek oranda olduğu düşünülmektedir. 2006 yılında ranibizumab yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle gelişen koroid neovasküler membranların tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır (118). CRUISE çalışması (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Central Retinal Vein Occlusion) ve BRAVO çalışması (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion) olarak adlandırılan birçok merkezi içeren iki büyük çalışmada Ranibizumabın RVT'ye bağlı gelişen makula ödemi tedavisindeki etkisi incelenmiştir. Her iki çalışmada 6 aylık takiple 0.3mg, 0.5mg ve sham enjeksiyonu karşılaştırılmış; ranibizumab grubunda sham grubuna göre makula kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde düzelme daha fazla izlenmiştir. Ayrıca BRAVO çalışmasında ranibizumab grubunda kurtarıcı tedavi grid lasere daha az ihtiyaç duyulmuştur. HORIZON (Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Long-term Follow-up) çalışmasındaysa BRAVO ve CRUISE çalışmalarını tamamlayan hastalar da ranibizumab'ın uzun dönem etkisi araştırılmış ve SRVT'si olan hastalarda azalmış takip ve ranibizumab kullanımı ile azalmış görme keskinliği arasında bağlantı bulunurken, RVD'T'si olan hastalarda görme keskinliği stabil izlenmiştir. Yazarlar 2 yıllık takip sonunda SRVT'si bulunan hastalarda takip aralıklarının 3 aydan az olması gerektiğini belirtmişlerdir (119,120,121). Ranibizumab enjeksiyonundan sonra bir ay içerisinde bir hastada santral retina arter tıkanıklığı geliştiği bildirilmiş ve SRVT'de tedavi için VEGF inhibisyonunun retina arter tıkanıklığı riskinde artışa sebep olabileceği vurgulanmıştır (117).

Bevacizumab ve ranibizumabın sistemik dolaşıma karışma nedeniyle enjeksiyonun yapılmadığı diğer gözde de tedavi etkinliğinin olabileceği bildirilmiştir (122).

Aflibercept (VEGF Trap-Eye; Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY,USA) : Aflibercept 115 K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidiyle insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Ayrıca tüm VEGF-A isoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF'lerin, ilgili reseptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlar ve VEGF'leri etkisiz hale getirir. Bu maddenin uzun bir yarı

ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanısıra, damar permeabilitesinde önemli bir rol oynamakta olan plasental growth faktör 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir. Bu yüksek affinite özelliği nedeniyle düşük doz ile uzun süreli etki gösterebilmektedir. COPERNICUS (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion) çalışması birçok merkezi içeren randomize bir çalışmadır. Bu çalışma SRVT'si olan 189 hastada 2 mg aflibercept ve sham enjeksiyonu karşılaştırılmıştır. 24 hafta sonunda aylık 2mg aflibercept ile makula ödeminde gerileme ve görme keskinliğinde artış saptanmıştır. Aflibercept grubunda neovaskülerizasyon saptanmamıştır. Bir hastada santral retina arteri tıkanıklığı, bir hastadaysa endoftalmi izlenmiştir (123).

VI. Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Argon laser ile yapılan koryoretinal anastomoz, retina ve koroid venleri arasında bağlantı kurulmasıyla ven tıkanıklığı olan alanın by-pass edilmesini sağlar. Mc Allister ve ark. SRVT'si olan 24 hastayla yaptıkları çalışmada 8 hastada iyi anastomoz ve çeşitli derecelerde görme keskinliği artışı saptamışlardır ancak vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, neovaskülerizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonlar nedeniyle kullanım alanı kısıtlıdır (124,125).

VII. Cerrahi Tedavi

a. Radyal Optik Nörotomi

SRVT'de santral retinal venin radial optik nörotomiyle dekompresyonu tedavisinin fayda ve güvenilirliği tartışmalıdır. 2001 yılında ilk olarak Opremcak ve ark.'ları tarafından tariflenmiştir, venin cerrahi dekompresyonu optik sinir başı nazalinde radyal insizyonlar ile sağlanmıştır. Radyal optik nörotomiyle santral retina venine olan basıncın azaltılabileceği, ven lümeninin genişleyebileceği, venöz kan akımının artabileceği ve koryoretinal shunt oluşum hızının artabileceği düşünülmüştür. Opremcak ve ark.'ları ciddi hemorajileri olan SRVT'si olan 11 hastada radyal optik nörotomi sonrası hemorajilerde belirgin azalma, vizyonda artış izlemişlerdir (126). 2006 yılında ciddi SRVT'si olan 117 hastaya radyal optik nörotomi tedavisi uygulamışlar ve vizyon artışı saptamışlardır (87,127). Hasselbach ve ark.'larıysa 107 hastalık serilerinde % 83.6 oranında görme alanı defekti gözlemlemişlerdir (128). Operasyonda santral retinal arteri, veni ve optik sinir hasarı, glob perforasyonu, retina dekolmanı, nörotomi alanında koroid neovaskülerizasyonu, ön segment neovaskülerizasyonu görülebilecek komplikasyonlardır (129).

b.Cerrahi Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Peyman ve ark.'ları iskemik SRVT'si olan 5 hastanın 3'ünde başarılı olan yöntemlerinde standart vitrektomiye ek olarak ana retina venlerine Mersilene sütür ile korioretinal anastomoz yapmışlardır (130). Quiroz-Mercado ve ark.'larıysa vitrektomi, arka hyaloid soyulmasından sonra erbium: YAG laser ile korioretinal anastomozu gerçekleştirmişler ve SRVT'li 2 olguda komplikasyon izlememişlerdir (131).

Vitrektomiyle birlikte Bruch membranı insizyonları ve etkilenen retina veninin insizyonu da denenmiştir. Cerrahi olarak yapılan korioretinal anastomozun kapiller nonperfüzyon alanlarında reperfüzyon sağlamadan parafoveal ve perifoveal iskemiyi azaltarak görme keskinliğinde artışa neden olabileceği belirtilmiştir. Vitrektomiye bağlı olarak neovaskülarizasyonda da azalmaya neden olabilir. Fakat retina dekolmanı, vitre içi hemoraji ve katarakt gibi yan etkiler görülebilir (129).

c. Vitreomaküler Ayırıştırma ile Birlikte Vitrektomi

Vitrektomi RVT'ye bağlı artmış VEGF ve sitokinleri vitreus boşluğundan uzaklaştırarak, retinaya oksijen geçişini artırarak etkili olabilir (129). Ven dal tıkanıklığında makula ödemi görülme sıklığının posterior hyaloid dekolmanı ile azaldığı gözlenmiştir. Saika ve ark.'ları posterior hyaloid ayırıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava enjeksiyonu yapılan, RVDT'si olan 19 olgunun %53'ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve makula ödeminin azaldığını bildirmişlerdir. Posterior vitreus dekolmanının makula ödeminin azaltılmasındaki olası mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin azaltılması, kollateral damarların olgunlaşması ve retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması olarak açıklanmıştır (132,133).

Vitrektomi ve internal limitan membran soyulması SRVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkili bulunmuştur.

Etkili mekanizmaların epiretinal membran oluşumunu engelleme, vitreomaküler traksiyonda azalma, ekstrasellüler sıvının vitreusa geçişini sağlama olabileceği bildirilmiştir (129). Mandelcorn ve Nrusimhadevara SRVT ve RVDT'ye bağlı makula ödemi olan 14 hastaya vitrektomi ve internal limitan membran soyulması operasyonu uygulamışlar ve hastaların %78.6' sında retina kalınlığında ve görme keskinliğinde düzelme saptamışlardır (134).

Ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşmasına dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart 3 portlu pars plana vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulmasından sonra adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması söz konusudur. Bu teknikle ilgili çalışmalarda görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, makula ödeminde azalma gibi sonuçlar bildirilmiştir (135). Fakat Radetzky ve ark.'ları vitrektominin kısa vadede etkili olmasına rağmen iskemi sebebi ortadan kalkmadığı için uzun vadede etkinin azaldığını belirtmişlerdir (136). Weiss ve Bynoe ise SRVT'si olan hastalarda vitrektomi ve posterior hiyaloid dekolmanını peripapiller retina venine tPA enjeksiyonuyla kombinlemişler ve %54 oranında görme keskinliğinde artış saptamışlardır. Bu yöntemin avantajları; tPA'nın damar içinde direk etki edeceği alana ulaşabilmesi, trombolizis için gerekli ilaç dozunun daha düşük olmasıdır. Vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, retina yırtığı, endoftalmi, fitizis bulbi izlenebilen komplikasyonlardır (137).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamıza, Ocak 2014 ile Ekim 2016 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi saptanan 43 hastanın 44 gözü dahil edildi.

Tedavi grupları oluşturulurken doksameton implant enjeksiyonu uygulanan 24 göz 1. grup, aflibercept uygulanan 19 hastanın 20 gözü ise 2.grup olarak belirlendi.

Başlıca çalışmaya dahil edilme kriterleri, RVT' ye bağlı makula ödemi varlığı, görme seviyesi Snellen görme keskinliği eşeline göre 0.8 ve altına düşmüş olan olgular, 30 yaş üzerinde olma, OCT'de merkezden geçen 2 kesitte ortalama makula kalınlığı 250 µm ve

üzerinde olması; muayene, FFA ve OCT takibi için yeterli pupil dilatasyonu, ortam saydamlığı ve kooperasyon gösteren hastalar olarak belirlendi.

Başlıca dışlama kriterleri RVT dışında herhangi bir nedene bağlanmış makula ödemi, dosya bilgileri eksik olan hastalar, takip süreleri 12 ayın altında olan ya da düzensiz takibi olan hastalar, FFA ve OCT görüntüleri net olmayan hastalar, son 6 ay içinde intravitreal veya peribulber enjeksiyon öyküsü, son 3.5 ay içinde fokal/grid makuler fotokoagulasyon ve son 4 ay içinde panretinal fotokoagulasyon yapılmış olması, önceki PPV hikayesi, son 6 ay içinde katarakt ekstraksiyonu da dahil olmak üzere major cerrahi girişim geçirmiş olmak, başlangıç göz içi basıncının 25 mmHg ve üzerinde olması, açık açılı glokom, steroide bağlı göz içi basınç artışı öyküsü ve afakidir.

Biomikroskop muayenesi ile makula ödemi saptanan hastalar, FFA ve OCT ile teyid edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların intravitreal uygulama öncesi 1 hafta içinde ve uygulama sonrası 1.ay, 2.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda kontrolleri yapıldı. Tüm kontrollerde ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinliği ölçümünde logMAR skorlaması kullanıldı. Bu sistemde en iyi görme 0 ile başlayarak azalan görmelerde logaritmik olarak artan değerler bulunmaktadır. Bu yöntemle her kontrolde düzeltilmiş en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) tespit edildi (Tablo 3.1).

Non-kontakt tonometre ile göz içi basınçları ölçüldü. % 1 tropikamid ile pupilla dilatasyonunu takiben slit-lamp biomikroskopide 90 D lens ile biomikroskopik fundoskopi yapıldı. Uygulama öncesi hastalara, red-free fundus fotoğrafı sonrası antekubital venden 5 ml %20 lik sodyum floresein verilerek 3 dakika boyunca ve geç dönemde makula ağırlıklı standart FFA (ZeissVisucam 500 Engineering, Germany) uygulaması yapıldı.

ONDALIK	METRİK	LOGARİTMİK
0.5 mps	20/4000	2,3
1.5 mps	20/1600	1,9
2 mps	20/1143	1,75
3 mps	20/800	1,6
4 mps	20/	1,5
5 mps	20/	1,3
1/10	20/200	1
2/10		0,7
3/10	20/60	0,5
4/10		0,4
5/10	20/40	0,3
6/10	20/32	0,2
7/10		0,15
8/10		0,1
9/10		0,04
10/10	20/20	0

Tablo 3.1: Görme keskinliğinin ondalık, metrik ve logaritmik dönüşüm cetveli (mps: metreden parmak sayma)

Olguların tüm kontrollerinde optik koherens tomografileri (OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) ile çekilen kayıtları kullanıldı. OCT’de fiksasyon noktasından geçen 2.83 mm’lik 4 ayrı lineer kesit alındı. Her kesitte sinir lifi tabakasının iç yüzü ve retina pigment epiteli tabakalarına karşılık gelen iki yüksek intansiteli bant sinyali ile laminer yapı saptanarak bantların iç yüzleri arasındaki mesafe en kalın uç noktadan manuel olarak ölçüldü ve ortalaması alındı. Ölçümler aynı kişi tarafından alındı ve değerlendirildi.

Intravitreal enjeksiyon uygulama protokolünde hastaya yapılacak işlem ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatılarak hasta onayı alındı. Enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. %0.5’lik proparakain (Alcaine®; Alcon Laboratories, FortWorth, TX, USA) ile yapılan topikal anesteziyi takiben göz çevresine %10, göz içine ise %5’lik povidon iyot ile en az 3 dakikalık asepsi ve antisepsi uygulandı. Limbustan, fakik hastalarda 3,5 mm, psödo-fak hastalarda ise 3 mm geriden enjeksiyon uygulandı. Uygulama sonrası hastaların optik sinir ve retinasının durumu 20 D’lik mercek yardımı ile indirekt oftalmoskopi ile değerlendirilmiş, hastalar olası komplikasyonlar açısından 30 dakika kadar müşahade altında tutuldu. Enjeksiyon olan hastalara 1 hafta süre ile antibiyotikli damla tedavisi verildi. GİB’leri 21 mm Hg’ nın üzerinde olanlara medikal tedavi

uygulandı. Tedavide β -bloker + karbonik anhidraz inhibitörü verilerek hastaların GİB'leri kontrol altına alındı. Ek cerrahi tedavi gerekmedi.

Enjeksiyon uygulanan hastalara 1.gün, 1.hafta ve 1.ayda inflamasyon ve göz içi basınç kontrolü yapıldı. 1. ay kontrolde görme keskinliği, biyomikroskopi ve fundoskopi muayeneleri yapıldıktan sonra tüm hastalara makula OCT uygulandı.

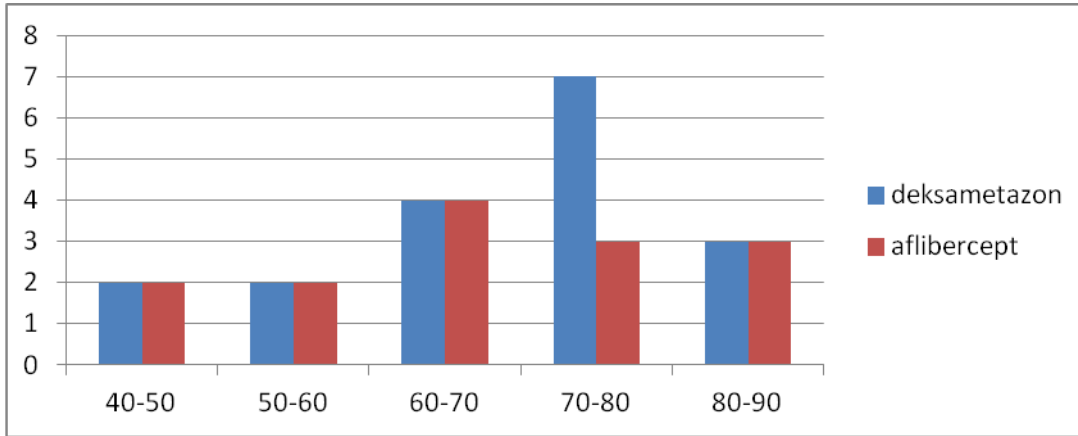
İstatistiksel analizde SPSS 17.0 versiyonu, iki grup kıyaslamasında independent samples test, tedavi öncesi-sonrası kıyaslamasında paired samples test kullanıldı.



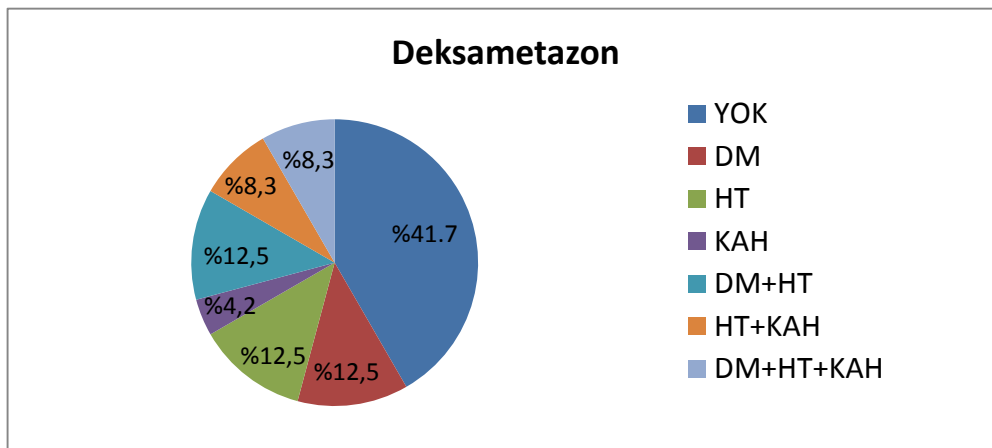
4. BULGULAR

Bu çalışmada veriler, Ocak 2014 ile Ekim 2016 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen, yaşları 42 ile 89 arasında değişmekte olan, toplam 43 hastanın 44 gözünden elde edildi. Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda, deksametazon uygulanan 24 hastanın 24 gözü ve aflibercept uygulanan 19 hastanın 20 gözü şeklinde iki grup oluşturuldu.

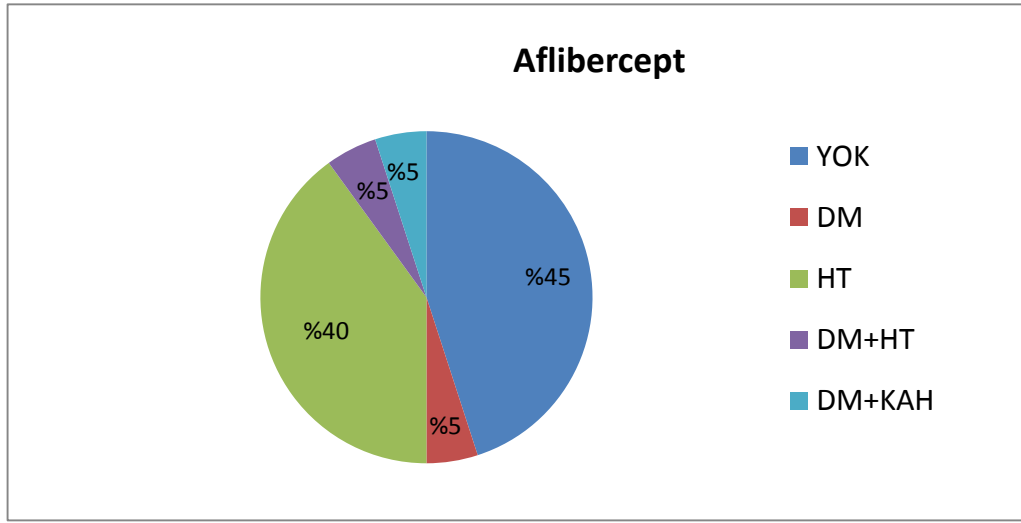
Olguların demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.1. RVT' li olguların gruplara göre yaş dağılımını gösteren grafik ($p=0.211$ Mann Whitney U)



Şekil 4.2. Deksametazon grubunda eşlik eden ek hastalıkların dağılımı



Şekil 4.3. Aflibercept grubunda eşlik eden ek hastalıkların dağılımı

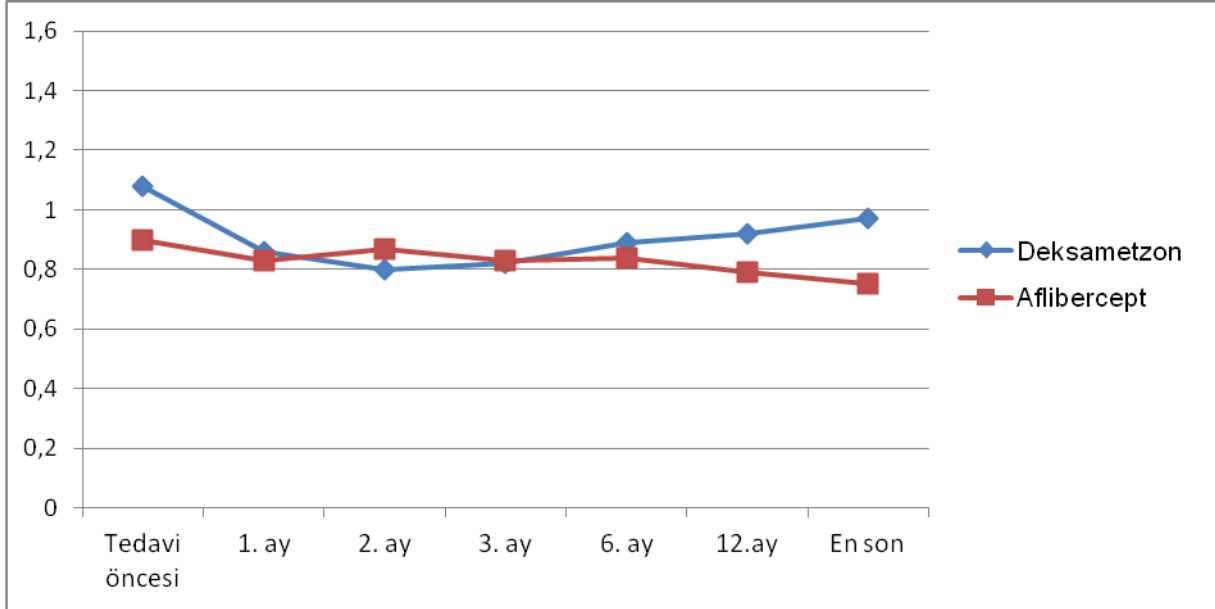
GRUPLAR	DEKSAMETAZON	AFLİBERCEPT	P DEĞERİ
SAYI			
HASTA	24	19	
GÖZ	24	20	
YAŞ			
ORTALAMA	70,29±10,87	67,95±11,89	0,211
ARALIK	47-84	42-89	
CİNSİYET			
KADIN	8 (%33,3)	6 (%30)	0,815
ERKEK	16 (%66,7)	14 (%70)	
GÖZ			
SAĞ	15 (%62,5)	10 (%50)	0,410
SOL	9 (%37,5)	10 (%50)	

RVT TİPİ			
SRVT	12 (%50)	11 (%55)	0,744
RVDT	12 (%50)	9 (%45)	
FFA'DA İSKEMİ			
VAR	15 (%62,5)	11 (%55)	0,618
YOK	9 (%37,5)	9 (%45)	
LFK			
VAR	15 (%62,5)	12 (%60)	0,867
YOK	9 (%37,5)	8 (%40)	
EK HASTALIK			
YOK	10 (%41,7)	9 (%45)	0,503
DM	3 (%12,5)	1 (%5)	
HT	3 (%12,5)	8 (%40)	
KAH	1 (%4,2)	0	
DM+HT	3 (%12,5)	1 (%5)	
DM+KAH	0	1 (%5)	
HT+KAH	2 (%8,3)	0	
DM+HT+KAH	2 (%8,3)	0	

Tablo 4.1 Tedavi gruplarının demografik özellikleri

RVT nedeniyle deksametazon uygulanan grupta aylara göre EİDGK ortalamaları şekil 4.4 ve tablo 4.2.'de özetlenmiştir. Bu grupta başlangıç ortalama EİDGK düzeyi 1.08 logMAR, 12 ay sonundaki EİDGK ortalaması 0.92 logMAR ve en son kontroldeki EİDGK ortalaması 0,97 logMAR olarak bulunmuştur. Bu grubun ortalama takip süresi 16,95±4,38 aydır. Tedavi sırasında en yüksek görme keskinliği ortalaması 0.80 logMAR ile 2.ay ve 0,82 logMAR ile 3. aylarda alınmıştır. Aflibercept uygulanan grupta ise başlangıç ortalama EİDGK düzeyi 0,9 logMAR, 12. Ay sonundaki ortalama EİDGK düzeyi 0,79 logMAR ve en son kontroldeki ortalama EİDGK 0,75 logMAR olarak bulunmuştur. Bu grupta tedavi sırasında en yüksek

görme keskinliği ortalamalarında 12. aydaki ve en son kontrolündeki değerlerdir. Aflibercept grubunun ortalama takip süresi $15,05 \pm 2,43$ aydır.



Şekil 4.4 Takip sürecinde grupların aylara göre EİDGK (LogMAR) grafiği

EİDGK (logMAR)	Deksametazon	Aflibercept	P değeri
Tedavi öncesi	1,08±0,53	0,90±0,50	0,183
1. Ay	0,86±0,57	0,83±0,50	0,867
2. Ay	0,80±0,60	0,87±0,53	0,582
3. Ay	0,82±0,63	0,83±0,53	0,867
6. Ay	0,89±0,61	0,84±0,52	0,686
12. Ay	0,92±0,58	0,79±0,52	0,311
En son	0,97±0,55	0,75±0,55	0,136

Tablo 4.2 Takip sürecinde grupların aylara göre EİDGK (LogMAR) ortalamaları

Deksametazon grubunda aylara göre EİDGK değişimleri değerlendirildiğinde enjeksiyon sonrası 1.2.3. ve 6. aylarda EİDGK’de başlangıç seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca EİDGK ‘deki artış 2. ayda 1. aya göre ve son kontrolde ise 2. aya göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Aylara göre p değerleri	T.Öncesi	1. Ay	2. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay	Son kontrol
T.Öncesi		<u>0,005*</u>	<u>0,001*</u>	<u>0,004*</u>	<u>0,016*</u>	0,132	0,255
1. Ay	<u>0,005*</u>		<u>0,040*</u>	0,380	0,465	0,501	0,203
2. Ay	<u>0,001*</u>	<u>0,040*</u>		0,258	0,487	0,171	<u>0,013*</u>
3. Ay	<u>0,004*</u>	0,380	0,258		0,070	0,286	0,113
6. Ay	<u>0,016*</u>	0,465	0,487	0,070		0,686	0,353
12. Ay	0,132	0,501	0,171	0,286	0,686		0,448
Son kontrol	0,255	0,203	<u>0,013*</u>	0,113	0,353	0,448	

Tablo 4.3 Deksametazon grubunda takip sürecinde EİDGK (LogMAR) değişimleri için istatistiksel anlamlılık düzeyleri * $p<0.05$

Aflibercept grubunda başlangıç ortalama EİDGK düzeyi tüm aylarda artmış olarak bulunmuştur. Ancak sadece son kontroldeki EİDGK 'deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Aylara göre p değerleri	T.Öncesi	1. Ay	2. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay	Son kontrol
T.Öncesi		0,139	0,671	0,340	0,385	0,173	<u>0,044*</u>
1. Ay	0,139		0,345	0,980	0,839	0,491	0,830
2. Ay	0,671	0,345		0,258	0,487	0,171	<u>0,013*</u>
3. Ay	0,340	0,980	0,258		0,804	0,528	0,114
6. Ay	0,385	0,839	0,487	0,804		0,330	0,098
12. Ay	0,173	0,491	0,171	0,528	0,330		0,322
Son kontrol	<u>0,044*</u>	0,830	<u>0,013*</u>	0,114	0,098	0,322	

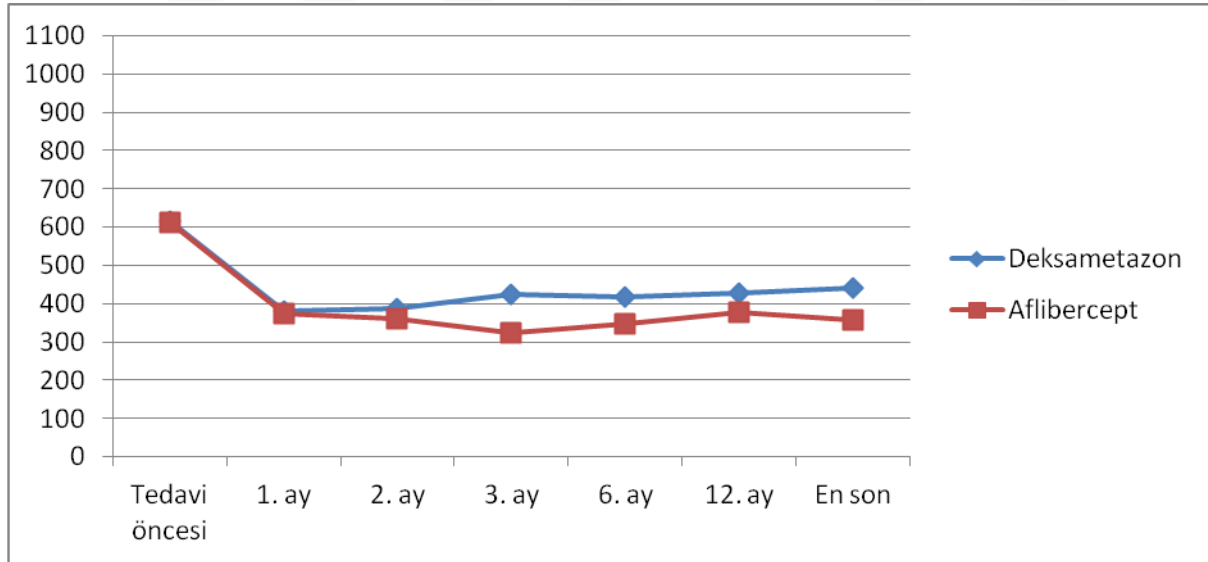
Tablo 4.4 Aflibercept grubunda takip sürecinde EİDGK (LogMAR) değişimleri için istatistiksel anlamlılık düzeyleri * $p<0.05$

Deksametazon grubunda aylara göre SMK düzey ortalamaları şekil 4.5 ve tablo 4.5'te gösterilmiştir. Bu grupta başlangıç SMK düzeyi ortalaması 616 μm , 12. ay sonundaki SMK

düzyer ortalaması 427 µm ve en son kontroldeki SMK ortalaması 442 µm olarak saptanmıştır. Tedavi sırasında en düşük SMK düzeyi ortalaması 381 µm ile 1. ayda elde edilmiştir.

SMK	Deksametazon	Aflibercept	P değeri
Tedavi öncesi	616,79±176,55	613,70±168,39	0,916
1. Ay	381,08±163,20	374,40±132,31	0,646
2. Ay	388,79±161,95	361,25±139,05	0,991
3. Ay	423,54±148,67	325,70±104,74	0,016*
6. Ay	418,58±138,53	349,05±89,10	0,071
12. Ay	427,75±174,83	376,10±165,56	0,225
En son	442,75±218,68	358,15±138,08	0,207

Tablo 4.5 Takip sürecinde grupların aylara göre SMK düzey ortalamları *p<0.05



Şekil 4.5. Takip sürecinde grupların aylara göre SMK grafiği

Deksametazon grubunda aylara göre SMK değişimleri değerlendirildiğinde tedavi öncesi SMK'ya göre tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 4.6).

Aylara göre p değerleri	T.Öncesi	1. Ay	2. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay	Son kontrol
T.Öncesi		<u>0,0001*</u>	<u>0,0001*</u>	<u>0,0001*</u>	<u>0,0001*</u>	<u>0,0001*</u>	<u>0,005*</u>
1. Ay	<u>0,0001*</u>		0,836	0,264	0,391	0,233	0,246
2. Ay	<u>0,0001*</u>	0,836		0,278	0,397	0,393	0,267
3. Ay	<u>0,0001*</u>	0,264	0,278		0,887	0,907	0,668
6. Ay	<u>0,0001*</u>	0,391	0,397	0,887		0,797	0,546
12. Ay	<u>0,0001*</u>	0,233	0,393	0,907	0,797		0,685
Son kontrol	<u>0,005*</u>	0,246	0,267	0,668	0,546	0,685	

Tablo 4.6 Deksametazon grubunda takip sürecinde SMK değişimleri için istatistiksel anlamlılık düzeyleri *p<0.05

Aflibercept grubunda aylara göre SMK düzey ortalamaları şekil 4.5 ve tablo 4.7’te gösterilmiştir. Bu grupta başlangıç SMK düzeyi ortalaması 613 μm , 12. ay sonundaki SMK düzey ortalaması 376 μm ve en son kontroldeki SMK düzeyi ortalaması 358 μm olarak saptanmıştır. Tedavi sırasında en düşük SMK düzey ortalaması 325 μm ile 3. ayda elde edilmiştir.

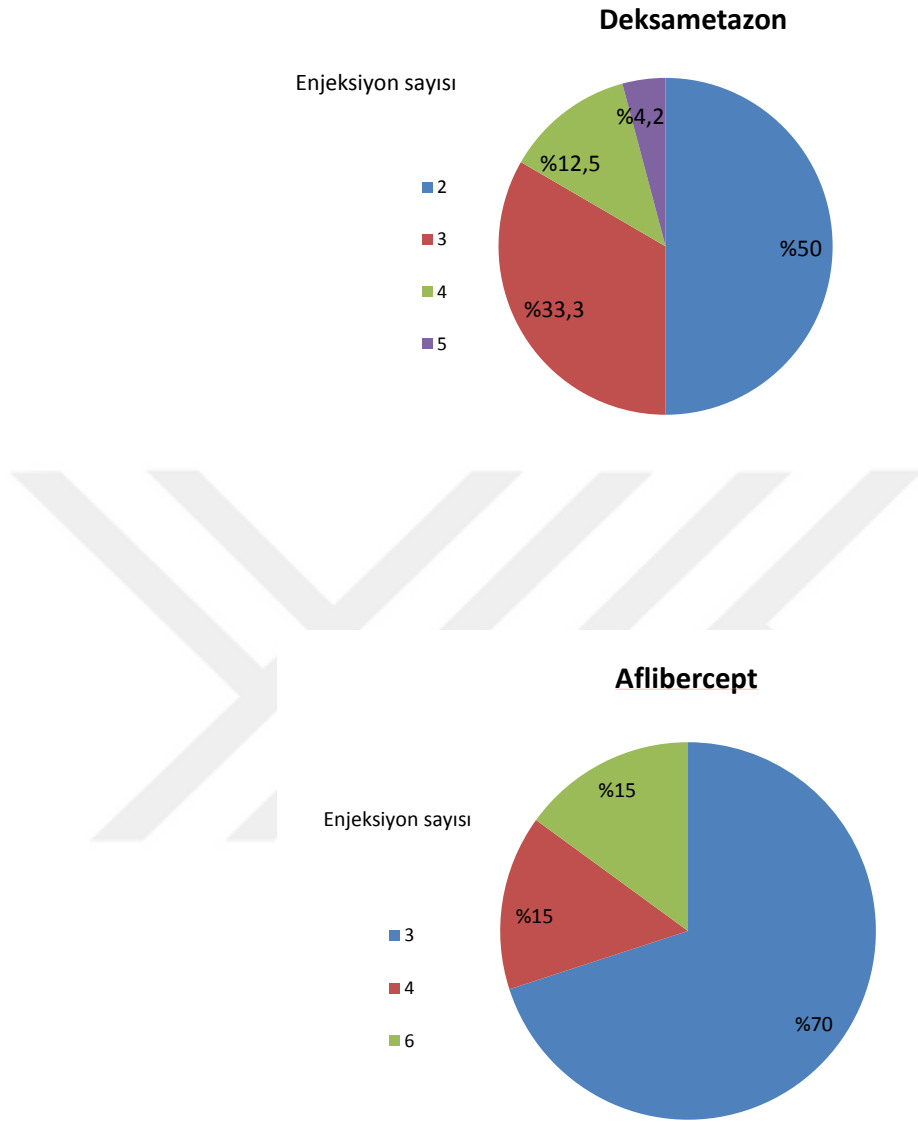
Aylara göre p değerleri	T.Öncesi	1. Ay	2. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay	Son kontrol
T.Öncesi		<u>0,0001*</u>	<u>0,0001*</u>	<u>0,0001*</u>	<u>0,0001*</u>	<u>0,0001*</u>	<u>0,0001*</u>
1. Ay	<u>0,0001*</u>		0,743	0,113	0,429	0,974	0,704
2. Ay	<u>0,0001*</u>	0,743		0,274	0,747	0,770	0,907
3. Ay	<u>0,0001*</u>	0,113	0,274		0,432	0,262	0,241
6. Ay	<u>0,0001*</u>	0,429	0,747	0,432		0,548	0,802
12. Ay	<u>0,0001*</u>	0,974	0,770	0,262	0,548		0,668
Son kontrol	<u>0,0001*</u>	0,704	0,907	0,241	0,802	0,668	

Tablo 4.7 Aflibercept grubunda takip sürecinde SMK değişimleri için istatistiksel anlamlılık düzeyleri *p<0.05

Aflibercept grubunda aylara göre SMK değişimleri değerlendirildiğinde tedavi öncesine göre tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 4.7).

Grupların takip süresince enjeksiyon sayıları değerlendirildiğinde, deksametazon grubunda ortalama enjeksiyon sayısı $2,7 \pm 0,85$, ortalama enjeksiyon aralığı 6.48 ay iken aflibercept grubunda ortalama enjeksiyon sayısı $3,6 \pm 1,09$, ortalama enjeksiyon aralığı 2.28 aydır. İki grupta ortalama enjeksiyon sayısı ve ortalama enjeksiyon aralığı istatistiksel olarak anlamlıdır($p:0,002$)/($p:0,001$) (Şekil 4.6).



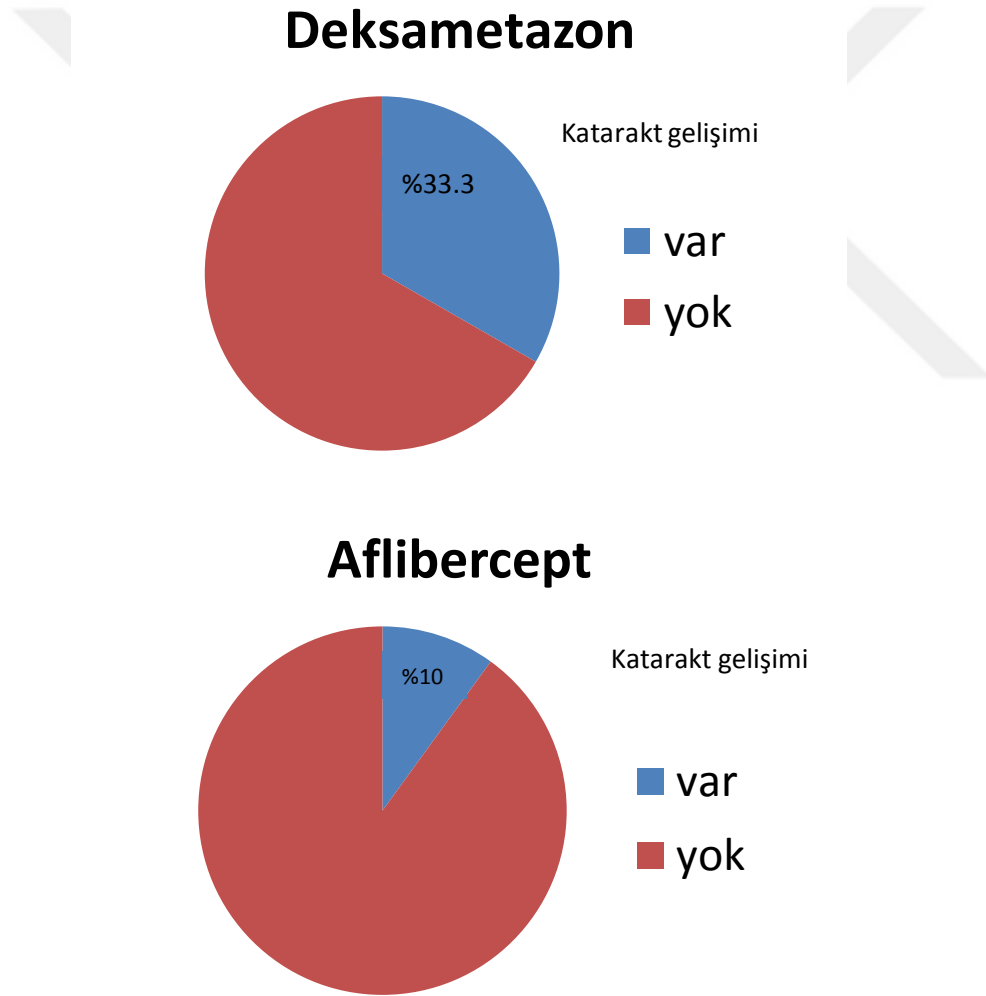


Şekil 4.6 Deksametazon ve Aflibercept gruplarında enjeksiyon sayısı dağılımı

Göz içi basınçlarının değerlendirilmesinde; enjeksiyondan sonra deksametazon grubunda 1. hafta kontrolünde 3 gözde GİB 21 mmHg' dan yüksek bulundu. Aflibercept grubunda ise GİB'ında önemli bir değişiklik izlenmedi. Bu yükseklik medikal tedaviye yanıt

verdiği için ek cerrahi tedavi gerekmemiştir. İki grup kıyaslandığında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (p:0,105).

Hastalarda son takip muayenesinde deksametazon uygulanmış olan 8 hastada operasyon yapılabilir düzeyde katarakt gelişimi izlenmiştir. Aflibercept grubunda ise 2 hastada operasyon yapılabilir düzeyde katarakt gelişimi izlenmiştir. Katarakt gelişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p=0.069) (şekil 4.7). Olguların hiçbirinde enjeksiyon sonrası dönemde steril ya da enfektif endoftalmi gelişmemiştir. Göz içi enjeksiyon sonrası en önemli sorun genellikle enjeksiyon sonrası ilk 24 saat içinde devam eden antiseptik solüsyonla ilişkili gözde yanma ve batma hissi olmuştur.



Şekil 4.7 Son muayenede katarakt gelişimi saptanan olguların oranları

5. TARTIŞMA

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkla karşılaşılan retina damar hastalığıdır ve toplumdaki prevalansı % 1-2 olduğu bildirilmiştir (138). Altta yatan sistemik vasküler hastalığı olan 50 yaş üstündeki kişilerde daha sık görülür ve insidansı yaşla artar. RVT ile ilişkili çeşitli sistemik hastalıklar tanımlanmıştır. Retina ven tıkanıklığına zemin hazırlayan hastalıkların en sık görülenleri, hipertansiyon, diabetes mellitus ve aterosklerozdur (139,140). O'Mahoney ve ark. (139) yapmış oldukları çalışmada hipertansiyon ile SRVT ve RVDT arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Bununla birlikte literatürlerde diabetes mellitus ile RVT arasındaki ilişkinin çok zayıf olduğu ve anlamlı olmadığı bildirilen çalışmalarda mevcuttur (110). Çalışmamızdaki olguların 11'inde (% 25) diabetes mellitus, 19'unda (% 43,1) hipertansiyon, 5'inde (% 11,3) kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı.

Anatomik fizyopatolojiye ve retina tutulum miktarına göre RVT 3 gruba ayrılmıştır: santral, dal ve hemisantral ven tıkanıklığı. Retinal ven dal tıkanıklığı, santral retina ven tıkanıklığına göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmektedir. Erkekler ve kadınlarda eşit sıklıkta gözlenmekte ve sıklıkla 60-70 yaşları arasında görülmektedir (141). Çalışmamızdaki 44 gözün 23'ünde (% 52,3) santral retinal ven tıkanıklığı, 21'inde (% 47,1) retinal ven dal tıkanıklığı mevcuttu. Hastaların 25'inde (%56,8) sağ gözünde, 19'unda (%43,2) sol gözünde RVT mevcuttu. Olguların yaş ortalaması 69.2 yıl idi. Olguların 14 'ü (%32,5) kadın, 29 'u (%67,4) erkekti. Çalışmamızdaki olgular yaş ve tutulan göz açısından daha önce çalışılan literatürler ile farklılık göstermedi. Bizim çalışmamızda farklı olarak erkek popülasyonu kadından 2 kat fazla idi ve literatürlerde SRVT/RVDT ortalama oranı 1/3 iken bizim çalışmamızda bu oran 1/1 'e yakın olması ile farklılık gösterdi.

Retina ven tıkanıklığında oluşan makula ödemi tedavisinde kullanılacak olan yöntem hakkında net bir tedavi protokolü belirlenememiştir (143). Günümüzde intravitreal triamsinolon (İVTA), intravitreal anti VEGF ve en son kullanıma girmiş olan intravitreal deksametazon implant RVT tedavisinde kullanılmaktadır. İntravitreal triamsinolonun makula ödemi azaltma ve görsel sonuçları iyileştirme üzerine etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (144). Ancak İVTA ile göz içi basınç artışı, katarakt gelişimi ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar gözlenmiştir (145,146). Anti VEGF ile yapılan çalışmalarda aylık ranibizumab enjeksiyonu ile görme keskinliğindeki artışın anlamlı olduğu ve yan etkilerinin

intravitreal triamsinolon uygulamasına göre minimal düzeyde olduğu gösterilmiştir (120,147). Ranibizumab enjeksiyonu uygulanan BRAVO ve CRUISE çalışmalarında altı aylık sürede RVDT’de hastaların %61’inde, SRVT’de %48’inde 15 harflik görme artışın tespit edilmiş olup intravitreal deksametazon implant çalışması olan GENEVA çalışmasında ise altı aylık sürede en az 15 harflik görme keskinliği artış oranının %25 olduğu görülmüştür. 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 saptanmış olup, bahsedilen tüm çalışmalarda makula ödemi süresinin kısa olmasının görme keskinliği artışında daha olumlu sonuçlar doğurduğu belirtilmiştir (90,119,120,142,145). Bizim çalışmamızda ise intravitreal deksametazon implant uygulanan hastalarda altı aylık sürede en az 15 harflik artış oranı %33,3 iken aflibercept uygulanan hastalarda % 20 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda gruplar arasında başlangıç görmelerde istatistiksel olarak fark olmasa da deksametazon grubunda EİDGK 1,6 logMAR olan 10 kişi varken, aflibercept grubunda 3 kişi vardır. Çalışmamızda başlangıçtaki makula ödeminin süresi ve makula iskemisi kaydedilmemiştir. İki grup arasındaki farkın nedeni bu faktörler olabilir.

Intravitreal triamsinolon tedavisinin yan etkileri ve anti VEGF’lerin aylık kullanım gerektirmesi nedeniyle artan endoftalmi riski, intravitreal deksametazon implant tedavisini değerli kılmaktadır. Yavaş salınımlı deksametazon içeren biyoçözünür implantın yapılan çalışmalarda etkinliğinin en az altı ay devam ettiği ve subterapötik düzeyde altı aydan sonra da etkinliğinin devam ettiği gösterilmiştir (90). Daha önce İVTA ile yapılan çalışmalarda görülen göz içi basınç artışı ve katarakt gelişimi intravitreal dexametazon implant uygulamalarına göre daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (90,148,149). Macles ve ark.’nın (150) deksametazonun güvenilirliğini araştırmak için yaptıkları çalışmada 361 hastanın 421 gözünü retrospektif olarak incelemişlerdir. Retinal ven tıkanıklığı, DM, üveit, ameliyat sonrası sekonder gelişen makula ödeminde deksametazon tedavisi alan hastaları çalışmalarına almışlardır. Toplamda 1000 intravitreal enjeksiyon yapılmıştır ve ortalama 16.8 ay (3-55 ay) takip edilmiştir. Hastaların %28,5’inde oküler hipertansiyon gelişmiştir. Hastaların % 31’ ine göz içi basıncı düşüren ilaç gerekmiştir ve 3 hastaya glokom filtrasyon ameliyatı uygulanmıştır. Genç yaş, erkek cinsiyet, tıp 1 DM, ikili veya üçlü antiglokamotöz tedavi, enjeksiyondan önce var olan glokom öyküsü, retinal ven tıkanıklığı ve üveitin oküler hipertansiyon için önemli risk faktörleri olduğu söylenmiştir. Çok merkezli ve yaklaşık 1200 hastayla yapılan GENEVA çalışmasında hastaların %16’sından azında 25 mmHg’nin üzerinde bir göz içi basıncıyla karşılaşılmış ve bu durum medikal tedavi ile rahatlıkla düzeltilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer oranda hastada (%12.5) göz içi basınç artışı

görmemize rağmen basınç artışının daha erken dönemde ortaya çıktığını ikinci aydan sonra düştüğünü ve stabilize olduğunu gözlemledik.

VEGF retinal vasküler hadiselerle bağımlı makula ödemi ve neovaskülarizasyonda kilit rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalar hipoksinin VEGF düzeylerinde ciddi artışlara neden olduğunu göstermiştir (151,21). Yapılan bir çalışmada göz içi VEGF seviyeleri retinal vasküler hastalıklarda karşılaştırıldığında en yüksek seviyeler iskemik SRVT grubunda bulunmuştur (152). VEGF sadece iskemik tip SRVT’de değil iskemik olmayan SRVT’de de önemli miktarda salgılanmaktadır. Çünkü her iskemik olmayan SRVT aynı zamanda değişen miktarlarda iskemik komponent de içermektedir (153). Yapılan çalışmalarda VEGF düzeylerinin iskeminin derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir (3,154). Bu durumda mantıksal olarak iskemik SRVT’de anti-VEGF’lere daha iyi bir cevap alınması beklenebilir. Ancak yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar farklılık göstermektedir. Funk ve ark. (155) 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu ile iskemik olmayan SRVT’de mevcut olan tüm VEGF’ in bloke edildiğini göstermişlerdir. Fakat bu daimi olmamış ve tekrar artan VEGF seviyeleri için yapılan enjeksiyonlara aynı oranda yanıt alınamamıştır (156). Priglinger ve ark.(157) hem iskemik hem de iskemik olmayan SRVT’de İVB enjeksiyonu sonrası 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı görme keskinliği artışı saptamışlardır. Ip ve ark. (158) İVTA ile iskemik olmayanda daha güçlü olmak üzere hem iskemik hem de iskemik olmayan SRVT’de anlamlı görme keskinliği artışı saptamışlardır. Costa ve ark. (6) yaptıkları çalışmada (İBeVO çalışması) İVB enjeksiyonu ile iskemik tip SRVT’de EİDGK stabilizasyonu sağlamışlardır. Bütün bunlara karşın hem iskemik hem iskemik olmayan SRVT’de anlamlı bir görme kazancının sağlanamadığı seri de mevcuttur (158). Tao ve ark. (4) iskemik olmayan SRVT’de İVB ile İVTA’yı karşılaştırdıkları geriye dönük çalışmalarında hem İVTA hem de İVB grubunda kendi içlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir görme artışı saptamışlar ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Tüm bu çalışmalarda intravitreal steroidle intravitreal anti-VEGF’ in iskemik ve iskemik olmayan tipte birbirine üstünlüğü var mı?’ nın cevabı araştırılmıştır. Ancak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise gruplar iskemik tip, iskemik olmayan tip diye ayrılmamıştır. Fakat deksametazon ve aflibercept grubunda başlangıçta eşit oranda iskemik tip RVT bulunmaktaydı. Dekametazon grubunda 15 göz (%62,5), aflibercept grubunda ise 11 göz (%55) iskemik tip RVT tanılı hasta mevcuttu. Kontrollerdeki EİDGK ortalamaları kıyaslandığında tüm kontrollerde birbirine benzer düzeyler bulunmuş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamıştır. Bizim çalışmamızda da Tao ve ark.’nın çalışmasını destekler nitelikte deksametazon ile aflibercept arasında EİDGK değişimi açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Saishin ve ark.(159) RVT'de ranibizumab ve aflibercepti karşılaştırdıkları bir çalışmada enjeksiyon sonrası aközdeki VEGF konsantrasyonunu da ölçmüştür. Prospektif olan bu çalışmada RVT tanılı makula ödemi olan 26 gözün 13'üne ranibizumab 13'üne ise aflibercept uygulamışlardır. Gruplara iki ayda bir enjeksiyon uygulanmış ve 6 ay takip edilmişlerdir. Başlangıçta ranibizumab grubunda EİDGK ortalaması 0,78 iken 6. ay sonunda 0,47 logMAR olmuştur ($p<0,05$). Aflibercept grubunda ise başlangıçta EİDGK ortalaması 0,74 logMAR iken 6. Ay sonunda 0,54 logMAR olmuştur ($p<0,05$). Her iki grupta da EİDGK ortalamalarının düzelmesini benzer oranda bulmuşlardır. Başlangıç SMK değerleri 6. Ayla kıyaslandığında ranibizumab grubunda 685 μ m' den 311 μ m' ye düşmüştür ($p<0,05$). Aflibercept grubunda ise SMK değeri 695 μ m'den 230 μ m' ye düşmüştür ($p<0,05$). Fakat ranibizumab grubunda 2.4. ve 6. Aylarda SMK değerinde dalgalanmalar olmuştur. Aflibercept tüm VEGF-A izoformlarına yüksek afinite gösterdiği için diğer anti- VEGF' lere göre etki süresinin daha uzun olduğundan SMK değerlerinde dalgalanma olmadığı düşünülmüştür. Ayrıca 2. ayda aközde bakılan VEGF konsantrasyonu başlangıca göre ranibizumab grubunda düzey 509,9 pg/ml'den 348,2 pg/ml'ye düşmüşken, aflibercept grubunda 412 pg/ml'den 8 gözde saptanamayacak düzeye diğer üç gözde de 13,6-15,6-24,1pg/ml' ye düşmüştür. Bu da iki ayda bir uygulamada ranibizumab VEGF'i aflibercept kadar nötralize etmeyebilir şeklinde yorumlanmıştır.

Wang ve ark.(160) aflibercept'in RVD'T' ye bağlı makula ödeminde etkinliğini ve etki süresini araştırmak için prospektif olarak yaptığı çalışmada 32 hastanın 32 gözünü incelemişlerdir. Bu hastalara 1 kez 2mg aflibercept yapıp 3 ay aylık takip etmişlerdir. Ortalama EİDGK'de de 1. 2. ve 3. ayda anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,05$). Ortalama SMK değerlerinde de 1. 2. ve 3. ayda anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$). SMK' da 3. Ayda nüks saptanmamıştır. Enjeksiyon sonrası hiçbir olguda tromboembolik olay, göz içi basıncında artış, retina dekolmanı ve endoftalmi gibi komplikasyon kaydedilmemiştir. Sonuçta afliberceptin makula ödeminde 3 ay boyunca etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca hiçbir oküler veya sistemik komplikasyon olmaması da intravitreal steroide kıyasla afliberceptin tercihinde etkili olabileceği söylenmiştir. Bizim çalışmamızda da aflibercept grubundaki hastalar ortalama 15.05 ay (13-22 ay) takip edilmiş ve ortalama 3,6 kez (3-6) aflibercept enjekte edilmiştir. Kontrollerde hiçbir ayda SMK değerinde dalgalanma olmamıştır. Ortalama EİDGK düzeyi ise her kontrolde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artmıştır. Ayrıca bu çalışmadakine benzer olarak bizim çalışmamızda da aflibercept grubunda tromboembolik olay, göz içi basınç artışı, retina dekolmanı ve endoftalmi olmamıştır. Sadece bu çalışmadan farklı olarak 2 hastada (%10) katarakt gelişmiştir. Bu da

bize gelişen kataraktın sebebi olarak çalışmamızın takip süresinin bu çalışmaya göre daha uzun olmasıdır dedirtmiştir.

Retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminde aflibercept etkinliğini değerlendiren bir çalışma da Pause ve ark.(161) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 9 hastanın 9 gözü prospektif olarak incelenmiştir. Hastalara 1,25mg/0,05ml intravitreal aflibercept uygulanmıştır. Hastalar 4 ay boyunca aylık kontrol edilmiştir. Görme keskinliğinde kötüleşme, OCT'de retina altında sıvı veya SMK >250 µm olan hastalara ek doz yapılmasına karar verilmiştir. Hastaların başlangıç ortalama SMK değeri 604 µm iken 1. ayda 319 µm (p:0,001) ve 4. ayda 351(p:0,026) µm olarak bulunmuştur. SMK'daki bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Ortalama EİDGK düzeyi başlangıçta 1,0 logMAR iken 1. Ayda 0,74 logMAR (p:0,2) ve 4. Ayda 0,71 logMAR (p:0,13) bulunmuştur. EİDGK'daki düzelme istatistiksel olarak anlamsızdır. Bu çalışmada da hiçbir hastada sistemik veya oküler herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Sonuç olarak afliberceptin RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu belirtilmiştir.

Micholska ve ark. (162) retinal ven tıkanıklığında deksametazonun etkisini ve güvenilirliğini göstermek için 36 RVT tanılı hastanın 36 gözünü prospektif olarak incelemiştir. Hastaların 16 'sında SRVT, 20' sinde ise RVDT mevcutmuş. Enjeksiyondan sonra EİDGK ortalamalarına bakıldığında 1. 2. ve 3. ayda anlamlı artış saptamışlar. Fakat 6. ayda ortalama EİDGK düzeyinde 3. Aya göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme olmuş. Enjeksiyondan sonra ortalama SMK değerlerine bakıldığında 2. ayda tedavi öncesine göre anlamlı azalma olurken, 3. ve 6. ayda 2. aya göre SMK da istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da deksametazon grubunda EİDGK ve SMK'da bu çalışmaya benzer aylarda benzer değişiklikler bulunmuştur. EİDGK ortalamaları 1.2. ve 3. ayda sırasıyla 0,86 logMAR, 0,80 logMAR ve 0,82 logMAR idi ve tedavi öncesine göre artış istatistiksel olarak anlamsızdı. 6. Ayda EİDGK ortalaması 0,89 logMAR'dı ve 3. aya göre EİDGK istatistiksel olarak anlamsız bir azalma göstermiştir. Çalışmamızda deksametazon grubunda başlangıç ortalama SMK değeri 616 µm iken 2.ayda 388 µm'a düşmüştür. Fakat 3. ve 6. Ayda sırasıyla 423 µm ve 418 µm'a yükselmiştir. Bu sonuçlara göre deksametazonun 6 ay boyunca etkisinin sürdürülebilirliği olmadığı düşünülebilir. Deksametazonun etkisinin pratikte 6 aydan kısa sürdüğünü düşündüren bir çalışma da Hoerauf ve ark.(163) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada SRVT tanılı 243 gözün 185'i çalışmanın sonuna kadar devam edebilmiştir. Çalışma çok merkezli prospektif yapılmıştır. Hastaların 124'üne intravitreal ranibizumab,119'una ise intravitreal deksametazon implantı uygulanmıştır. EİDGK ortalamalarına bakıldığında iki grup arasında fark yokken, 3. Aydan sonra ranibizumab grubunda deksametazon grubuna göre EİDGK daha fazla artmıştır. Fakat

bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. 6. Ayda ise ranibizumab grubunda deksametazon grubuna göre EİDGK'deki artış istatistiksel olarak anlamlı olmuştur ($p<0,0001$). Bu çalışmada hastalar 6 ay izlenmiştir. Bu süre içinde ranibizumab grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 4,52 iken, deksametazon grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 1'dir. Bu çalışmadaki oranları yazarları deksametazonun etkisi pratikte 6 aydan daha kısa olabilir şeklinde yorumlamışlardır.

Retinal ven dal tıkanıklığı ve SRVT'de makula ödemi sıklıkla görülür ve görme kaybının en önemli nedenidir. Yakın zamana kadar RVD'T'de makula ödemi tedavisinde lazer fotokoagülasyon (LFK) görme keskinliğini artırdığı gösterilen standart yaklaşımdı. Santral retinal ven tıkanıklığında ise LFK' nın makula ödemi azaltmakla birlikte görme keskinliğini artırmadığı gösterilmiştir. VIBRANT (164) çalışmasında retinal ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi olan hastalarda grid lazer ve intravitreal aflibercept enjeksiyonu kıyaslanmıştır. Prospektif, çok merkezli, randomize olan bu çalışmaya retinal ven dal tıkanıklığı ve hemisantral ven tıkanıklığı tanılı 183 göz alınmıştır. 6 ay sonunda aflibercept grubunda 15 haftan fazla kazanım yüzdesi %53 iken lazer grubunda %27'dir ve iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$). 6 ay sonunda SMK ortalamalarındaki azalmaya bakıldığında aflibercept grubunda 280,5 μm azalma olurken, lazer grubunda 128,8 μm azalma olmuştur. SMK ortalamalarındaki azalmada da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p:0,0001$). Aflibercept grubunda bir hastada travmatik katarakt gelişmiştir. Yine aflibercept grubunda en sık karşılaşılan göz komplikasyonu konjonktival hemoraji (%19,8) ve göz ağrısıdır (%4,4). Bu çalışmada da afliberceptin retinal ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödeminde etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Jia-Kang ve ark. retinal ven dal tıkanıklığı tedavisinde bevacizumab ve aflibercepti karşılaştırmıştır. Bu çalışmada 52 hastanın 52 gözünü incelemişlerdir. 27 göze intravitreal bevacizumab, 25 göze ise intravitreal aflibercept uygulamışlardır. Hastalar 12 ay takip edilmiştir. Aflibercept grubunda başlangıç görme 0,77 logMAR iken 1. Ayda 0,43 logMAR olmuştur ($p:0,0007$). 12. Ayda ise 0,29 logMAR ile en iyi görme değerine ulaşılmıştır. Bevacizumab grubunda ise başlangıç görme 0,72 logMAR iken 1. Ayda 0,50 logMAR olmuştur ($p:0,0002$). 12. ayda 0,41 logMAR değeri ile en iyi görme düzeyine ulaşılmıştır. SMK değerlerine baktığımızda aflibercept grubunda başlangıç SMK 470,2 μm iken 1. ayda SMK 254 μm olmuştur ($p:0,001$). 12. Ayda ise en düşük SMK değerine (241 μm) ulaşılmıştır. Bevacizumab grubunda da başlangıç SMK 459,4 μm iken 1. Ayda 268,3 μm olmuştur ($p:0,0001$). Bu grupta da 12. ayda en düşük SMK değerine (212,8 μm) ulaşılmıştır. Gruplar arasında 12. aya kadar anatomik ve fonksiyonel olarak herhangi bir fark saptanmamıştır. 12 ay boyunca aflibercept grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 2,12 iken bevacizumab

grubunda 2,22'dir. Aflibercept grubunda 22 hastaya (%44) ek enjeksiyon gerekmezken, bevacizumab grubunda ise bu sayı 22' dir (%40). Bu oranlar arasında da istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Bu sonuca göre afliberceptin pratikteki etki süresi bevacizumab ile benzer bulunmuştur.

Winterhalter ve ark. (166) santral retinal ven tıkanıklığında başlangıçta görme düzeyi kötü olan hastalarda deksametazonun etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya 30 göz alınıp vizyonuna göre iki gruba ayırmışlardır. Görme düzeyi snellene göre $<0,1$ olanlar 1. Grubu, $\geq 0,1$ olanlar 2. grubu oluşturmuştur. Hastalara bir doz deksametazon yapıp aylık takip edilmiştir. 1. Grupta başlangıç görme keskinliği 0,05 iken 1. ayda 0,07'ye ($p:0,065$), 2. ayda 0,08'a çıkmıştır ($p:0,2$). SMK değeri başlangıçta 694 μm iken 1. ayda 344 μm 'ye ($p:0,003$), 2. ayda 361 μm ' ye düşmüştür ($p:0,002$). 2. gruba baktığımızda başlangıç görme keskinliği 0,33'ten 1. ayda 0,47'ye ($p:0,005$), 2. ayda 0,49'a çıkmıştır ($p:0,003$). SMK değeri başlangıçta 634 μm iken 1. ayda 315 μm 'ye ($p<0,001$), 2. ayda 345 μm 'ye düşmüştür ($p:0,001$). Başlangıç görme keskinliği kötü olan grupta deksametazon tedavisi sonrası yeterli iyileşme olmaması makula iskemisine bağlı olabilir diye yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise deksametazon grubunda başlangıç görmesi 1,08 logMAR (snellene göre $<0,1$) idi. Başlangıç görmesi kötü olmasına rağmen çalışmamızdaki deksametazon grubundaki hastalarda 1.2.3. ve 6. ayda anlamlı düzeyde görmede artış olmuştur.

Çalışmamızda retinal ven tıkanıklığı hastalarında intravitreal deksametazon implant ile aflibercept karşılaştırmasında sadece 3. aydaki SMK değerinde istatistiksel farklılık bulunmuştur. Bu farklılığın nedeninin çalışmamızdaki deksametazon grubundaki ortalama enjeksiyon aralığının 6,48 ay olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Birçok çalışma da belirtildiği gibi deksametazonun pratikteki etkisi 6 ay boyunca devam etmeyebilir.

Retinal ven tıkanıklıklarında hem intravitreal deksametazon implantı hem de intravitreal aflibercept ile faydalı sonuçlar alınmıştır. Deksametazon uygulanan hastalar daha az sayıda enjeksiyonla aynı sonucu elde ettiği için deksametazon hasta açısından daha konforlu gibi düşünülsede, intravitreal deksametazon implant steroid ihtiva etmesi nedeniyle göz içi basınç takibinin dikkatle yapılması gerekmektedir. Tedavi esnasında görülen göz içi basınç artışının rahatlıkla kontrol edilebildiği görülmüştür. Aynı zamanda deksametazon uygulanan hasta grubunda katarakt gelişimininde daha fazla sayıda olduğunu da unutmamak gerekir. Oküler veya sistemik komplikasyonun daha az olması intravitreal steroide kıyasla afliberceptin tercihinde etkili olabileceği söylenebilir. Deksametazon ile aflibercepti kıyaslayan prospektif, daha fazla hasta ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal aflibercept ve intravitreal deksametazon implant uygulaması ile hastaların görme keskinliği düzeylerinde ve OCT ile ölçülen makula kalınlıklarında önemli gelişmeler gözlemlendi.

1. Dekametazon grubunda enjeksiyondan sonra elde edilen görme keskinliği düzeylerinde 1. , 2. , 3. ve 6. aylarda enjeksiyondan önceki görme keskinliği düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($p<0.01$).
2. Aflibercept grubunda enjeksiyondan sonra elde edilen görme keskinliği düzeylerinde 1.2.3.6. ve 12. Ayda istatistiksel olarak anlamsız artış görüldü($p>0,1$). Son kontrolde (ortalama 15.ay) görme keskinliğinde anlamlı artış görüldü ($p:0,04$).
3. Grupların görme keskinliği düzeyleri açısından ortalamaları karşılaştırıldığında deksametazon grubunda 1. , 3. , 6. ,12. ay ve son kontroldeki görme keskinliği ortalamaları aflibercept grubuyla kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).
4. Dekametazon ve aflibercept grubunda enjeksiyondan sonra OCT ile ölçülen makula kalınlığı değerlerinde 1. , 3. , 6. ,12. ay ve son kontrolde enjeksiyondan önceki makula kalınlığı değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p<0.01$).
5. Grupların makula kalınlığı açısından ortalamaları karşılaştırıldığında aflibercept grubunda üçüncü aylardaki ortalama makula kalınlığının, deksametazon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p:0.016$).
6. Dekametazon grubunda makula kalınlığı preoperatif değere göre, 1. ayda % 38,14, 2. ayda %37,01, 3.ayda % 31,33, 6. ayda %32,14, 12. ayda ise % 30,68 oranında azalırken; aflibercept grubunda ise makula kalınlığında, 1. ayda % 38,98, 2. ayda %41,10, 3.ayda % 46,98, 6. ayda %43,06, 12. ayda ise % 38,66 oranında azalma görüldü.
7. Dekametazon grubunda 3 hastada enjeksiyondan sonraki göz içi basıncı değerlerinde 1. Haftada artış görülürken, aflibercept grubunda ise enjeksiyondan sonra hiçbir hastada göz içi basınç değerlerinde yükselme görülmedi. İki grup kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p:0,105$). Katarakt gelişimi ve varolan katarakt da artış deksametazon grubunda 8 gözde görülürken, aflibercept grubunda ise 2 gözde görüldü. İki grup kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.069$).

RVT'ye bağlı makula ödeminde iki ilaç da EİDGK ve SMK değeri üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Dekametazonun steroid içerikli olmasından dolayı gelişen

komplkasyonlar açısından tedavi edilecek hastaların oküler veya sistematik hastalık durumuna göre tercih edilebilir.



7-KAYNAKLAR

1. Beareilly S, Fekrat S. Controversy in the management of retinal venous occlusive disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2004 Fall;44(4):85-102.
2. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Mar;244(3):309-15.
3. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2002 Dec;120(12):1644-50.
- 4- Hoerauf H. Branch retinal vein occlusion. In: Jousen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ, eds. *Retinal Vascular Disease*. Philadelphia: Springer; 2007:467–506.
- 5- Demircan N. Retina ven tıkanıklığı tedavisi. *Ret-Vit* 2010;18:101-107.
- 6- Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina* 2007;27:141–149.
- 7- Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:518–52.
- 8- Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 1989
- 9- Schubert HD. Nöral retinanın yapısı ve fonksiyonu. Editör: Yetik H, Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 771–774.
- 10- Marmor MF. Retina pigment epteli. Editör: Yetik H, Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 775–778.
- 11- Aydın P, Akova YA, editörler. Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001.

- 12-Özdek ŞC, Öno1 M. Retina sinir lifi analizatörü ile retina sinir lifi değeriendirilmesi. Retina-Vitreus 1999;7: 12–17.
- 13- Sigelman J. Surgical Anatomy of the Retina. In: Retinal Diseases Pathogenesis, Laser Therapy and Surgery. Sigelman J (ed). Little Brown and Company, Boston/ Toronto,1984;3-65.
- 14- Snell RS , Lemp MA The Eye ball. In: Clinical anatomy of the eye. Snell RS, Lemp MA (ed). 2. ed. Blackwell Science.1998;132-213.
- 15- Fine BS, Yanoff M. Ocular Histology.in Ocular histology.1, baskı. Harper &Row Publishers.New York.1972;47-109.
- 16- Weiter JJ, Zuckermann R: The influence of photoreceptor- RPE complex on the inner retina:an explanation for the beneficial effects of photocoagulation. Ophthalmology 1980;87:1133-1139.
- 17- Hayreh SS:The ophthalmic artery,Part 3 Branches. Br J Ophthalmology 1962;46:212-47.
- 18- Michael G, Morley, Jeffrey s.Heier . Venous Obstructive Disease of the Retina . In:Ophthalmology .M.Yanoff, Duker J.S (ed) Mosby; 1999.8:115 862-869
- 19- Duker JS. Retina and vitreous. In: Yanoff MY, Duker JS, eds. Ophthalmology. Saint Louis: Mosby Company, 1998: 771-782.
- 20- Augustin A, Loewenstein A. General Pathophysiology. In: Coscas G,eds.Macular Edema: A Practical Approach.Basel: Karger;2010.p.10-2. 97
- 21- Pe'er J, Shweiki D, Itin A, et al. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. Lab Invest 1995;72:638-45.
- 22- Rehak M, Hollborn M, Iandiev I, et al. Retinal gene expression and Müller cell responses after branch retinal vein occlusion in the rat. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:2359-67.
- 23- Johnson MW. Etiology and Treatment of Macular Edema. Am J Ophthalmol 2009;147:11-21.

24-Akabatur HH. Maküla Ödemi Sınıflama. Ret-Vit 2000;8:4-6.

25- Ossewaarde-van Norel A,Rothova A. Clinical Review: Update on Treatment of Inflammatory Macular Edema. Ocular Immunology and Inflammation 2011;19:75-83.

26- Bandello F,Pognuz R,Polito A,et al. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. Semin Ophthalmol 2003;18:251-58.

27-Branch Vein Occlusion Study Group Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion Am J Ophthalmol 1984;98:271–82.

28-Mitchell P,Smith W,Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in AustraliaThe Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 1996;114:1243–47.

29-Duker JS: Retina and Vitreous.In:Yanoff M, Duker JS,eds. Yanoff & Duker Ophthalmology.Philadelphia: Mosby Elsevier; 2004.p.8.

30-Zhao J,Sastry SM,Sperduto RD,et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. Ophthalmology 1993;100:423-28.

31- Lang GE,Freissler K. Clinical and fluorescein angiography findings in patients with retinal vein occlusion. A unicenter study of 211 patients. Klin Monatsbl Augenheilkd 1992;201:234–39.

32-Joffe L,Goldberg RE,Magargal LE, et al. Macular branch vein occlusion. Ophthalmology 1980;87:91-8. 98

33-Franzco ILM. Central retinal vein occlusion: a review. Clinical and Experimental Ophthalmology 2012;40:48-58.

34-Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. EPMA J 2010;1:253–61.

- 35- Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol* 1993;21:213-17.
- 36- Sperduto RD, Hiller R, Chew E, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: The eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105:765-71.
- 37- 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;117:313–19.
- 38- Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:545-54.
- 39- Recchia FM, Brown GC. Systemic disorders associated with retinal vascular occlusion. *Current Opinion in Ophthalmology* 2000;11:462-67.
- 40- Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. Retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 2003;100:561-77.
- 41- Jaulim A,Ahmed B,Khanam T,et al.Branch Retinal Vein Occlusion Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, Clinical Features, Diagnosis, and Complications. An Update of the Literature. *Retina* 2013;33:901–10.
- 42- Brodsky MC. Congenital optic disc anomalies. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Yanoff & Duker Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company; 1998.p.1255-8.
- 43-Agarwal S, Shanmugam MP, Gopal L,et al. Necrotic melanocytoma of optic disk with central vascular obstruction. *Retina* 2005;25:364-7. 100
- 44-Yau JW, Lee P, Wong TY, et al. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008;38:904-910. 99

- 45- Thapa R, Paudyal G, Bernstein PS. Demographic characteristics, patterns and risk factors for retinal vein occlusion in Nepal: a hospital-based case-control study. Clin Experiment Ophthalmol 2010;38:583-90.
- 46- Birchall CH, Harris GS, Drance SM, et al. Visual field changes in branch retinal 'vein' occlusion. Arch Ophthalmol 1976;94:747-54.
- 47- Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, et al. Differentiation of ischemic from nonischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1990;228:201-17.
- 48- Clarkson JG. Central retinal vein occlusion. In Ryan SJ, eds. Retina. Louis:CV Mosby Co St; 1989.p.421-6.
- 49- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and hemorrhage in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol. 1986;104:34-41.
- 50- Bayraktar MZ. Santral retinal ven oklüzyonu. T Klin Oftalmoloji 1993;2:51-6.
- 51-Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. Arch Ophthalmology 1995;113:1019-29.
- 52- Özçetin H. Optik Koherens Tomografi. Ankara: Basım,POZTF Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi Ticaret Ltd.Şti;2007 s.1-14
- 53- Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK, Jr., Gross NE. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. Retina 2003;23:343-47.
- 54- Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. Retina 2006;26:1029-33.
- 55- Hayreh SS, Rocas P, Pothajsky P, et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion.III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. Ophthalmology 1983;90:488-506.

- 56- Müftüoğlu G, Oral Y, Akar S, et al. Retina Ven Tıkanıklarında Nadir Görülen bir komplikasyon: Retina yırtıkları. Ret-Vit 1993;1:63-6. 101
- 57-Aras C,Özdamar A, Erçikan C. Retina Ven Tıkanıklığı Sonucu Gelişen Retina Dekolmanı. Ret-Vit 1999;8:144-8.
- 58-Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. Am J Ophthalmol 1994;118:421-29.
- 59-Yamamoto T, Kamei M, Yokoi N, et al. Comparative effect of antiplatelet therapy in retinal vein occlusion evaluated by the particle-counting method using light scattering. Am J Ophthalmol 2004; 138:809-17.
- 60- Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion.A randomized, double blind, controlled study. Thromb Res 2010;125:137-41.
- 61- Farahvash MS, Farahvash MM, Moradimogadam M,et al. Long-term effect of dalteparin in the prevention of neovascularization of iris in recent-onset central retinal vein occlusion. Arch Iran Med 2008;11:539-43.
- 62- Farahvash MS, Moradimogadam M, Farahvash MM,et al. Dalteparin versus aspirin in recent-onset branch retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. Arch Iran Med 2008;11:418-22.
- 63- Lazo-Langner A, Hawell J, Ageno W,et al. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Haematologica 2010;95:1587-93.
- 64- Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, et al. Treatment of recent onset central vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. Br J Ophthalmol 2000;84:609-13.

- 65- Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R,et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-doserecombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina* 2009;29:932-40. 102
- 66- Hansen LL, Danisevskis P,Arnts HR,et al. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1985;69:108-16.
- 67- Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998;82:162-7.
- 68-Shahid H, Hossain P, Amoaku WM.The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br J Ophthalmol* 2006;90:627-639.
- 69-McIntosh R, Orthop B, Journ GD, et al. Interventions for Branch Retinal Vein Occlusion:An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology* 2007;114:835-46.
- 70- Stefánsson E. The Mechanism of Retinal Photocoagulation – How Does the Laser Work? *European Ophthalmic Review* 2009;2:76-9.
- 71-The Central Vein Occlusion Study Group: A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The central retinal vein occlusion study group N report. *Ophthalmology*. 1995;102:1434-44.
- 72- Battaglia Parodi M, Saviano S, Bergamini L,et al. Grid laser treatment of macular edema in macular branch retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 1999;97:427-31.
- 73- Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion. The central retinal vein occlusion study group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
- 74- Sivaprasad S, Elagouz M, McHugh D,et al. Micropulsed Diode Laser Therapy: Evaluation and Clinical Applications. *Survey of Ophthalmology* 2010;55:516-53.

- 75-Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005;19:65-71.
- 76- Sze PY, Iqbal Z. Glucocorticoid action on depolarizationdependent calcium influx in brain synaptosomes. *Neuroendocrinology* 1994;59:457-65.
- 77- Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA. Resolution of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide treatment of patients with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:856-60. 103
- 78- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-27.
- 79-Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-7.
- 80- Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et el. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:247-48.
- 81- Degenring RF, Kampeter B, Keissig I, et al. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica Scand* 2003; 81:399-401.
- 82- Lattanzio R, Gimeno AT, Parodi MB, et al. Retinal Vein Occlusion: Current Treatment. *Ophthalmologica* 2011;225:135-43.
- 83- Gewaily D, Greenberg PB. Intravitreal steroid versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion (review). *Cochrane Database Syst Rev* DOI: 10.1002/14651858.CD007324.pub2.
- 84- SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.

85- Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 2004;122:336-40.

86- Cakir M, Dogan M, Bayraktar Z, et al. Efficacy of intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in eyes with and without grid laser photocoagulation. Retina 2008;28:465-72.

87- Opremcak AM, Rehmar AJ, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy with adjunctive intraocular triamcinolone for central retinal vein occlusion: 63 cases. Retina 2006;26:306-13.
104

88- Ma J, Yao K, Zhang Z, et al. 25-Gauge vitrectomy and triamcinolone acetate-assisted internal limiting membrane peeling for chronic cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Retina 2008;28:947-56.

89- Jain N, Stinnett SS, Jaffe GJ. Prospective Study of a Fluocinolone Acetate Implant for Chronic Macular Edema from Central Retinal Vein Occlusion : Thirty-Six-Month Results. Ophthalmology 2012;119:132-7.

90- Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. Ophthalmology 2010;117:1134-46.

91- Pichi F, Specchia C, Vitale L, et al. Combination Therapy with Dexamethasone Intravitreal Implant and Macular Grid Laser in Patients with Branch Retinal Vein Occlusion. Am J Ophthalmol 2014;157:607-15.

92-Michelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for central retinal diseases. Eye 1948;136-80.

93-Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971;285:1182-6.

94- Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1989; 161:851-8.

95-Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.

96-Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309-12.

97- Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266:11947-54.

98-Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76. 105

99- Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.

100- Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye* 2008;22:1330-6.

101- He H, Venema VJ, Gu X, et al. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. *J Biol Chem* 1999;274:25130-5.

102- Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1644-50.

103- Bennet MD. Pegaptanib for the treatment of ischemic retinopathy in patients with diabetes and retinal vascular occlusive disorders. *Retina* 2009;4:63-6.

104- Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR: Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149: 147-54.

- 105- Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:1-12.
- 106- Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:270-4.
- 107- Pai SA, Shetty R, Vijayan PB et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143:601-6.
- 108- Gunther JB, MD, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Ocular Disease. *Surv Ophthalmol* 2009;54:372-400.
- 109- Marmor MF, Megi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res* 1985;40:687-96. 106
- 110- Julien S, Heiduschka P, Hofmeister S et al. Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye: implication for the treatment of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1424-8.
- 111- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-9.
- 112- Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:234-8.
- 113- Krohne TU, Eter N, Holz FG et al. Intraocular Pharmacokinetics of Bevacizumab. After a Single Intravitreal Injection in Humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-12.
- 114- Douat J, Auriol S, Mahieu-Durringer L, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular glaucoma. Report of 20 cases. *J Fr Ophtalmol* 2009;32:652-63.

- 115- Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *Oncologist* 2004;9:11-8.
- 116- Kim KS, Chang HR, Song S. Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular oedema secondary to non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008;86:925-7.
- 117- Von Hanno T, Kinge B, Fossen K. Retinal artery occlusion following intravitreal anti VEGF therapy. *Acta Ophthalmol* 2009;10:1755.
- 118- Gaudreault J, Fei D, Rusit J et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-33.
- 119-Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, BRAVO Investigators et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study . *Ophthalmology* 2010;117:1102-12.
- 120-Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, CRUISE Investigators et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33. 107
- 121-Heier JS, Yau L, Li Z, HORIZON Investigators et al. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions:Long-term Follow-up in the HORIZON Trial. *Ophthalmology* 2012;119:802-9.
- 122- Wu Z, Sadda SR. Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:591-3.
- 123- Boyer D, Heier J, Brown DM, COPERNICUS Investigators et al. Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion:Six-Month Results of the Phase 3 COPERNICUS Study. *Ophthalmology* 2012;119:1024-32.

- 124- McAllister IL, Douglas JP, Constable IJ & Yu DY. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for non-ischaemic central retinal vein occlusion: evaluation of the complications and their risk factors. *Am J Ophthalmol* 1998;126:219-29.
- 125-Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica* 2005;219:267-71.
- 126- Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. A retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 2001;21:408-15.
- 127- Opremcak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurz DE. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* 2006;26:297-305.
- 128- Hasselbach HC, Ruefer F, Feltgen N et al. Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1145-56.
- 129- Berker N, Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:245-52.
- 130- Peyman GA, Kishore K & Conway MD. Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischaemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:605-14. 108
- 131- Quiroz-Mercado H, Sanchez-Buenfil E, Guerrero- Naranjo JL, et al. Successful erbium:YAG laserinduced chorioretinal venous anastomosis for the management of ischaemic central retinal vein occlusion. A report of two cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:872-5.
- 132- Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, et al. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:729-32.

- 133-Yamamoto S, Saito W, Yagi F, et al. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheath-otomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;138: 907-14.
- 134- Mandelcorn MS & Nrusimhadevara RK. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular oedema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina* 2004;24:348-55.
- 135- 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;87:1329-32.
- 136- Radetzky S, Walter P, Fauser S, et al. Visual outcome of patients with macular oedema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:273-8.
- 137- Weiss JN & Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2003;108:2249-57.
138. Rajeev S. Ramchandran, R. Keith Shuler, Sharon Fekrat: Treatment of Retinal Vein Occlusions. *Essentials in Ophthalmology*. 2007; 147-163
139. O'Mahoney P, Wong T, Ray J. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126: 692–699.
140. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49: 4297–4302.
141. Morley MG, Heier JS: Venous obstructive disease of the retina. In *Ophthalmology*. Yanoff M, Duker JS, eds. Mosby: St. Louis, MO. 2004;864-871.
142. 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.

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

144. Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):876–83.

145. 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.

146. Bardak Y, Yıldızoğlu Ü, Çekiç O. İntravitreal triamsinolon asetonidenjeksiyonunun kısa ve uzun dönem yan etkileri. *T Oft Gaz* 2006.

147. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26(3):279–84.

148. Ramezani A, Entezari M, Moradian S, Tabatabaei H, Kadkhodaei S. Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion; a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(12):1601–6.

149. 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.

150: Malclès A, Dot C, Voirin N, Vié AL, Agard É, Bellocq D, Denis P, Kodjikian L. SAFETY OF INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT (OZURDEX): The SAFODEX study.

Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. *Retina*. 2016 Oct 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27768641.

151. Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, Yeo KT, Yeo TK, Allende R, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med*. 1995 Jan;1(2):182-93.

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

153. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006 Mar;26(3):279-84.

154. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):87-93.

155. Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Mar;50(3):1025-32.

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

157. 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 Aug;122(8):1131-6.

158. Gelston CD, Olson JL, Mandava N. Macular oedema in central retinal vein occlusion treated with intravitreal triamcinolone. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Jun;84(3):314-8.

159. Saishin Y, Ito Y, Fujikawa M, Sawada T, Ohji M. Comparison between ranibizumab

and aflibercept for macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2016 Sep 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27660163.

160. Wang JK, Huang TL, Su PY, Chang PY, Tseng YY. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion in Chinese Patients. *Eye Sci*. 2015 Jun;30(2):63-6, 69. PubMed PMID: 26902063.

161. Paulose R, Chhablani J, Dedhia CJ, Stewart MW, Mansour AM. Intravitreal ziv-aflibercept for macular edema following retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2016 Sep 22;10:1853-1858. PubMed PMID: 27703326; PubMed Central PMCID: PMC5038569.

162. Michalska-Malecka K, Gaborek A, Nowak M, Halat T, Pawłowska M, Śpiewak D. *Clin Interv Aging*. 2016 May 23;11:699-705. doi: 10.2147/CIA.S96674.

163. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus EM, Schmitz-Valckenberg S, Pielen A, Puri P, Berk H, Eter N, Wiedemann P, Lang GE, Rehak M, Wolf A, Bertelmann T, Hattenbach LO; COMRADE-C Study Group.. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol*. 2016 Sep;169:258-67. doi:10.1016/j.ajo.2016.04.020. PubMed PMID: 27163237.

164. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, Soo Y, Cheng Y, Haller JA. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*. 2015 Mar;122(3):538-44. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.031. PubMed PMID: 25315663.

165. Wang JK, Su PY, Hsu YR, Chen YJ, Chen FT, Tseng YY. Comparison of the Efficacy of Intravitreal Aflibercept and Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol*. 2016;2016:8421940. doi:10.1155/2016/8421940. PubMed PMID: 27190640; PubMed Central PMCID: PMC4844878.

166. Winterhalter S, Vom Brocke GA, Pilger D, Eckert A, Schlomberg J, Rübsam A, Klamann MK, Gundlach E, Dietrich-Ntoukas T, Joussen AM. Retrospective, controlled observational case study of patients with central retinal vein occlusion and initially low visual acuity treated

with an intravitreal dexamethasone implant. BMC Ophthalmol. 2016 Oct 27;16(1):187.
PubMed PMID: 27784291; PubMed Central PMCID: PMC5081977.

