



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞINDA İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB ENJEKSİYONUNUN ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ ÇAĞRI KILIÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2012



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞINDA İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB ENJEKSİYONUNUN ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ ÇAĞRI KILIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

“Danışman: PROF.DR MURAT KAYA ”

DÜZCE-2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan iyi bir göz hekimi olmam için bana ve asistan arkadaşlarıma her türlü olanağı fedarkarca sağlayan değerli hocalarım başta tez danışmanım ve Ana Bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat Kaya olmak üzere Prof. Dr. Murat Tunç, Yrd. Doç. Dr. Halil İbrahim Önder'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince çalışma stresimi yansıttığım sevgili eşime, tüm hayatım boyunca daima beni destekleyen annem, babam ve kardeşime, ayrıca tıbbın meşakatli yollarında beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan dostum Dr. Mehmet Emin Yanık'a çok teşekkür ederim.

Dr. Ali Çağrı Kılıç

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	ii
Özet	iv
İngilizce Özet	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Retina Embrimiyoloji	2
2.2. Retina Anatomisi	2
2.3. Makula Anatomisi	5
2.4. Kan-Retina Bariyeri	6
2.5. Retina Vaskuler Yapisi	6
2.6. Retina Kan Dolaşımı	9
2.7. Retina Ven Dal Tıkanıklığında Klinik Bulgular ve Teşhis	10
2.8. Tedavi	16
2.8.1. Topikal tedavi	16
2.8.2. Sistemik tedavi	17
3. Gereç ve Yöntem	24
4. Bulgular	27
4.1. Çalışma Grubun Tanımlayıcı Özellikleri	16
4.2. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri	18
4.3. Çalışma Grubunun Tedavilerine İlişkin Özellikleri	21
5. Tartışma	36
6. Kaynaklar	46
7. Ekler	53

ÖZET

RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞINDA İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB ENJEKSİYONUNUN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Retina ven Dal tıkanıklığında Bevacizumab ve Ca Dobesilat etkinliğinin ; görme keskinliği ve makula ödemindeki gerileme üzerindeki etkinliğinin karşılaştırılması.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde Ocak 2009-Mayıs 2012 tarihleri arasında Retina ven Dal tıkanıklığı tanısı konulan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların görme keskinliği makular kalınlık değerleri tedavi öncesi 1. ay 3. ay ve 6. ay değerler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 31 hastanın 31 gözü dahil edildi. Hasta ların yaş ortalaması 62 ± 7 yaş (43-80 yıl). 31 hastanın 20 tanesi kadın 11 tanesi erkekdi. Tedavi sonrasında intravitreal bevacizumab uygulanan grupta görme keskinliği değerleri 1. 3. Ve 6. ayda tedavi öncesi değerlere göre anlamlı iyileşmeler saptandı . makular kalınlık tedavi öncesi 528 ± 128 µm değerlerinden 6. ayda 439 ± 138 µm değerlerine düşmüştür.

Sonuç: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun erken dönemde etkili ve güvenilir olduğu düşünüldü

Anahtar kelimeler: Retina ven dal tıkanıklığı, Bevacizumab, makula ödemi Ca Dobesilat, OCT

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE PATIENTS WITH INTRAVITREAL BEVACIZUMAB EFFICACY OF BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION

PURPOSE

Evaluation of macular thickness and visual acuity after intravitreal bevacizumab injection versus systemic ca dobesilat treatment due to branch retinal vein occlusion (BRVO).

Materials and methods

We reviewed the records of 31 patients with branch retinal vein occlusion who were followed up in Düzce Medical Faculty Ophthalmology Department between January 2009 and May 2012 retrospectively. We compared the examination findings of patients with macular thickness values, visual acuity before and after intravitreal bevacizumab therapy in 6 months.

Signs

This retrospective study included 31 eyes of 31 patients (20 women, 11 men; mean age was 62 ± 7 years (range 43-80 years). The best corrected visual acuity in patients of bevacizumab showed significant improvement at the 1., 3. and 6. month compared with the earlier state ($p < 0,05$). Macular thickness decreased from $528 \pm 128 \mu\text{m}$ at baseline to $439 \pm 138 \mu\text{m}$ at 6. month

Results

Intravitreal therapy using bevacizumab appears to be an effective primary treatment option for macula edema due to BRVO. No serious ophthalmologic or systemic side effects were observed for intravitreal bevacizumab therapy.

Keywords: Branch retinal vein occlusion, Macular edema, Bevacizumab injection
Ca dobesilat, OCT

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

RVDT : Retina ven dal tıkanıklığı
SRVT : Santral retina ven tıkanıklığı
BRVOS : Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu
İVTA : İntravitreal triamsinolon asetonid
İVB : İntravitreal bevacizumab
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YBMD : Yaşa bağlı maküla dejeneresansı
SRVT : Santral retinal ven tıkanıklığı
PDR : Proliferatif diyabetik retinopati
FAZ : Foveal avasküler zon
HT : Hipertansiyon
OCT : Optik koherens tomografi
FFA : Fundus florescein anjiyografi
RPE : Retina pigment epiteli
NO : Nitrik oksit
HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein
PEDF : Pigment epitelinden türeyen faktör
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGF-R : Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü
ETDRS : Diyabetik Retinopati'nin Erken Tedavisi Çalışma Grubu
FK : Fotokoagülasyon

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retina damar hastalığıdır ve ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir.¹ Yüzyılı aşkın süredir bilinen ve nedenleri araştırılmakta olan retina ven tıkanıklığı çok multifaktöriyel bir hastalıktır.

Retina ven dal tıkanması tipik olarak 50 yaş üzeri bireylerde daha sık görülen bir tablo olup hemen daima arteriyo-venöz çaprazlaşma bölgesindeki aterosklerotik damar basısı neticesi oluşmaktadır. Görme kaybı; makula ödemi, makula iskemisi veya vitreus hemorajisine bağlı olabilir. Makula ödemi retinal hipoksi ile, görme keskinliğindeki azalma ise foveadaki hipoksi ile ilişkilidir. Hipoksinin uzun sürmesi halinde geri dönüşümsüz olarak makülada yapısal değişiklikler oluşmakta ve kalıcı görme kaybı meydana gelmektedir Makula ödemiyle ilişkili görme azalması hemen daima kontrast duyarlılıkta azalmanın eşlik ettiği görme kalitesindeki bozulmayla birliktedir.

RVDT’nda genellikle 6-12 ay içinde makula ödemi ve hemorajiler kendiliğinden kaybolabilmektedir. Bu olgularda sıklıkla kollateral damar sistemleri gelişmektedir²⁹

Retinal ven tıkanıklığı göziçi VEGF düzeyinde artışa neden olmaktadır. SRVT olgularında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası makula ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış elde edilmiştir. Başarılı sonuçların elde edilmesi sonrası RVDT’ye bağlı makula ödeminde de güncel tedavi yöntemi olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği araştırılmaya başlanmıştır.

. Bu çalışmamızda Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Göz hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 2009-Mayıs 2012 tarihleri arasında RVDT tanısı konulan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun görme keskinliği ve fovea kalınlığı üzerindeki etkileri incelenmiştir

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi

İntrauterin hayatın ilk ayında optik vezikülün kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül ya da optik çanak oluşur. Retina gözün en iç tabakasıdır ve nöroektodermden gelişir Optik çanağı oluşturan iki yapraktan dıştaki retina pigment epitelini, içteki nörosensoryel retina tabakasını oluşturur.¹

2.2. Retina Anotomisi

İki katmanı vardır, dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, " subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir.

Retina vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferal (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin 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 ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur.² İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi ise retina pigment epitelinden retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır.

Retina, pigmentli pigment epiteliyle saydam bir zar olan sensoriyel retinadan oluşmuştur. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve parsplana pigmentsiz siliyer epitel ile devam eder. Retina komşu pigment epiteli ve altındaki skleranın şeklini alsa bile pigment epiteline sadece iki bölgede, optik disk ve ora serratada sıkı

yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır. Pigment epiteliyle sensoriyel retina arasında anatomik bağ yoktur. Birbirlerine sadece yaslanmışlardır.

Retina dekolmanı, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda sensoriyel retina, retina pigment epitelinden (RPE) ayrılır. Retina oftalmoskopik ve mikroskopik olarak incelenebilir. Oftalmoskopik olarak retina, arka kutup (maküla), ekvator ve ora serrata olarak üç bölgeye ayrılır.³ Mikroskopik olarak retinanın on katı vardır;

Retina Pigment Epiteli (RPE)

Retina pigment epiteli, tek sıralı, dört-altı milyon hücreden oluşmuştur. Bu hücreler koroidin *Bruch* zarına yapışık, küboid yapıda melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Bu hücreler arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte pigment epitelinin dış kan-retina bariyerini oluşturmaya yol açar. Pigment epiteli, fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur.⁴

Fotoreseptör tabakası

Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Koniler ışıktaki renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar.⁵

Dış limitans zarı

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle *Müller* destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir.⁵

Dış nükleer tabaka

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir⁵

Dış pleksiform tabaka

Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Normal retinada kalınlığı 2 mikron olmasına karşılık, fovea çukurluğunun kenarında (clivusta) 50 mikronu bulur. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek *Henle* katını oluştururlar⁵

İç nükleer tabaka

İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile destek hücreleri Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir.

İç pleksiform tabaka

Foveolada bulunmayan iç pleksiform kat ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir⁵

Gangliyon hücreleri katı

Üçüncü nöron olan gangliyon hücreleri katıdır. İç pleksiform kat gibi, foveolada bulunmaz. Gangliyonlar, bipolarlar gibi iki çeşittirler. Merkezdekiler küçüktür ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yapar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar⁵

Sinir lifleri tabakası

Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Maküladan çıkan lifler optik sinire direkt olarak uzanarak papillomaküler demeti oluşturur. Maküla temporalinden çıkan lifler papillomaküler demet etrafından yay şeklinde bir yol izleyerek optik diske ulaşırlar. Nazal retinadan çıkan lifler de optik sinire nispeten düz uzanırlar. Glokomatöz hasara en duyarlı lifler optik diskin üst ve alt temporaline uzanan arkuat lifler iken, en dayanıklı bölge papillomaküler demet bölgesidir⁶. Bu tabakada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikroglia ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.⁶

İç limitans zarı

Retinanın en iç katı olan iç limitans zarı, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürüklüdür.⁵

2.3. Makula Anatomisi

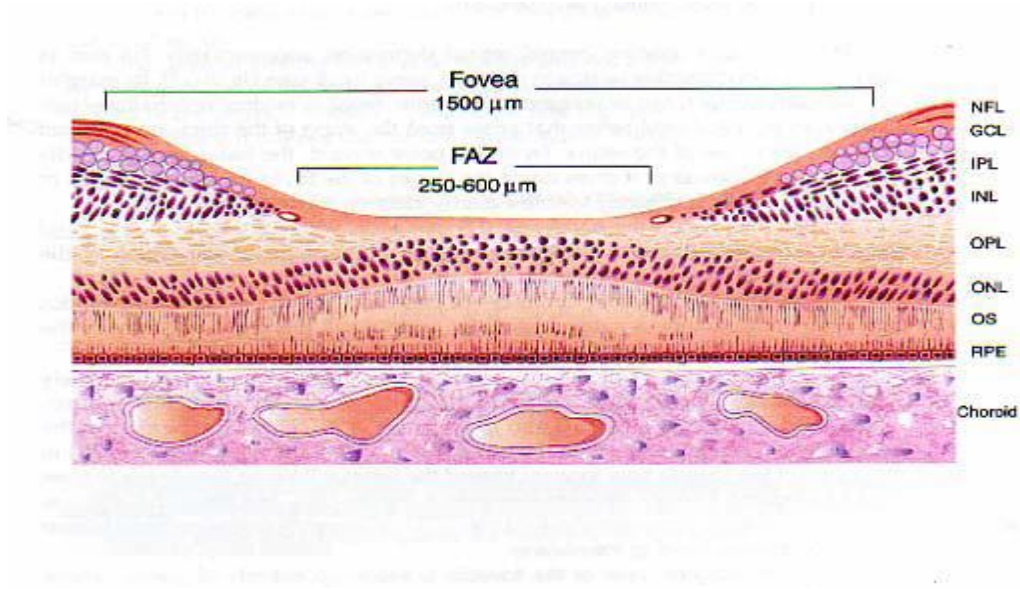
Makula temporal vasküler arklarla sınırlanan yaklaşık 5 mm'lik alan olup merkezi (fovea) optik disk merkezinin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorundadır. Histolojik olarak 2 veya daha fazla ganglion hücre tabakası içerir. Çoğunlukla Henle tabakasında yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görüldüğü için makula lutea ismi de verilmiştir. Bu pigmentlerden en önemlileri ksantin ve lutein olup foveadan uzaklaştıkça oranları değişir. Santral alanda (foveadan 0.25 mm çap içinde) lutein/ksantin 1:2.4, periferde ise (2.2-8.7mm) 2:1 oranındadır. Bu dağılım rod ve kon dağılımıyla uyumludur.

Fovea

Fovea, makula merkezinde 1.5 mm çapında ve iç yüzeyi iç retina katlarının incelmesine bağlı olarak konkav görülen alandır. İkinci ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur (clivus). Fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalınlaşır. Fovea içerisinde ise her iki tabakada kaybolur. Ortalama retina kalınlığı yaklaşık 0.25 mmdir. Fovea kenarı ise yaklaşık 0.55 mm ile retinanın en kalın yeridir.

Foveola

Foveola, foveanın merkezinde olup bazal lamina kalınlığı azalmıştır ve yalnızca uzamış ve farklılaşmış koniler, Müller hücreleri ve diğer glial hücrelerden oluşur (mm² de 38500 koni). Yaklaşık olarak 0.35 mm çapındadır. Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveolar refledir. Burası retinanın en ince olduğu yerdir (0.13 mm). Foveal avasküler zon (FAZ) retinal damarların bulunmadığı yaklaşık 0.5-0.6 mm çaplı alandır.



Şekil 1. Foveanın histolojik yapısı

Parafovea

Parafoveal retina, foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer, ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakası kalınlaşmıştır.

Perifovea

Perifovea, parafoveadan makülanın dış sınırına uzanan 1.5 mm genişliğindeki alandır. Ganglion hücreleri periferik retinadaki gibi tek sıralıdır.

Kan-Retina Bariyeri

1-Dış Kan-Retina Bariyeri: Komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinden (zonula occludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.

2-İç Kan-Retina Bariyeri: Retinadaki kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

2.4. Retina Vasküler Yapısı

Retina, intrauterin 4. aya kadar avaskülerdir. Retina damar sisteminin gelişimi, retinanın oluşmundan sonra 4. ayda hiyaloid arterden başlamaktadır. Bu damar sistemi papilladan başlar ve vitreus içinde tek bir damar halinde 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 retina damarlarını meydana getirirler. intrauterin 6. ve 7. ayda arter, ven ve kapiller derinlemesine iç nükleer tabakada, ekvatora kadar uzanır. 8. ayda ise damarlar ora serrataya kadar uzanır ve bu aşamada pirimitif kapiller ağ gelişir. Postnatal 3. ayda retina damar yapısı erişkin düzeyine erişir. Santral retina arteri retina dolaşımı için esas kaynaktır. Ancak normal gözlerin %25 'inde diskin yanındaki küçük bir alan, hatta makulanın bir kısmı silyoretinal arter tarafından beslenir ⁷. Posterior silyer arter dalları ile santral retina arter dalları arasında çok sayıda küçük anastomoz vardır. ⁸

Retina arterleri birer son arterdir ve arteriovenöz anastomoz içermez ⁹.

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, 2/3 iç kısmı ise santral retinal arterden beslenir. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferine izin verir. Ayrıca soğutucu sistem olarak görev yapar. Retinal dolaşım daha düşük akımlı ancak daha sabit bir sistemdir ve daha fazla oksijen sağlar. Retina kan damarlarının otonom innervasyonu yoktur. CO₂ gibi metabolik ürünlerin birikimi, pH değişiklikleri ve O₂ ihtiyacı retinal dolaşımı belirler. ¹⁰

Arterler

Retinayı besleyen oftalmik arter internal karotid arterin dalıdır. Optik kanalda optik sinirin alt ve dış yanından geçerek optik siniri üstten çaprazlar. Daha sonra optik sinirin iç yanına geçerek dallara ayrılır.

Oftalmik arterin major dalları; santral retina arteri, posterior silyer arterler ve göz kasına giden damarlardır. ¹¹ Medial ve lateral olmak üzere iki posterior silyer arter vardır. Bazen superior posterior silyer arter de bulunabilir. Silyer arterler çok sayıda kısa posterior silyer arter ve 2 uzun posterior silyer artere ayrılır. Posterior koriokapillaris kısa posterior silyer arterlerden, anterior koriokapillaris uzun posterior silyer ve anterior silyer arterlerden beslenir. Koroid sulama alanı her bir posterior silyer arterin suladığı alanlar arası mesafe olarak tanımlanır. Koroid, vorteks venöz sistemi tarafından drene edilir. Santral retina arteri (SRA) globun 8-15 mm

gerisinden optik sinire penetre olur. SRA , optik sinir başında santral retina veni (SRV)'nin nazalindedir ve optik sinire SRV ile aynı düzeyde veya daha önde penetre olur. Glob içine optik sinirin ortasından geçerek girer.

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

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

SRA, lamina kribrosadan geçince retinal dallara ayrılır. Bu dalların uzanımı sinir ağı ile anatomik uyum gösterir ve önce superior ve inferior papiller dallara ayrılır. Bu dallar da daha sonra temporal ve nazal dallara ayrılır. Retinal arterlerde dallanma retina boyunca devam eder. Normal retina damarı nadiren horizontal hattı geçer. Kollaterallerin orta hattı geçmesi venöz oklusif hastalığın bir bulgusudur. Major dal arterleri disk sınırını çaprazlarken yaklaşık 100 mikron çapındadır. Arterler retinanın sinir lifi ve ganglion hücre tabakası içinde seyreder, genellikle birinci ayırımından sonra elastik fibril ve internal limitan membran içermez, bu yüzden de arteriol terimi daha uygundur. Retina arterleri ve arteriolleri iç tabakada kalır, sadece kapillerler derinleşerek iç nükleer tabakaya geçer. Retina venöz drenajı sıklıkla arteriyel dallanmayı takip eder. Arteriovenoz çaprazlaşma noktalarında genellikle arter veni önde çaprazlar. Çaprazlaşma bölgeleri retina ven oklüzyonunun en sık olduğu noktalar olması açısından önemlidir.¹²

Venler

Retina venleri arterlerin sonlandığı kapiller alanda başlar. Arteriol ile venül arasındaki bağlantıyı kapillerler sağlar.⁷ Venüller iç retinada bulunur ve venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür. Genellikle arterler daha yüzeysel seyreder ve venleri üstten çaprazlama eğilimindedir. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde 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 retina venini oluşturur. Santral retina veni de ya superior oftalmik ven yoluyla veya direkt olarak kavernoöz sinüse drene olur.

Kapillerler

Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri de iç kan retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1'dir. Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere, iki ağ şeklindedirler.

a) Yüzeysel kapillerler: Retinanın sinir lifleri katındadırlar.

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

2.6. Retina Kan Dolaşımı

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgesini, koriyokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, iç kısmını da oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Santral retinal arter, lamina cribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı %50 oranında azalır, iç elastik lamel kaybolur ve orta adale katı incelir. Böylece üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık arterioldür.

Retina kapillerleri çoklu arteriyoler bağlantılar içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, sinir lifleri katında yüzeysel ağ, iç nükleer katta intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteryel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeysel ağ

etkilerken, venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve terminal bağlarla birbirine bağlı olup kan retina bariyerini oluştururlar. Bu hücrelerden bazal membranları ile ayrılan ve perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır.

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

2.7. Retina Ven Dal Tıkanıklığında Klinik Bulgular ve Teşhis

Retina ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır.¹³ RVDT, SRVT'ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür.¹⁴

Erkekler ve kadınlar eşit sıklıkta etkilenirler ve hastalık en sık 60-70 yaşlar arasında görülür. Ven tıkanıklıkları hemen her zaman arter ve venin ortak bir adventisya kılıfını paylaştığı arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşur.^{15,16} Ven dal tıkanıklıklarının %98'i temporal kadranda, bunların % 63'ü ise arteriyovenöz çaprazlaşmalarının sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşur. Diğer olgularda alt temporal ven dalları etkilenir. Bütün ven dal tıkanıklıklarının yaklaşık % 17'si makülayı drene eden küçük damarların tıkanıklıkları ile oluşur. Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklıkların klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda (% 1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. Olguların % 5-10'unda diğer gözde ven dal tıkanıklığı gelişir.

13,17

RVDT olan hastalar genellikle ani başlangıçlı görme bulanıklığı ve görme alanı defektinden şikayet ederler. Daha nadir olarak saniyeler-dakikalar süren geçici görme kaybı şikayeti de görülebilir. Bu şikayetlerin haftalar sonra görme kaybına ilerlemesinin, kısmi tıkanıklığı olan venin zamanla tam tıkanması sonucu görüldüğü düşünülmektedir. Genellikle akut RVDT teşhisi klinik muayenede oftalmoskopik olarak tıkanan bir retina ven dal bölgesinde retina hemorajilerinin ve/veya maküla ödeminin görülmesi ile konur Fundus floresein anjiyografi (FFA) ve optikal

koherens tomografi (OCT) anatomik ve iskemik değişikliklerin ve maküla ödeminin daha iyi görüntülenmesini sağlar.

Oftalmoskopi

Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin üzerinde venöz dilatasyon ve kıvrım artışı, retinada venin dağılımına sınırlı alev şekilli ve nokta-benek hemorajiler, retinal eksudalar, ve etkilenen retina bölümünde maküla ödemi RVDT için karakteristiktir. Dağılım nedeniyle, üst köşesi tıkanma noktasında olmak üzere, hemorajiler genellikle üçgen şeklindedir. Alev şekilli hemorajiler sıklıkla görülür.

Kısmi tıkanıklıklarda nispeten daha az hemoraji görülür. Tam tıkanıklıklarda yaygın intraretinal hemorajiler, yumuşak eksudalar ve yaygın kapiller perfüzyon bozukluğu görülür. Bazen minimal hemoraji ve ödem ile birlikte kısmi RVDT, hemoraji ve ödemde artma ve görme keskinliğinde düşme ile tam tıkanıklığa ilerleyebilir. Eğer maküla etkilenmezse retina ven tıkanıklığı asemptomatik olabilir ve rutin fundus muayenesinde tesadüfen bulunur. Maküler ven dal tıkanıklığında ise belirgin oftalmoskopik bulgular görülür ve görme keskinliği düşer. Etkilenen alanın drenajına yardım etmek için kollateral damarlar ve mikrovasküler anomaliler gelişir. Kollateral damarlar genellikle horizontal rafeyi çaprazlar. Yapılan deneysel çalışmalarda kollateral dolaşımın 3-7 günde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kollateraller genellikle tıkanıklığın apeksinde ve makula temporalinde gelişir. Apekteki kollateral bağlantı tıkalı ven kısmını proksimal kısma bağlar.

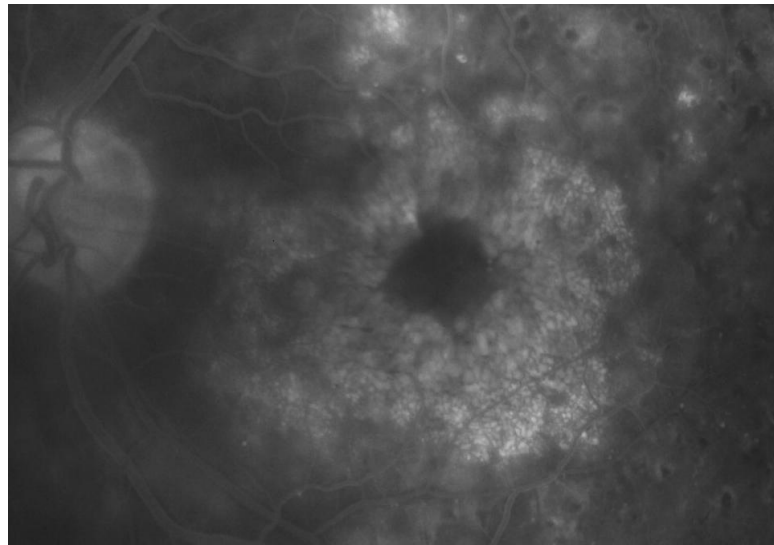
Makula temporalinde venöz dönüşüm karşı temporal ven sistemine olur. Mikroanevrizmalar iyileşme fazı için daha tipiktir. Etkilenen alanı besleyen retina arteri daralabilir ve kılıflanabilir. Mikroanevrizma ve lipid eksudasyonu olabilir, makuladaki sirsine makulopati oluşabilir. Kapiller perfüzyon yokluğu en iyi hemorajiler çekildikten sonra görülür. Epiretinal membran, kronik makula ödemi ve buna bağlı retina pigment epitel değişiklikleri RVDT 'nin geç fazında görülür. Vakaların %20'sinde retina neovaskularizasyonu gelişir. Retina neovaskularizasyon insidansı, retina perfüzyon bozukluğu olan bolgenin büyümesi ile artar. Retinal neovaskularizasyon tipik olarak ilk 6-12 ay içinde gelişir fakat yıllar sonra da

oluşabilir. Vitre içi hemoraji olabilir. Eğer diğer iskemik olaylar eşlik etmiyorsa (örneğin diyabet) , retina ven dal tıkanıklığı olan hastalarda ön segment neovaskülarizasyonu nadiren gelişir

Fundus Floresein Anjiyografi

FFA ile makula ödemi perfüze , non-perfüze ve mikst olarak tanımlanabilir. Nadiren makula ödemi tıkanmanın makula alanını tutmadığı uzak yerleşimli RDVT durumlarında da ortaya çıkabilir ve bu durumda bu uç tanımlamanın hiç birine uymayabilir. Makula ödem tipinin tanısında parafoveal vasküler yapının çok iyi değerlendirilmesi gerekir. Makula bölgesinde kanama varsa değerlendirme zor olabilir ve kanamanın çekilmesini beklemek gerekebilir.

Anjiyografinin geçiş fazında parafoveal retina kapiller ağ tamamen sağlam olarak izleniyorsa ve gec fazda fovea merkezi ve çevresinde boya birikimi oluyorsa bu durumda **perfüze** tip (resim 1) makula ödeminden söz edilir. Santral makulada perifoveal kapillerlerden boya kapağına bağlı tipik papatya şeklini ortaya çıkarır. Boya dış pleksiform tabakadaki (henle tabakası) kist benzeri boşluklar içinde birikim gösterir. Boyanın anatomik fovea içinde birikimine izin verecek süre beklenerek geç floresein anjiyografi fotoğrafları alınır. Floresein anjiyografide disk ve retina damarlarından sızdırma da görülebilir. Erken faz anjiyografide simetrik perifoveal kapillerlerden kaçak sonucu dış pleksiform tabakadaki kistoid boşluklar dolar ve gec fazda klasik “patelloid patern” de (taç yaprağı) hiperfloresans saptanır.



Resim :Perfüze tip ven dal tıkanıklığı ve kistoid makula ödemi

Anjiyografide, parafoveal ve perifoveal retina kapillerleri non-perfüze ve parafoveal damar ağı düzensiz olarak izleniyorsa ve geç fazda boya birikimi de olmuyorsa bu durum da non- perfüze makula ödemi olarak tanımlanır. Anjiyografide parafoveal kapiller dilatasyon ve boya kaçağı ile birlikte kapiller nonperfüzyon sahaları da izleniyorsa miks tip makula ödemi olarak tanımlanır. Miks tip makula ödeminde kistoid fovea ödeminin ne kadarının perfüze ödemden ne kadarının non perfüze ödemden kaynaklandığını ayırmak imkânsızdır. Uzak (lokalize) makula ödemi bazen RDVT'nin doğrudan makulayı tutmadığı tiplerde görülür.

Optical Coherence Tomography (OCT)

OCT başlangıç makula ödeminin miktarının bilinmesi, tedavide girişiminin gerekliliğinin tespiti ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. OCT dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü yeni bir metodudur.^{18,19}Göz dokularının mikronmetre düzeyinde yüksek rezolüsyonlu kesit imajlarını gösterebilen bir görüntüleme sistemidir. Noninvaziv ve nonkontakt bir teknik olan OCT ile nicel ölçümler yapılabilir. Lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan infrarede yakın dalga boyunda ışık (~830 nm) kullanılır. Çalışma prensibi B mod ultrasonografiye benzer BUSG den farkı ise ses yerine diod laser ışığı kullanılmasıdır ve nonkontakt olmasıdır. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür.

Görüntüler sahte bir renk skalası kullanılarak gösterilir; parlak renkler (kırmızı-beyaz) yüksek optik yansıtıcılığı, sarı yeşil orta yansıtıcılığı, koyu renkler (mavi-siyah) göreceli olarak yansıtıcılığı minimal olan ya da olmayan alanları gösterir.

Sağlıklı bir gözde alınan OCT kesitlerinde vitreus-retina aralığı, yansıtıcılığı olmayan vitreus ile retinanın yansıtıcı yüzeyi arasındaki zıtlık ile belirlenir. Sinir lifi tabakası tüm nöral retina tabakaları arasında en yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Fovea bölgesi, tomogramda retinal inceltme olarak görülür ve fotoreseptörlerin arasındaki retina katlarının yana doğru kaydığı saptanır. Yüksek yansıtıcılı kırmızı tabaka tomogramda retinanın arka sınırını belirtmektedir. OCT'de normal makula , retina

pigment epiteli (RPE) ve koryokapillaris kalın kırmızı tabaka ve yaklaşık 70µ olarak seçilir. Bu arka tabaka lamina kribrozada sirkülasyonun sonlanması ile uygun olarak optik disk kenarında sonlanır. RPE ve koryokapillaristen geçtikten sonra sinyalin zayıf olmasından dolayı derin koroid ve skleradan geri döner. Düşük yansıtıcılığı belirten siyah tabaka koryokapillaris tabakasının hemen önünde görülmektedir ve burası retinal fotoreseptörlerin dış segmentlerine uyar. Bu tabakanın önündeki retinanın orta tabakaları orta derecede yansıma gösterir. Retinanın iç kenarı parlak geri saçılım gösteren diğer bir bölgedir ki bu kırmızı tabakalı bölge yerleşim ve anatomik varyasyon olarak retina sinir lifi tabakasına uyar.

Maküla superior ve inferiordan geçen sinir lifi bandından dolayı bu bölgedeki ölçümler nazal ve temporalden daha yüksek ölçülür. En ince ölçülen maküla temporalidir. Normal fovea çukurluğu $147 \pm 17 \mu$ 'dur. Retinanın kan damarları tomogramda RPE ve koryokapillaristen kaynaklanan yansımaların gölgelenmesi ve damarların artmış geri saçılımları ile belirlenir. OCT maküla kalınlığının değerlendirilmesinde nicel, nesnel ve duyarlı bir yöntemdir ve parametresi görme keskinliği ile yüksek oranda ilişkilidir. Maküla ödeminde düşük yansıtıcılığa sahip intraretinal sıvı, foveal bölgede kubbe şeklinde elevasyon yapan yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid boşluklar görülebilir. OCT'de RVDT'nin akut fazında kistik değişikliklerin olduğu maküla ödemi görülür. Fovea santralinden geçen vertikal OCT kesitinde ödemli ve normal retina arasında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi ven dal tıkanıklığı için patognomoniktir.^{20,21} OCT vitreoretinal ilişki, vitreoretinal adezyonları göstermede, ayrıca maküler hole, vitreomaküler traksiyon sendromu (VMT), epiretinal membran (ERM), maküla ödemi, santral seröz korioretinopati (SSK) ve yaşa bağlı maküla dejeneresansı(YBMD)' nın tanı ve takibinde kullanılır. seröz korioretinopati (SSK) ve yaşa bağlı maküla dejeneresansı(YBMD)' nın tanı ve takibinde kullanılır

Retina Ven Dal Tıkanıklığı Patogenezi

Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde kalınlaşmış arterin ven üzerine bası yapması ve tromboz oluşumu ile ven tıkanıklığının oluştuğu öne sürülmektedir. Retinada ve lamina kribrozanın arkasında arterler ve venler ortak adventisya kılıfı paylaşırlar. Ven dal tıkanıklığı olgularının % 53-99'unda bu bölgelerde venler yön değiştirerek

arterlerin altından geçerler ve bunun sonucunda ven lümeninde fokal daralma oluşur. Ven lümenin % 33'üne kadar daralma meydana gelebilir. Bazı çalışmalarda aksiyel uzunluğu az olan gözlerde vitreusun arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerine bası yapması sonucu ven dal tıkanıklığı riskinin arttığı gösterilmiştir.²² Adventisyel kılıfın kontraksiyonu ve sertleşen arterin retina venine bası yapması kan akımında türbülansa ve endotel hasarına yol açıp tromboz oluşturmaları sonucu damar tıkanıklığı gelişir. Histopatolojik çalışmalarda arteriyovenöz çaprazlaşma ve tıkanıklık bölgesinde tromboz ve arter duvarında sklerotik değişiklikler gözlenir.

Sınıflandırma

RVDT başlangıç süresine göre akut ve kronik RVDT olmak üzere iki gruba ayrılır. Altıncı aydan daha az süren ve semptom veren RVDT “akut RVDT” olarak isimlendirilir. Oftalmoskopik muayenede, akut dönemde tıkalı ven alanında dilate ve kıvrımlı venler, hemorajiler, eksudalar, makulayı da etkileyebilen retinal ödem saptanır. Ayrıca yumuşak eksuda ve tıkanma bölgesine uyan bölgesel optik disk kabarıklığı da görülebilir.²³

Altı ayın üzerinde devam eden RVDT ‘ye “kronik RVDT “ adı verilir ve bu süreç içinde retinal kanamaların önemli bölümü çekildiği için tanı koymak güç olabilir. Oftalmoskopik muayenede mikroanevrizmalar, kollateraller, boş veya kılıflanmış 7 damarlar, neovaskularizasyon, kronik makula ödemi veya pigment epitel değişiklikleri gözlenebilir.²³

Bazı yazarlar ven dal tıkanıklıklarını tıkanıklığın yerine göre periferik, makuler ve major dal tıkanıklıkları şeklinde sınıflandırmışlardır. Görsel prognozu en iyi olan tip periferik, özellikle de nazal kadrantları tutan RVDT ‘dur. Ayrıca major tipe göre makuler tipte görsel prognoz daha iyi olduğu belirtilmiştir.^{24,25} Özellikle fovea etkilendiğinde görme keskinliği belirgin olarak düşer. Makuladaki hemoraji, ödem veya iskemi sonucu görme keskinliği çoğu kez etkilenmiştir. Eğer venöz tıkanma noktası, makula alanının beslediği seviyenin otesinde veya tıkanma nazal taraf venlerinde ise o zaman makula korunabilir ve başka bir komplikasyon gelişmediği sürece görme keskinliği etkilenmeyebilir.^{24,25} Bu yüzden nazal retinaya

ait RVDT klinikte oldukça az rastlanır ve çoğu kez rutin muayenede tesadüfen fark edilebilir. Tıkanma yeri optik diske ne kadar yakın ise etkilenen bölge o kadar geniş ve meydana gelen komplikasyonlar o kadar ciddi olur

Retina Ven Dal Tıkanıklığının Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda retina ven dal tıkanıklığının gelişmesinde sistemik hipertansiyonun tek ve en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir.³³ Diyabet, hiperlipidemi, glokom, sigara kullanımı, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve artmış vücut kitle indeksi ($>24 \text{ kg/m}^2$) diğer risk faktörleridir. Glokom santral retinal ven tıkanıklığının gelişmesinde ven dal tıkanıklığına göre daha fazla risk oluşturmaktadır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinin yüksek olması retina ven dal tıkanıklığı riskini azaltan faktördür. Periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, tiroid ve gastrointestinal hastalıklar ven dal tıkanıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Ven dal tıkanıklığı geçiren olgularda 10 yıl sonra koroner kalp hastalığı gelişme riskinin arttığı bulunmuştur. Ven dal tıkanıklığı geçiren gözlerde hipermetropi sık görülmüş olsa da kısa aksiyel uzunluk ve ven dal tıkanıklığı arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır. Antifosfolipid antikorlar, artmış plasma homosistein seviyeleri ve düşük serum folat değerlerinin ven dal tıkanıklığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Koagulasyon hastalıklarından faktör XII eksikliği, faktör VII ve aktive olmuş protein C resistans/faktör V Leiden yüksekliği ven dal tıkanıklığı ile ilişkilendirilmiştir

Retina Ven Dal Tıkanıklığı Tedavisi

RVDT'da en önemli 2 komplikasyon yani makula ödemi ve neovaskularizasyona yönelik tedaviler çok uzun süredir uygulana gelmiş ve bu konuda kalıplaşmış tedavi protokolleri oluşmuştur. Vitre içi hemoraji, retina dekolmanı, epiretinal membran, subretinal skar ve makula deliği gibi komplikasyonların tedavisi ise daha çok cerrahidir. Kullanılan tedavi yöntemleri ise

- I. Lazer Fotokoagulasyonu
- II. Hemodilüzyon
- III. Antikoagulasyon

IV. Göziçi steroid uygulaması

- a. Triamsinolon asetonid
- b. Uzun salınımlı intravitreal steroid

V. Anti-VEGF Tedavisi

VI. Lazer ile koryoretinal venöz anastomoz oluşturulması

VII. Cerrahi Tedavi

- a. Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi
- b. Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

Grid Lazer Tedavi

Diffüz floresein kaçağının görüldüğü kalınlaşmış retinaya uygulanan grid (=ızgara) fotokoagülasyonudur. Diffüz DMÖ iç kan-retina bariyerinin yaygın bozulmasına bağlı olduğundan fotokoagülasyon fokal sızıntılara yöneltilemez. Bu nedenle grid lazer tedavisi geliştirilmiştir.

Grid lazer tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Grid lazer tedavisi retinanın incelmeye sebep olur, retina damarları bu incelme ile koroid damarlarına yaklaşır ve ödemin koroid damarları tarafından absorbe edilmesi kolaylaşır. Otoregülasyonu uyararak retina damarlarının daralmasına sebep olarak kan akımının ve dolayısı ile ödemin azalmasına yol açabileceği düşünülmüştür. Ayrıca diffüz DMÖ’nde anormal retina damarlarından sızıntı olduğuna göre grid lazer tedavisi ile anormal retinal damarların alanının azaltılması ile sızıntının da azalacağı öngörülmektedir.

Fovea merkezinden ve disk temporalinden 500 µm daha uzakta yerleşmiş diffüz retinal kalınlaşma alanlarına uygulanabilir. Yanıklar çok hafif yoğunlukta olmalı, yanıklar arasında bir yanık çapı ara verilmelidir. Uygulanması gereken parametreler: Spot çapı=100-200 µm, süre=0.05-0.1 sn, güç=retinada hafif solukluk oluşturacak şekilde olmalıdır. Maküla ödeminin grid lazer ile tedavisi sonrası; %70 stabil görme, %15 düzelme, %15 kötüleşme görülebilir. Ödemin çekilmesi dört ayı bulabilir. Fotokoagülasyon sonrası görme keskinliğinin az olmasının sebepleri, merkezi tutan diffüz maküler ödem, diffüz floresein kaçakları, maküla iskemisi (geniş 2 3 perifoveal kapiller nonperfüze alanlar), foveada sert eksüda depositleri,

belirgin kistoid maküler ödemdir. Grid lazer fotokoagülasyon komplikasyonları ise retinal skar gelişimi, metamorfopsi, parasantral skotom, foveal yanıklar, maküla ödeminde artış ve koroid neovaskülarizasyonlardır.

Hemodilüsyon

Ven dal tıkanıklığında hematokrit değerlerinin ve kan viskozitesinin artmış olduğu görüldükten sonra tedavide hemodilüsyonun etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Chen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada randomize hasta grubuna 6 haftada bir plazma ekspander olan hydroxyethylstarch verilmiş ve 1 yıllık takip sonunda kontrol grubuna göre daha iyi görme keskinliği seviyeleri elde edilmiştir.³⁵

Antikoagülasyon

Sistemik antikoagülanların yararı ven dal tıkanıklığının önlenmesinde ve tedavisinde gösterilmemiştir. Bir flavonoid olan Troxerutin ile ilgili yapılan bir çalışmada kapiller geçirgenliği ve maküla ödemi azalttığı, görmeyi ve retinal dolaşımı arttırdığı gösterilmiştir.³⁴ Ancak bu çalışmalarda sistemik antikoagülasyonun ven dal tıkanıklığı tedavisinde etkinliği henüz bilinmemektedir. Sistemik antikoagülan kullanımı ile sistemik yan etkilerin görüldüğü ve akut dönemde intraretinal kanamanın artabileceği düşünüldüğü için bu tedavi önerilmemektedir

Göziçi steroid uygulaması

Triamsinolon asetonid anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir.⁴⁰ Diyabet ve SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon tedavisinin uygulandığı çalışmalar ven dal tıkanıklığında da aynı tedavinin uygulanmasına öncülük etmiştir. Park ve ark.⁴¹ SRVT'ye bağlı kistoid maküla ödemi tedavisinde göz içi triamsinolon asetonid ile tüm olgularda görme keskinliğinde artış ve maküla kalınlığında azalma bildirmişlerdir.

Intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göziçi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı, katarakt ve vitreus hemorajisi komplikasyonları görülmüştür.⁴²

Anti-VEGF Tedavisi

Enflamatuvar hastalıklarda, çeşitli kanserlerde ve göz hastalıklarında (proliferatif diabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retina ven tıkanıklıkları) anjiyogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. VEGF anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogeneizde anahtar bir rol oynamaktadır. VEGF geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmaktadır. VEGF'nin çeşitli alt grubu tanımlanmıştır. VEGF A,B,C,D,E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 ve gibi izoformları bulunmaktadır. Esas patolojik formu VEGF165'dir

VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGFR2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır.⁶⁷ VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar.⁴³ NO ise anjiyogenezin VEGF bağımlı bir mediyatörüdür. VEGF'nin NO sentez enzimi üzerindeki uyarıcı etkisi sonucu oluşan NO endotel hücre migrasyonunda rol alır. Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan hipoksi ile indüklenebilir. VEGF'ye maruz kalan damarlarda, endotel hücreleri arasında fenestrasyon, vesiküler organeller ve transsellüler gap oluşumuna olanak sağlayarak vasküler geçirgenliği artırır.⁴⁴ Deneysel çalışmalarda hipoksiye bağlı retinal iskeminin VEGF sentezini arttırdığı bulunmuştur.⁴⁵ İlk olarak 1994 yılında proliferatif diabetik retinopatili insan gözlerinde aköz ve vitreus VEGF seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır.⁴⁶ VEGF kan retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini arttırarak retina ödemine, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyon oluşumuna yol açmaktadır.⁴⁷ VEGF, endotel hücre mitozunu ve damar geçirgenliğini artırır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEGF sentezler. Hipoksi varlığında VEGF'nin m-RNA sentezi 30 katına çıkar. Hipoksiye bağlı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEGF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neovaskülarizasyona neden olur. Bu bilgiye dayanılarak YBMD,

SRVT, RVDT, PDR, diyabetik maküla ödemi, psödofovik kistoid maküla ödemi gibi kan-retina bariyerinin yıkıldığı, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göz içi neovaskülarizasyonun görüldüğü göz hastalıkları için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi olmuştur. VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenebilmiştir.⁴⁸ Bu mekanizmaların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikolar, VEGF reseptör blokerleridir.^{49,50}

Bevacizumab

Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotelial hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiojenik ajandır.

Son yıllarda bevacizumab ilk olarak YBMD'li olgularda KNV'yi geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^{50,51} Sistemik bevacizumab uygulanan YBMD'li olgularda 12 haftalık takip süresince görmede artış ve maküla kalınlığında azalma saptanmıştır.⁵² Bevacizumab'ın molekül ağırlığı 150 kDa olduğundan iç limitan membrandan retina, retina altı boşluğa ve retina pigment epiteline geçmesinde sorun olacağı düşünülmüştür. Fakat yaş tip YBMD'li bir olgunun intravitreal bevacizumab kullanımına cevap vermesinden sonra intravitreal kullanımı artmıştır. İntravitreal bevacizumab'ın retinal toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada tavşan gözlerine 2.5mg/0.1 mL bevacizumab uygulanmıştır.⁵³

Santral retinal ven tıkanıklıklarında iskeminin VEGF salgısını arttırdığı düşünülmektedir. Buna yönelik yapılan çalışmalarda intravitreal bevacizumab ile tedavi edilen santral retinal ven tıkanıklığı olgularında anatomik ve fonksiyonel

iyileşme, maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gösterilmiştir (29-34).

Retina ven dal tıkanıklığında görme kaybına neden olan maküla ödeminde vasküler geçirgenliği artıran VEGF'in neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ven dal tıkanıklığında yeni bir tedavi stratejisi olarak intravitreal bevacizumab araştırılmaya başlanmıştır. İntravitreal bevacizumab ile tedavi edilen ven dal tıkanıklığı olgularında maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gözlenmiştir.^{54,55}

Literatürde bevacizumab ile ilişkili sistemik yan etkiler olarak gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, diare, halsizlik, lökosit sayısında azalma şeklinde sıralanmaktadır.⁵⁶ İntravenöz kullanımda bu yan etkilerden söz edilmesine rağmen, vitreus içine 1.0 mg bevacizumab enjekte edildiğinde sistemik bevacizumab düzeylerinin herhangi bir ciddi istenmeyen olaya yol açmaya yetecek kadar olması olası görünmemektedir. Oküler yan etkileri konusunda yeterli bir çalışma yoktur. Üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, maküler iskeminin artması sözü edilen yan etkilerden birkaçıdır. Retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler problemler ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işlemi ile ilgili bulunmuştur.

Lazer ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Lazer ile koroid ve retinal dolaşımın arasında bağlantı sağlanması ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.⁵⁷ Bu işlem başarılı bulunmamış ve vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, neovaskülarizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glom gibi komplikasyonların görülebileceği bildirilmiştir.

Cerrahi Tedavi

Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

Ven dal tıkanıklığında maküla ödemi görülme sıklığının posterior hiyaloid dekolmanı ile azaldığı gözlenmiştir.⁵⁸ Saika ve ark. posterior hiyaloid ayrıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava enjeksiyonu uygulaması yapılan ven dal tıkanıklığı olan 19

olgunun %53'ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve maküla ödeminin azaldığını bildirmişlerdir.⁵⁹ Posterior vitreus dekolmanının maküla ödeminin azaltmasındaki olası mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin alınması, retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması, ve kollateral damarların olgunlaşması olarak açıklanmıştır.⁶⁰

Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

Ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşması etyolojisine dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart 3 portlu pars plana vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulması sonrası adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması uygulanmaktadır. Bu teknik ile ilgili çalışmalarda görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, maküla ödeminde azalma gibi sonuçlar bulunmaktadır.^{61,62}

Kalsiyum Dobesilat (Doxium):

Kalsiyum dobesilat (2,5-dihydroxybenzene sulfonate) ; oral veya intravenöz kullanılabilen ajiyoprotektif bir ajandır. Klinik pratikte kronik venöz yetmezlik, diyabetik retinopati ve mikroanjiopatilerin tedavisinde kullanılan sentetik bir ilaçtır. Ayrıca yapılan çalışmalarda antioksidan, endotel fonksiyonlarının regülasyonu ve antiagregan etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Endotel üzerindeki etkisini endotelial NO sentezini arttırarak gösterir. Antioksidan etkisi ile kapiller permeabilityi azaltır, lenfatik drenajı artırır ve ayrıca kan viskozitesini azaltır. Oral yolla alınının takiben 6 saatte plazma pik seviyesine ulaşır. Kalsiyum dobesilatın yarılanma ömrü 5 saattir. Metabolize olmadan idrar yolu ile atılır.⁶³

Kalsiyum dobesilat, kapiller endotel hücrelerini soyulmaya ve vazoaaktif maddelere karşı korur. Ayrıca kapiller bazal membranın temel maddesi olan mukopolisakkarit 'in yıkılımından sorumlu olan hyaluronidazı inhibe eder.⁶⁴ Hücreler arası sahada anormal protein birikimi ve ödem oluşumuna engel olur. Kalsiyum dobesilat, albuminin transkapiller aşırı kaçışını azaltarak kapiller permeabilityi azaltır ya da normalleştirir.

Kan ve plasmanın viskozitesinde azalma, eritrosit esnekliğinde artma, kırmızı hücrelerin agregasyon eğiliminde azalma, trombosit aşırı agregasyonunun

baskılanması, normal damar duvar geçirgenliğinin yeniden yapılanması gibi faktörlerin birlikteliği ile bozulmuş kapiller dolaşımın iyileşmesi başarılabilir.

Etkileri gözönüne alındığında kalsiyum dobesilat, kapiller dolaşımın iyileştirilmesini sağlamada ideal bir ajan gibi görünmektedir Bununla birlikte dobesilate tedavisi klinik etkinliğin aşikar olarak görülebilmesi için haftalarca uygulanması gereken bir tedavidir. Oysa in vitro deneylerde kısa süreli olarak uygulanan ilacın etkisinin görülebilmesi için normalden çok daha yüksek konsantrasyonlarda uygulanması gerekmektedir.⁶⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde Ocak 2009-Mayıs 2012 tarihleri arasında klinik olarak retina ven dal tıkanıklığı tanısı konulan 31 hasta uygulanan tedavi yöntemine göre Ca dobesilat 15 hasta ve bevacizumab grubu 16 hasta olarak ikiye ayrıldı. Çalışmaya alınan hastaların OCT görüntülemeleri ve hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların tamamının yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Demografik özellikler, sistemik hastalık (DM, HT) İlave göz hastalığı bulunup bulunmaması kaydedildi.

Başlıca çalışmaya dahil edilme kriterleri, RVDT' na bağlı makula ödemi varlığı, görme keskinliğinde azalma; muayene, FFA ve OCT takibi için yeterli pupil dilatasyonu, ortam saydamlığı ve kooperasyon gösteren hastalar olarak belirlendi. Gözlerin çalışmaya alınmama ölçütleri: (1) aktif neovaskülarizasyonun olması; (2) katarakt ve primer açık açılı glokom dışında görmede azalma yapabilecek göz hastalığının olması; (3) kontrolsüz hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık öyküsünün olmasıdır.

Görme keskinliği ölçümünde Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve yarıklı ışık biomikroskopisi ile muayeneleri yapılarak ön segment bulguları değerlendirilmişti. Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçülmüştü. Pupiller dilatasyonun ardından 90 D lens ile detaylı fundus muayeneleri yapılmıştı. %10'luk sodyum floresein ile FFA çekilerek foveal iskemi değerlendirilip Topcon oct ile santral makula kalınlıkları belirlenmişti.

İntravitreal enjeksiyon yapılacak hastalara rutin olarak şu prosedür uygulandı: Hastalara retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalar intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alındı. Kliniğimizde İntravitreal enjeksiyonlar intravitreal enjeksiyon için özel olarak tashih edilmiş odada , steril koşullar altında uygulandı . Topikal anestezi sonrası göz %5'lik povidone

iodine ile yıkanıp. Pars planadan 27 numara iğne ile 2.5mg/0.1ml bevacizumab vitreus içine verildi. Enjeksiyonlardan sonra 5 gün, Oral ciprofloksacin (cipro 500 mg tb) ve Moksifloksasin (Vigamox) göz damlası günde 4 kez koruyucu amaçla kullanıldı.

Çalışmaya aldığımız bütün hastaların enjeksiyon öncesindeki sistemik ve oftalmolojik hikayeleri alınmış , enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası, 1. 3. ve 6. aylarda oftalmolojik muayeneleri yapılmıştı. Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve pupiller dilatasyonun ardından 90 D lens ile detaylı fundus muayeneleri yapılmıştı. Klinik olarak uygun görülen bazı hastaların hastaların %10'luk sodyum floresein ile FFA çekilerek foveal iskemi değerlendirilmişti ,yine çalışmaya alınan tüm hastaların TOPCON 3D OCT ile santral maküla kalınlıkları belirlenmişti.

Çalışmamızda ca dobesilat (doxium tb) alan hastalar retrospektif olarak incelendiğinde hastaların oral olarak 500 mg ca dobesilat ve asetolazamid (Diazomid tb) 250 mg oral olarak 12 sat araile günde iki kez tedavi süresince kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların , 1. 3. ve 6. aylarda snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve TOPCON 3D OCT ile santral maküla kalınlıkları belirlenmişti.

Değerlendirme Parametreleri

Hasta dosyaları üzerinden çalışmaya dâhil edilen hastaların uygulanan tedavi yöntemine göre iki guruba ayırdı; uygulama öncesi, uygulama sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. aydaki görme keskinliği ve foveal kalınlık kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda retina ven dal tıkanıklığı geçirmiş hastaların veri kayıtları tamamlandıktan sonra İstatistiksel analiz için SPSS (*Statistical Package for Social Science*) for Windows yazılımının 15.0 versiyonu kullanıldı. İstatistiksel analizlerde Tedavi öncesinde gruplar arasında görme keskinliği parametresi açısından farkın

incelenmesi için *Mann-Whitney U* testi, tedavi öncesinde gruplar arasında merkezi makülakalınlığı ve GİB parametreleri açısından farkın incelenmesi için *Independent Samples T* test kullanıldı. Görme keskinliği parametresinin tekrarlanan ölçümlerinin grup içi değerlendirilmesi için *Wilcoxon testi*, merkezi maküla kalınlığı parametrelerinin tekrarlanan ölçümlerinin grup içi değerlendirilmesi için *Paired Samples t test* kullanıldı. Enjeksiyon sonrasında öncesine göre elde edilen farkların gruplar arası değerlendirilmesinde görme keskinliği için *Mann-Whitney U* testi, merkezi maküla kalınlığı için *Independent Samples T* test kullanıldı. Gruplar arasında gözlemlenen komplikasyonların karşılaştırılması için *Ki-Kare* testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo-1’de özetlenmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0,05$) Ortalama yaşı 62 ± 7 yıl (43-80 yıl) olan 31 olgunun 10’u (%32,2) erkek, 21’i (%67,7) kadındı. Bevacizumab gurubunun 11 (68,8%) kadın, 6 (31,3%) erkek, ca dobesilat gurubunun 10’u (66,7%) kadın 5’ erkek olarak saplandı. Bevacizumab gurubunun yaş ortalaması $60,9 \pm 7$ ca dobesilat gurubunun yaş oralaması $65,6 \pm 7$ dır.

Ondokuz olguda sağ (61,3%), 12 olguda sol göz (38,7%) tutulumu mevcuttu. 23 olguda üst temporal ven dal tutulumu (74,2%) ,9 olguda alt temporal ven dal tutulumu (25,8%) (**Tablo-3**) gözlendi Bevacizumab gurubunda 12 (75,0%) hastada süperior kadranda 4 (25%) hastada inferior kadranda ven dal tıkanıklığı mevcuttur. Ca dobesilat gurubunda 11 (73,3%) hastada superior kadranda 4 (26%) hastada inferior kadranda tıkanıklığı mevcuttu.

Sistemik hastalık yönünden avastin gurubunda Diabet olan hasta 5 (31,3%) , ca dobesilat gurubunda 4 ‘dü (26,7%). Çalışmaya alınan hastaların 9 (29%)’da dm mevcuttu. Bevacizumab gurubunda 14 hasta (87,5%), ca dobesilat gurubunda 13 (86,7%) hipertansiyon mevcuttu çalışmaya alınan hastaların 27 (87,1%) de hipertansiyon mevcuttu.

Tablo-1. Değerlendirmeye alınan hastaların demografik verileri

		Bevacizumab Grubu	Ca Dobesilat Gurubu
Yaş (yıl)		61	65
Cinsiyet	Kadin	10	8
	Erkek	6	7
S. Hastalık	HT	14	13
	DM	5	4
Etkilenen Göz	Sağ	9	10
	Sol	7	5
Kadran	Süp. Temporal	12	11
	İnf. Temporal	4	4

Çalışmamızdaki başlangıç ortalama görme keskinli $0,3 \pm 0,2$ dir. Bevacizumab gurubunun ortalama görme keskinliği 0,2 ca dobesilat gurubunun 0,4 düzeyindedir Çalışmaya alınan hastaların ortalama fove kalınlığı $445,2 \pm 153,4$ Bevacizumab gurubunun ortalama fovea kalınlığı $528,5 \pm 128,9$ Ca dobesilat gurubunun $356,5 \pm 127,7$ di

Tablo-2. Tedavi öncesinde Bevacizumab ve Ca Dobesilat tedavi gruplarının değerlendirme parametreleri açısından karşılaştırılması

	Bevacizumab Grubu	Ca Dobesilat Gurubu
Fovea Kalınlığı	528	356
Görme Keskinliği	0.3	0.4

Grup İçi Analiz

Her iki grupta grup içi analizle enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrasında, 1. ay, 3. ay ve 6. ay değerleri incelendiğinde şu bulgular elde edildi Bevacizumab grubunda enjeksiyon sonrası, enjeksiyon sonrası 1. Ay 3. Ay ve 6. Ayda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptandı (Tablo-3)($p<0,05$).

Tablo-3.Bevacizumab grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında ortalama görme keskinliği değerleri

	Enj. Öncesi	Birinci Ay	Üçüncü Ay	Altıncı Ay
Görme Düzeyi	0.2	0.6	0.5	0.4
Min. ve Max.	0.06-0.8	0.3-1.0	0.1-1.0	0.1-0.9
Std. Deviasyon	0,2	0,3	0,3	0,3

Ca dobesilat grubunda ise görme keskinliği açısından tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı(Tablo-4)($p>0,0$

Tablo-4.Ca Dobesilat grubunda tedavi öncesi ve sonrasında ortalama görme keskinliği değerleri

	Ted. Öncesi	Birinci Ay	Üçüncü Ay	Altıncı Ay
Görme Düzeyi	0.4	0.4	0.4	0.4
Min. ve Max.	0.06-0.8	0.3-1.0	0.1-0.4	0.1-0.4
Std. Deviasyon	0,2	0,3	0,3	0,3

Bevacizumab grubunda merkezi maküla kalınlığı değerlerinin grup içi analizi yapıldığında enjeksiyon sonrası, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda enjeksiyon öncesine göre merkezi maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptandı .özellikle birinci ayda gözlenen düşüşler istatistiksel olarak belirgin olarak anlamlıydı.(Tablo-5)($p<0,05$).

Tablo-5.Bevacizumab grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında ortalama foveal kalınlık değerleri

	Enj. Öncesi	Birinci Ay	Üçüncü Ay	Altıncı Ay
Fovea Kalınlığı	528	351	434	439
Min. ve Max.				
Std. Deviasyon	128	146	141	138

Ca dobessilat grubunda ise foveal kalınlık yönünden tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı(Tablo- 4)($p>0,05$)

Tablo-6.Ca Dobesilat grubunda tedavi öncesi ve sonrasında ortalama görme keskinliği değerleri

	Ted. Öncesi	Birinci Ay	Üçüncü Ay	Altıncı Ay
Foveal Kalınlık	356	365	352	341
Min. ve Max.	0.06-0.8	0.3-1.0	0.1-0.4	0.1-0.4
Std. Deviasyon	128	146	141	138

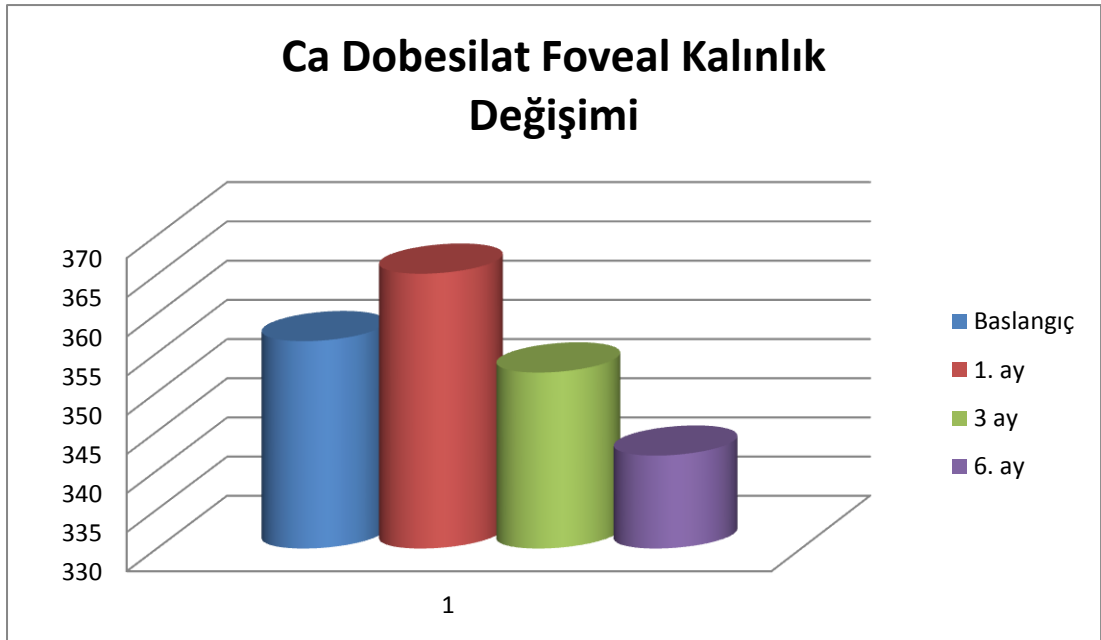
Gruplar arası Analiz

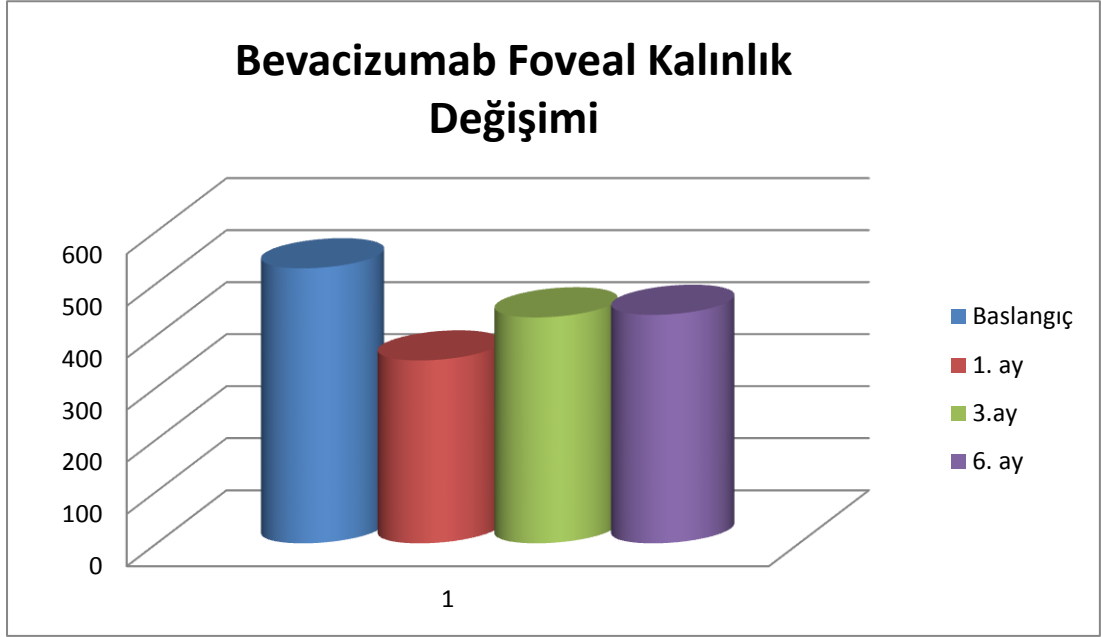
Gruplar arası analiz için her iki grupta 1. ayda, 3. ayda ve 6. ayda elde edilen farklar hesaplandı ve değerlendirme bu farklar üzerinden yapıldı. Görme keskinliğinde elde edilen farklar iki grup arasında karşılaştırıldığında; 1. ayda, 3. ayda ve 6. ayda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo-9)($p>0,05$).





Grafik 1-2 Tedavi görme keskinliği değişim grafiği





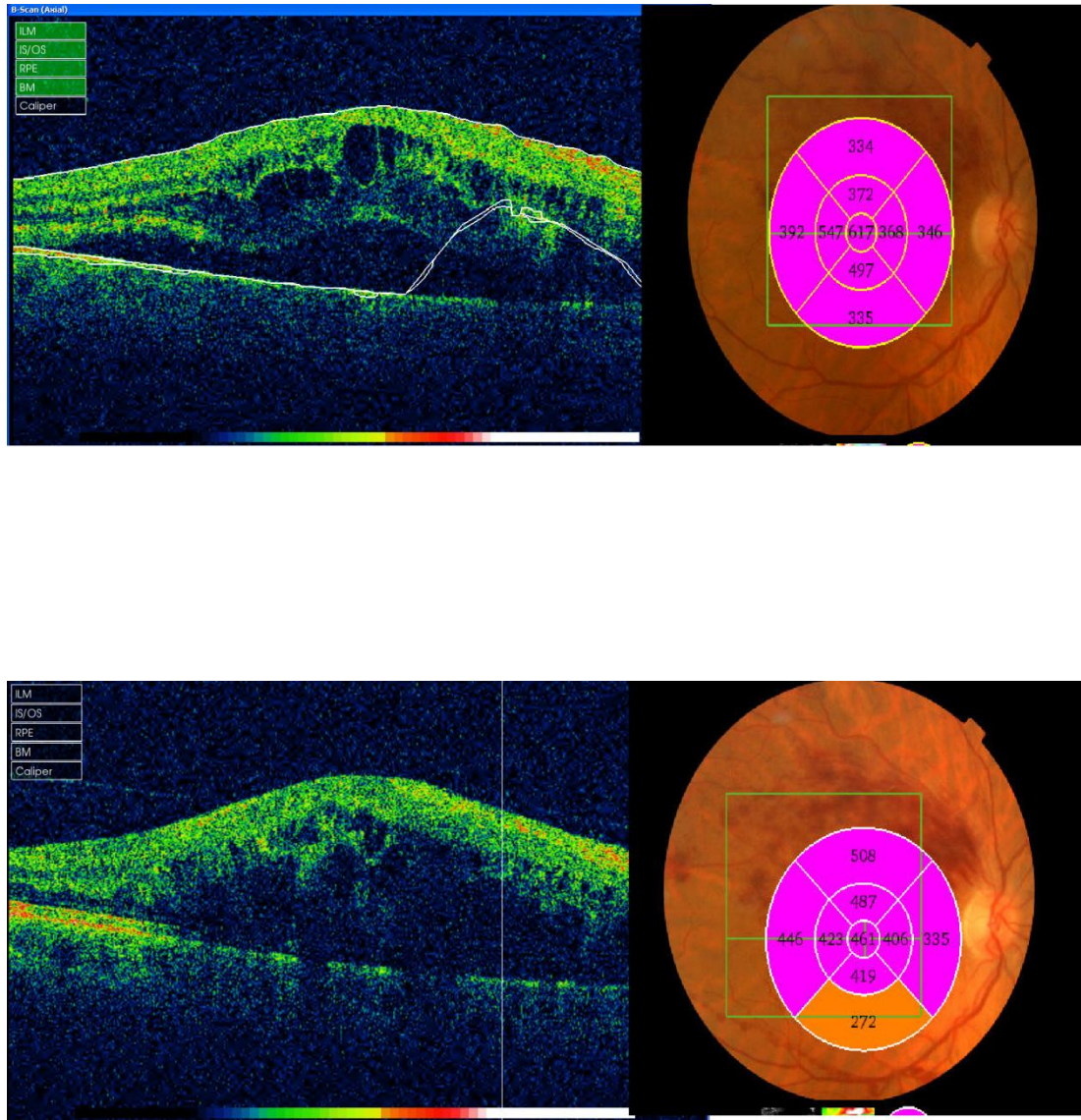
Grafik 3-4 Tedavi Foveal kalınlık değişim grafiğ

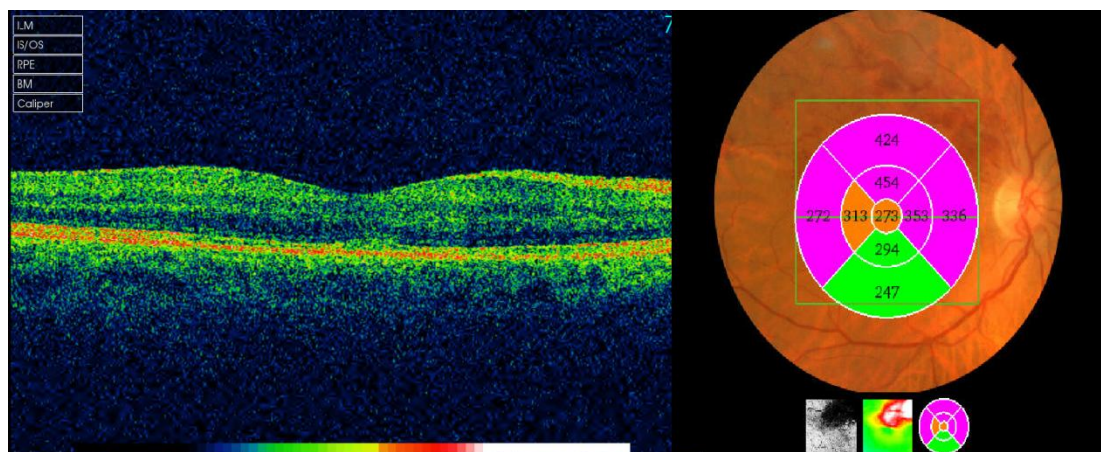
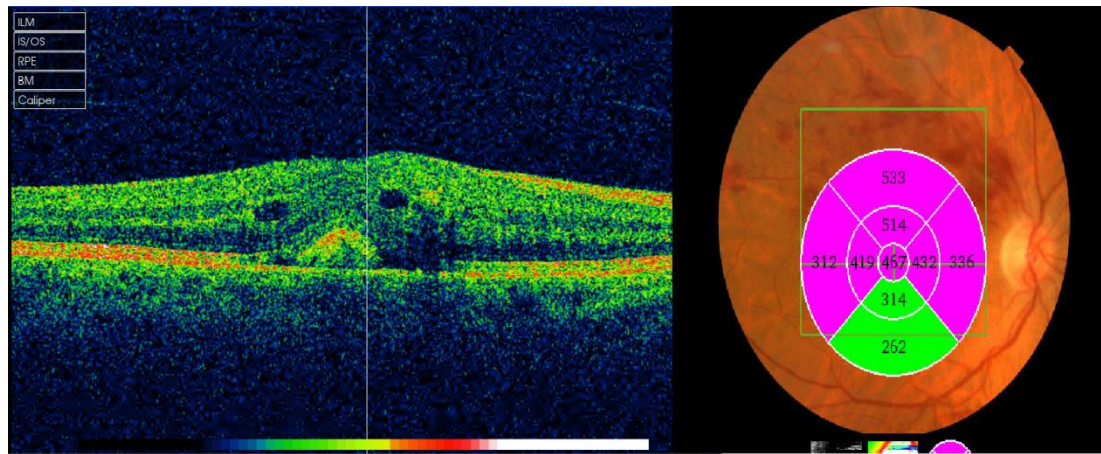
İntravitreal bevacizumab uygulanan gurubun uygulama öncesi ve uygulama sonrası yapılan görme keskinlik değerlerinin tekrarlı ölçüm ANOVA yontemi ile karsılaştırmasında ; uygulama sonrası 1. 3.ve 6. Ayda yapılan kontrollerde, uygulama öncesine oranla görsel fonksiyonlarda ileri düzeyde anlamlı artış ($p < 0,001$) saptanmıştır. Buna karşılık ca dobesilatgurubunun verileri ANOVA yontemi ile karşılaştırıldığında başlangıç görme keskinliği değerleri ile tedavi sonrası görme keskinliği değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. ($P > 0.05$)

Sperman yontemi ile yapılan ikili korelasyon analizinde enjeksiyon sonrası 1. Ayda alınan görme keskinliği değerleri 3. ayda ölçülen görme keskinliği değerleri ile pozitif yönde iy derecede korelasyona sahipti ($p < 0,01$) . Yine enjeksiyon sonrası 1. ayda alınan görme keskinliği değerleri 6. Ayda ölçülen görme keskinliği değerleri ile pozitif yönde orta derecede korelasyona sahipti (, $p < 0,01$)

Takip süresi boyunca olgularda sistemik (bevacizumab' ın olası sistemik yan etkileri miyokart enfaktüsü stroke vs) veya göze ilişkin komplikasyon (göz içi enjeksiyonların olası yan etkileri: Göziçi basıncında artış, retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, ve vitre içi hemorajisi) gözlenmedi

Şekil : Bir olgunun sırasıyla intravitreal bevacizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası 1., 3., ve 6. aylarda çekilen OCT görünümü





TARTIŞMA

Retina ven dal tıkanıklığı , retina venlerinin ana dallara ayrıldıktan sonraki alanda görülen tıkanmasıdır.⁶⁶ RVDT , diabetik retinopatiden sonra en sık görülen retina vasküler hastalığıdır.¹³ Retina ven dal tıkanıklıklarında artan yaş ile birlikte hastalık sıklığının arttığı bilinmektedir. Hastalık %90 oranında 50 yaş üstünde başlar.³² Literatürde bildirilen yaş ortalamaları 48-69.5 arasında değişmektedir.⁶⁷

RVDT' da görülmesi mümkün olan komplikasyonlar makula ödemi , retina içi veya vitre içine kanamalar, retinal (makula ve/veya periferde) iskemi, retina ve optik diskte görülebilen neovaskularizasyonlar ,retina dekolmanı , makulada epiretinal membran, pigment epitel düzensizlikleri , retina altı skar dokusu ve kronik kistoid makula ödemeine bağlı makula deliği gelişimi şeklinde sıralanabilir.^{23, 32}

Ven dal tıkanıklığının kronik fazında intraretinal hemorajiler absorbe olduktan sonra etkilenen retina bölgesinde segmental dağılım gösteren mikrovasküler anomaliler ve kollateraller gözlenir. Retina veni tıkanıklığının proksimalinde sklerotik ve fibrotik hale gelebilir. Kollateral damarlar genellikle horizontal rafeyi çaprazlar. Etkilenen alanı besleyen retina arteri daralabilir ve kılıflanabilir. Olguların yaklaşık %20'sinde kapiller perfüzyon yokluğu ile ilişkili arteryel, venöz, veya kapiller makroanevrizmalar gelişebilir.²⁶

RVDT'da görme keskinliği 20/20 ile parmak sayma düzeyi arasında değişir. Tedavisiz olguların 1/3-1/2'sinde 6 ay içinde görme keskinliği 20/40 ve üzeri düzeylere çıkar 25a. Olguların %70'inde 1 yıl içinde görme keskinliğinde 2 sıra ve daha fazla artış gözlenir. 1 yıl sonra başvuran olgularda görme keskinliğindeki bu düzelme oranı %32'lere düşer. Tedavisiz maküler ven dal tıkanıklığı olgularının %20'sinde görme keskinliğinde düzelme görülür.²⁷

Görme keskinliğindeki azalma öncelikle foveadaki hemoraji ve eksüdalara bağlıdır. Haftalar aylar içinde eksüdaların çekilmesi ile başka bir patolojinin olmadığı durumlarda görmenin tamamen düzelmesi beklenir. Akut faz geçtikten sonra düşük görme keskinliğinin devam ettiği olgularda çekilen floresein anjiyografide retina ven dal tıkanıklığındaki esas görme kaybının nedenleri olan makula ödemi ve iskemisi gözlenmiştir.²⁸ Makula ödemi major retina ven dal

tıkanıklığının %60'ında, maküler ven dal tıkanıklığının %84'ünde oluşur. Maküla ödemi perfüzyon yokluğunda iskemik olabilir

Perfüzyonun olduğu maküla ödeminde damar endoteliyal hücreler arası sıkı bağlantıların hasarı kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur ve persistan floresein sızıntısı görülür.²⁹ VEGF ve İnterlökin-6 gibi damar geçirgenliği faktörlerinin aköz ve vitreus seviyelerinde artış gözlenmesi sonrası bu faktörler maküla ödemi ve kronik sızıntı ile ilişkilendirilmiştir

Tedavisiz perfüze maküla ödemli gözlerin ancak 1/3'ünde spontan görsel iyileşme görülür. İskemik maküla ödemi anjiyografide foveal avasküler zonun genişlemesi ve sızıntının görülmemesi ile tanımlanmıştır. Mekanizma tam anlaşılamamıştır ancak etkilenmemiş kapillerden geçici sıvı akışının olduğu düşünülmektedir.

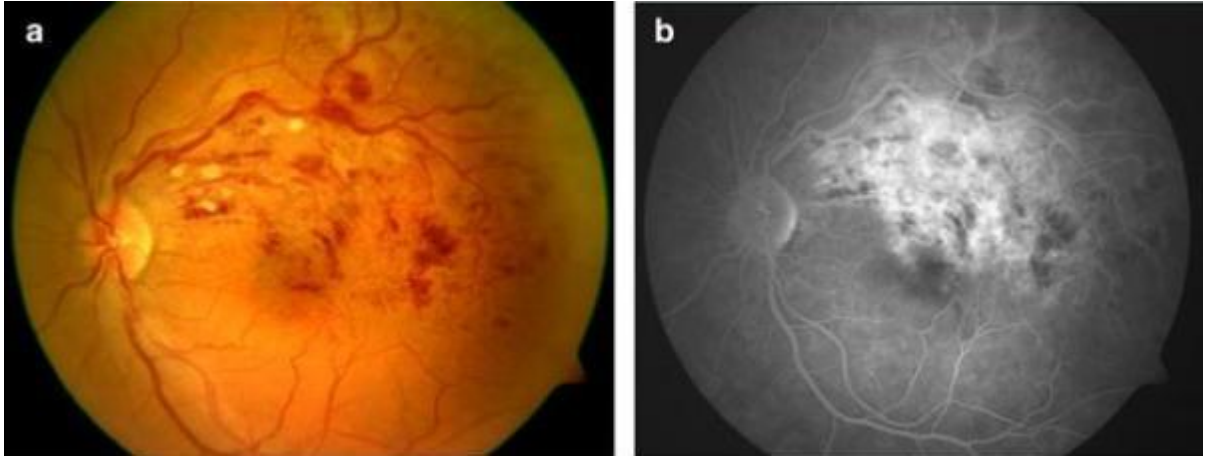
Uzun süreli maküla ödeminin neden olduğu foveal retina pigment epiteli atrofisi, maküla deliği ve epiretinal membran gelişimi, persistan maküla ödemiyle vitreoretinal traksiyonun görülmesi ve retina dekolmanı kronik dönemde görmenin az olmasının sebepleri arasında yer almaktadır.³⁰

Major retina ven dal tıkanıklığı olgularının %25'inden daha azında retina ve optik disk neovaskülarizasyonu oluşur. Retina neovaskülarizasyonu daha çok ilk 6-12 ay içinde gelişir ancak ilk 3 yılda da herhangi bir zamanda oluşabilir. Neovaskülarizasyon gelişmesinde en önemli risk faktörü 5 disk çapı ve daha fazla alanda kapiller perfüzyonun olmamasıdır. Kollateral ve neovaskülarizasyonun ayırımı için yapılan anjiyografide floresein sızıntısının görülmesi neovaskülarizasyonu, görülmemesi ise kollateral damarları gösterir. Neovaskülarizasyon olan gözler tedavi edilmediğinde %60'ında preretinal ve vitreus hemorajisi gelişir ve bu olguların %12'sinde 5 sıra ve daha fazla sıra görme kaybı görülür. Eğer diyabet gibi diğer iskemik olaylar eşlik etmiyorsa retina ven dal tıkanıklığı olan olgularda ön segment neovaskülarizasyonu nadiren gelişir.

Ven Dal Tıkanıklığı Maküopati

RVDT’da iskemik, ödemli ve mikst olmak üzere 3 tip makulopati görülür. İskemik makulopati, makulayı drene eden ven veya venullerin tıkanması ile meydana gelir. Perifoveal kapiller ağ düzeni kaybolur. Foveal avasküler zon (FAZ) birkaç optik disk çapı kadar genişleyebilir. Görsel prognoz oldukça kotudur. iskemik makulopatide laser fotokoagülasyonun görme rehabilitasyonu açısından etkinliği yoktur.³¹

Ödemli makulopatide kapiller dilatasyon ve damar dışına sıvı kaçağı tabloya hakimdir. Zamanla ödem tamamen çekilebilir veya ödemin dış pleksiform tabakaya yayılması ile kistoid makula ödemi meydana gelebilir.



RESiM: Akut Donemde Ödemli Makulopati

Üçüncü tip ise bu iki tip makula ödeminin bir arada bulunması ile oluşan miksmakula ödemidir.

Makula ödemi RVDT ‘nin en sık görülen komplikasyonudur.³² RDVT’na bağlı gelişen görme kaybında en sık nedenidir.⁶⁸ Makulanın bir bölümünü veya tümünü etkileyen kronik ödem RDVT ‘de kalıcı görme azlığının en sık nedenidir. Literatürde %48 oranında kronik makula ödem sıklığı bildirilmiştir.

RVDT'da makula ödemi üç farklı mekanizma ile oluşabilir: Perfüze makula ödeminde, tıkanan venin distal kapiller yatağında hidrostatik basınç artışı olur ve iç kan-retina bariyerinde bozulma meydana gelir. Plazma bileşenlerinin retinaya sızması sonucu makula ödemi oluşur. İskemik makula ödeminde perfüzyon azlığı nedeni ile tıkanıklık bölgesinde damar endoteli bozulur, damar gecirgenliği artar ve iç kan- retina bariyeri bozulur.⁶⁹ Üçüncü tip ise bu iki tip makula ödeminin bir arada bulunması ile oluşan mikst makula ödemidir

Başlangıçtaki etkenin ne olduğuna bakmaksızın, makula ödemindeki sıvı birikimi retinal vasküler endotelin hasarı sonucunda ortaya çıkar. Santral makulanın dış pleksiform tabakasında ekstrasellüler sıvı biriktiğinde, horizontal olarak zayıf olan hücreler arası yapışıklıklar nedeniyle kistoid boşluklar oluşur. Kistoid makula ödeminde (KMO) sensoriyel retina içindeki aşırı sıvı artışı retinanın minimal uzama kapasitesinden dolayı kendini retinal kalınlaşma olarak gösterir. Daha ciddi vakalarda kistoid boşluklar retina boyunca iç ve dış limitan membranlar arasında fovea santralinden periferik kadar yayılabilir.

Etkilenen hastaların göz içi inflamasyon belirti ve bulgularını gösterdiği ve antiinflamatuvar ilaçlara cevap verdiği açıkça bilinmektedir. Bu yolda oluşan son ürün prostoglandinler, başlangıçta kortikosteroidlerle bloke edilebilirler.

Klinik olarak KMO en iyi biyomikroskopik inceleme sırasında değerlendirilir. Ayrılmış retina hücreleri nedeniyle, ödem çoklu yüzeylerden ışık saçılımına neden olur. Bu ışık saçılımı nöral retinanın saydamlığının azalmasına ve normal retina pigment epiteli ve koroidin arkadan verdiği görüntünün bulanıklaşmasına neden olur. Dış pleksiform tabakada, en büyüğü santralden periferik doğru giderek küçülen ayrı ayrı sıvı plaketiği görülür. Retroilluminasyon polikistik boşlukların saptanmasında yardımcı olur. Bu değişimlerin belirgin olması durumunda yada ortam opaklığı halinde bazı gözlerde KMO'nin klinik olarak kesinleştirilmesi güçleşebilir. Luteal pigmentin dağılımına bağlı olarak oluştuğuna inanılan bir sarı nokta santral makulada görülebilir. Küçük retina içi yada kist içi hemorajiler, mikroanevrizmalar ve telenjektaziler de tabloya katılabilir.

KMO sonucu, retinanın iç katlarındaki bir kistin yırtılması makula deliği oluşumuna sebebiyet verebilir. Uzun süreli KMO makuladaki fotoreseptörlerde atrofiye neden olarak görme keskinliğinde azalmaya sebep olmasına karşılık foveadaki refleksin küntleşmesi dışında klinik değerlendirme ve florese anjiyografi kabaca normal bulunabilir.

Makula ödemi ayrıca , etkilediği alana göre “fokal” ve “diffuz” olarak sınıflamak da mümkündür. Makulanın belirli bir kısmını tutan ödem fokal makula ödemi olarak isimlendirilirken yaygın ödemlerde diffuz makula ödemi tanımı kullanılmaktadır

Üç ay içinde gelişebilecek geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarını önlemek amacıyla makula ödemi erken dönemde tedavi edilmelidir.⁷⁶ RVDT’ye bağlı makula ödemi tedavisinde lazer fotokoagülasyon ve İVTA enjeksiyonu uygulanmaktadır.

RVDT’nin tedavisi hakkındaki mevcut literatür pek çok açıdan çelişkili ve yetersizdir. Bunun birinci nedeni farklı klinik antiteler olmalarına rağmen RVDT çalışmaları ile santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) çalışmalarının birlikte gruplandırılmasıdır. ⁷⁹ RVDT ve SRVT grupları arasında makula ödeminin, neovaskülarizasyonun ve görsel prognozun büyük oranda farklı olduğu gösterilmiştir. Örneğin, glokom ve oküler hipertansiyonun SRVT için risk faktörleri olduğu bilinirken, RVDT’nin ana nedeni genellikle retinal arteriyollerin arteriovenöz keşişmede ven dalı ile sıkışmasıdır. Bunun yanında bir çok çalışmada hastalık sürecinin farklı aşamalarındaki hastalar bulunmaktadır ve bu hastalar karşılaştırılabilir değildir. Akut RVDT için tedavi sonuçları kronik vakaların tedavisi için geçerli olmayabilir. Bir diğer konu, RVDT’ye bağlı makula ödeminin tedavisiyle ilgili sonuçların çoğu kez makula ödeminin diğer nedenleriyle (örn; SRVT, postoperatif kistoid makula ödemi, diyabetik retinopati) birlikte analiz edilmesidir. Ayrıca rapor edilen karşılaştırmalı ve kontrollü çalışmaların birçoğu ya randomize değildir ya da uygun kontrol grubundan yoksundur. Tüm bu nedenlerle RVDT’nin tedavisi ile ilgili hala bilinmeyen pek çok nokta bulunmaktadır.

“Branch Vein Occlusion Study” grubunun (BVOS) 1984 yılında yaptığı çalışma, perifoveal damar yapısının sağlam olduğu ve görme keskinliği 0,5 ile 0,1 arasında değişen makula ödemli gözlerde uygulanan grid veya fokal lazer sonrası görme keskinliğinde anlamlı artış olduğunu göstermiştir.³¹ Lazer yapılan gözlerin %65’ inde, tedavi edilmeyen gözlerin ise ancak %37’sinde iki sıra ve üstünde görme keskinliği artışı sağlanmıştır. Yapılan 3 yıllık takiplerde lazer yapılan gözlerin %60’ında, lazer yapılmayan gözlerin ise %34 ‘ünde 0,5 üstünde görme keskinliği elde edilmiştir. Sonuç olarak lazer yapılan grupta görme keskinliği ortalaması 0,4 – 0,5 iken lazer yapılmayan grupta görme keskinliği ortalaması 0,3 olarak saptanmıştır.

Lazer tedavisinin etkinliğinin sınırlandığı durumlar mevcuttur. Lokal makula ödeminde lazer tedavisinin etkinliği daha fazla iken diffüz ödemlerde lazer tedavisinde başarı şansı azalmaktadır.⁷⁰ RDVT’ ye bağlı intraretinal kanama yoğun olduğunda makula ödemi mevcut olsa bile kanamanın çekilmesini beklemek gerekmektedir. Bazı olgularda uygun lazer tedavisine rağmen makula ödemi sebat edebilir veya tekrarlayabilir . Branch Vein Occlusion Study (BVOS) verileri, lazer tedavisinin tek başına iskemi varlığında değil iskemi sonucu gelişen retina neovaskularizasyonu varlığında uygulanması gerektiğini bildirmiştir.³¹

Neovaskularizasyon gelişmeden evvel yapılan lazer fotokoagülasyonun ileri düzeyde iskemi olsa bile yarar getirmediğini ortaya koymuştur. Hatta BVOS’ nin verilerine göre uygun yapılmış ve yeterli bir Lazer tedavisine rağmen %12 olguda retinal neovaskularizasyon gelişebilmektedir. Daha da kötüsü iskemik makulopati ile seyreden makula ödemlerinde santral fotoreseptörlerin ani iskemik hasarı ödeme göre daha önemli bir görsel prognostik faktördür ve argon lazer fotokoagülasyonun görme rehabilitasyonu açısından etkinliği yoktur

RVDT’ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile iyi fonksiyonel ve görsel sonuçlar elde edilmiştir.⁷¹ Kortikosteroidler,

prostoglandinlerin üretildiği arasidonik asit yolunu inhibe etmektedir. Bu ajanlar iskemiye karşı gelisen inflamatuvar cevabı azaltmasının yanısıra⁷⁷, kalsiyum kanal blokajı yoluyla da ödemin çözülmesine yardımcı olur⁷⁸. intravitreal steroidler vazoaaktif endotelial buyume faktoru (VEGF) inhibisyonu, antiinflamatuvar etki ve endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını iyileştirme yoluyla makula ödemi üzerine olumlu etkilerini göstermektedirler. Ancak göz içi basıncı artışı, katarakt gelişmesi ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar gözlenmiştir. ^{71,72}Ayrıca İVTA'nın enjeksiyon sonrası etkinliğinin ne kadar devam ettiği henüz bilinmemektedir. Tedavinin kısıtlandığı benzeri durumlar göz hekimlerini farklı tedavi arayışlarına sevkettir.

Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiojenik ajandır. Sistemik bevacizumab'ın ilk kez uygulandığı çalışmada, YBMD'li olgularda 12 haftalık takip süresince görmede artış ve makula kalınlığında azalma saptanmıştır.⁵² Yine diğer bir çalışmada, İVB enjeksiyonu uygulanan YBMD olgularında erken dönemde retina kalınlığının azaldığı ve görmeyi düzeldiği bildirilmiştir. Bevacizumab'ın intravitreal enjeksiyonu ile kistik retinal değişikliğin ve sızıntının azaldığı ve neovaskülarizasyonun gerilediği gösterilmiştir. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, retinal ven tıkanıklığı, ve psödo-fakik kistoid makula ödemi tedavisinde erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^{55,73,78}

Yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda bevacizumab'ın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada YBMD'li 9 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda makula fonksiyonunda iyileşme görülmüş ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi gözlenmemiştir. ⁸¹ Bu çalışmalar ışığı altında eksudatif YBMD, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödemi, psödo-fakik kistoid makula ödemi, neovasküler glokom gibi patogenezinde VEGF'nin sorumlu olduğu hastalıkların tedavisinde intravitreal bevacizumab etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Schlichtenbrede ve ark., fare

modeli üzerinde, triamsinolon ve bevacizumab'ı lokal retinal toksite açısından özel histolojik yöntemlerle karşılaştırmışlardır. Araştırmacıların sonuçlarına göre, bevacizumab'da herhangi bir retinal toksiteye rastlanmazken, triamsinolon azımsanmayacak retinal hücre hasarına neden olabilmektedir.⁸² Bu yeni bulgu, intravitreal olarak uygulanan bevacizumab'ın yan etkiler yönünden güvenilirliği desteklemiştir.

Retinal ven tıkanıklığı göz içi VEGF artışına sebep olmaktadır. Rosenfeld ve ark. ilk olarak İVTA sonrası nüks maküla ödemi görülen SRVT'li bir olguda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğini bildirmişlerdir.⁵⁰ Iturralde ve ark. İVTA'dan fayda görmeyen SRVT'li 16 olguda intravitreal bevacizumab ile erken dönemde maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde düzelme göstermişlerdir.⁷³ İleriye dönük bir çalışmada iskemik santral ve hemisantral retinal ven tıkanıklığı'na bağlı maküla ödemi olan olgulara 3 ay aralıklarla intravitreal 2.0 mg bevacizumab enjeksiyonu ile 6 aylık takip dönemi sonunda görme keskinliğinde artış ve maküla ödeminde azalma saptanmıştır.⁷⁴

Retina hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artmasına ve neovaskülarizasyonun gelişimine neden olan en önemli faktör VEGF'tir. VEGF'nin aynı zamanda makrofajlar ve monositler için kemoatraktan olduğu bilinmektedir. Bu hücreler proenflamatuar moleküller oluşturarak vasküler geçirgenliğin artmasında ilave bir rol oynamaktadırlar.⁷⁵ Retina hastalıklarında VEGF antagonistleri olan pegaptanib, bevacizumab, ve ranibizumab'ın etkinlikleri araştırılmaktadır.

Anti-VEGF'lerin maküler ödem tedavisinde kullanımları son dönemde giderek artmıştır. Ven dal tıkanıklığının en yaygın sekeli, görmede gittikçe artan kötüleşmeyle kistoid maküla ödeminin gelişimidir. Retina ven tıkanıklığı olan hastalarda maküla ödemi ve neovaskülarizasyonun oluşumu için ana uyarıcının, anjiyogenezi teşvik eden ve geçirgenliği artıran bir anjiyogenik faktör olan VEGF'nin hipoksi ile indüklenmiş üretimi olduğu görülmektedir.⁸⁰ Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemli hastalar için bir alternatif anti-VEGF tedavisidir.

Çalışmamızda RVDt'ye bağı maküla ödemi tedavisi için intravitreal 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 16 olgunun görme keskinliği ve fovea kalınlığı sonuçları değerlendirilmiştir. Ortalama fovea kalınlığı enjeksiyon öncesi 528 µm, enjeksiyon sonrası 1.ay 351 µm, 3. ay 434 µm, ve 6. ay 439 µm idi. Enjeksiyon öncesi fovea kalınlığına göre enjeksiyon sonrası 1., 3., ve 6. aylarda fovea kalınlığında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). Rabena ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDVT'ye ikincil maküla ödemi gelişen ve çoğu (% 82) önceki İVTA veya lazer fotokoagulasyon tedavisinden fayda görmemiş 27 olguya ortalama 2 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Çalışmada ortalama 5 ay takip edilen olguların başlangıç fovea kalınlığı 478 µm, 1. ay 310 µm, 3. ay 336 µm, ve son kontrolde 332 µm olarak ölçülmüştür ($p < 0.001$). Aynı çalışmada 1. ayda olguların % 92'sinde retinal kalınlık azalmıştır. Rabena ve ark. Bevacizumab tedavisinde başarılı sonuç elde edilmeyen hasta grubunun önceki tedavilere de yanıt vermeyen dirençli olgular olduğunu düşünmüşlerdir. Çalışmamızda 1. ayda olguların tümünde (% 100) fovea kalınlığı azalmıştır.

Çalışmamızda enjeksiyon öncesi fovea kalınlığına göre enjeksiyon sonrası 1. ay ortalama fovea kalınlığında % 33,5'lik, 3. ay % 17,8'lik, ve 6. ayda % 16,8'lik bir azalma görülmüştür. İleriye dönük bir çalışmada 9 SRVT, 12 RVDt olgularının 1 kez uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında fovea kalınlığı ve görme keskinliği sonuçları değerlendirilmiştir. RVDt grubunun 4. haftada başlangıç santral retina kalınlığına göre fovea kalınlığında % 49.2 oranında azalma görülmüştür.⁸³

Çalışmamızda görme keskinliği ortalama Snellen ondalık sistem ile enjeksiyon öncesi 0,2 , enjeksiyon sonrası 1. ay 0,6, 3. ay 0,5 , ve 6. ay 0,4 idi. Enjeksiyon öncesi görme keskinliğinin enjeksiyon sonrası 1., 3., ve 6. aylarda görme keskinliğinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Çalışmamızda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile 6 ay boyunca RVDt olgularının çoğunda maküla ödemi azalmış ve retina kalınlığı normal sınırlarda seyretmiştir. Ancak hasta sayısı daha fazla olan ileriye dönük çalışmalar gerektiğini

düşünmekteyiz. Stahl ve ark. ven tıkanıklıklarında retinal dolaşımının yeniden düzenlenmesinin aylar, yıllar sürebileceği ve yeni kan dolaşımının diskollateral damarları ile sağlanacağını bildirmişlerdir.⁸⁴ Retinal dolaşımda denge sağlanıncaya kadar bevacizumab tedavisine devam edilmesi öngörülmüştür

Çalışmamızda katarakt, göziçi basıncı artışı, retina yırtığı, retina dekolmanı ve endoftalmi gözlenmedi. Bevacizumabın olası sistemik yan etkileri çalışma süresince izlenmedi. Subkoroidal neovasküler membran tedavisi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan bir çalışmada 266 olgunun 2'sinde 1. ayda hafif vitreus enflamasyonu izlenmiştir. 16 Retina ven tıkanıklığında intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu değerlendirildiği bir çalışmada VEP ve ERG'nin yapıldığı elektrofizyolojik testler sonucunda hiçbir yan etki ve oküler toksisite gözlenmemiştir

Çalışmamızın eksik kalan tarafı öncelikle hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması idi. Ayrıca çalışmanın geriye dönük olması, bevacizumabın ruhsatsız ilaç olması ve kontrol grubunun olmaması çalışmayı sınırlandıran diğer faktörlerdi

Intravitreal enjeksiyondan sonra görme keskinliğinde 1. ayda görülen istatistiksel olarak anlamlı artış 6. aya kadar devam etmektedir. OCT ile gösterilen fovea kalınlıklarında da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma görülmesi hem fonksiyonel hem de anatomik düzelme sağlanabildiğini göstermektedir. Sonuç olarak retina vendal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ca dobesilat tedavisine göre erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak ven dal tıkanıklığında bevacizumabın etkinliğini ve güvenilirliğini tam olarak değerlendirmek için fazla olgusayısı içeren uzun süreli, çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir

KAYNAKLAR

- 1- Azar NF, Davis EA. Embryology of the eye. In: Yanoff MY, Duker JS, eds. Ophthalmology. Saint Louis: Mosby Company, 1998: 22-27.
- 2- Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 1989
- 3- Schubert HD. Nöral retinanın yapısı ve fonksiyonu. Editör: Yetik H, Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 771–774.
- 4- Marmor MF. Retina pigment epteli. Editör: Yetik H, Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 775–778.
- 5- Aydın P, Akova YA, editörler. Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001.
- 6- Özdek ŞC, Önal M. Retina sinir lifi analizatörü ile retina sinir lifi değerlendirmesi. Retina-Vitreus 1999;7: 12–17.
- 7- 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.
- 8- 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.
- 9- Fine BS, Yanoff M. Ocular Histology.in Ocular histology.1, baskı. Harper &Row Publishers.New York.1972;47-109.
- 10- 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.
- 11- Hayreh SS:The ophthalmic artery,Part 3 Branches. Br J Ophthalmology 1962;46:212-47.
- 12- 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.
- 13- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. Am J Ophtalmol. 1984;98:271-282
- 14-Ferris FL III, Patz A. Macular Edema. A complication of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol 1984;28:452-61

- 15- 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- 428.
- 16- Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, et al. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 664-668.
- 17- Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, et al. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980; 87: 91-98.
- 18- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181
- 19- Fujimoto JG, Hee MR, Duang D, et al. Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, eds. *Optical coherence tomography of ocular diseases*. Thorofare, NJ: SLACK; 2004: 3-20.
- 20- Lerche RC, Schaudig U, Scholz F, et al. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion-imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalm Surg Lasers* 2001; 32: 272-280.
- 21- Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK Jr, et al. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina* 2003; 23: 343-347.
- 22- Bandello F, Tavola A, Pierro L, et al. Axial length and refraction in retinal vein occlusions. *Ophthalmologica* 1998; 212: 133-135.
- 23- Ferkat S, Finkelstein D. Venous Occlusive Disease. In: *Vitreoretinal Disease*. Regillo C, Brown GC, Flynn JR HW (ed). The Essentials Thieme, 1999; 9: 117-132.
- 24- Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmology* 1994; 117: 429-441.
- 25- Zhang H, An W, Lei J. The characteristic of macular branch retinal vein occlusion. *CHUNG hua Yen Ko Tsa CHDCH*. 1996; 32: 441-444.
- 26- Cousins SW, Flynn HW, Clarkson JG. Macroaneurysms associated with retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 567-70.
- 27- Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, et al. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980; 87: 91-98.
- 28- Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 721-726.

- 29- Rehak J, Rehak M: Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Current Eye Research*. 2008;33:111-131.
- 30- Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, Duker JS (eds): *Ophthalmology*. Mosby, 2004: 8.
- 31- Danis RP, Wallow DHL: Microvascular changes in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1987;94:1213-1221
- 32- Weinberg DV, Seddon JM: 'Venous Occlusive Diseases Of The Retina' in *Principles and Practice Of Ophthalmology*. Albert D.M. Jacobiec, F.A. eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994, s.735-746.
- 33- The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1993; 116: 286-296
- 34- Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 421-429
- 35- Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al. Effect of isovolaemic haemo-dilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 162-167.
- 36- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 34-41.
- 37- Maár N, Luksch A, Graebe A, et al. Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 987-991.
- 38- Lip PL, Belgore F, Blann AD, et al. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2115-9.
- 39- Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 821-829.
- 40- Jonas JB, Akkoyun I, Kamppeeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005; 19: 65-71.
- 41- Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 419-425.

- 42-Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 336-340.
- 43- Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability and angiogenesis. *Am J Pathol*
- 44-Bates DO, Hillman NJ, Williams B, et al. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 2002; 200: 587-597
- 45- Miller JW, Adamis AP, Shima DT, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994; 145: 574-58
- 46- Malecaze F, Clemens S, Simorer-Pinotel V, et al. Detection of vascular endothelial growth factor mRNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1476-1482.
- 47- Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, et al. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990; 50: 1774-1778.
- 48- Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-1140
- 49- Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:391-400.
- 50- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherens tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335
- 51- Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-90
- 52- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035-1074
- 53- Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26: 262-269.

- 54- Spandau U, Wickenhäuser A, Rensch F, et al. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007; 85: 118-119.
- 55- Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27: 419-425.
- 56- Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *Oncologist* 2004; 9 (suppl 1): 11-18
- 57- Fekrat S, Goldberg MF, Finkelstein D. Lazer-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 43-52.
- 58-Takahashi MK, Hikichi T, Akiba J, et al. Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 294-9.
- 59- Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, et al. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 729-732.
- 60-Yamamoto S, Saito W, Yagi F, et al. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheath-otomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 907-914.
- 61-Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1329-1332.
- 62- Shah GK, Sharma S, Fineman MS, et al. Arteriovenous adventitial sheathotomy for the treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 104-106.
- 63- Tejerina T, Ruiz E. Calcium Dobesilate: Pharmacology and Future Approaches *Gen. Pharmac.* 1998; 31(3): 357 360
- 64- Arceo A, Berber A, Trevino C. Clinical evaluation of the efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology* 2002;
- 65- Suschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvasculer endothelial cells. *British Journal of Pharmacology* 1997; 122:1502-1508
- 66- Scott IU., VanVeldhuisen PC., Oden NL., Ip MS., Blodi BA., Jumper MJ. ve ark. SCORE Study Report1: Baseline Associations between Central Retinal Thickness

and Visual Acuity in Patients with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2009;116:1-9.

67- Green WR. Retinal ischemia: Vascular and circulatory conditions and diseases. In: *Ophthalmic Pathology*. Spencer WH (ed). 3. baskı. W.B. Saunders Company Philadelphia. 1985; 655-710.

68- Orth DH, Patz A: Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmology* 1978;22:357-376.

69- Finkelstein D: Ischemic macular edema : recognition and favorable natural history in branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmology* 1992; 110:1427-1434

70- Bresnick GH. Diabetic retinopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90: 1301–1317.

71- Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005; 7: 852-855.

72- Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 336-340.

73- Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short term study. *Retina* 2006; 26: 279-284.

74- Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. *Retina* 2007; 27: 141-149.

75- Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006; 113: 23-28.

76- Larsson J, Bauer Andreasson S. The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring the early course of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 187-190.

77- Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, Beavis A, Pennline KJ, Egan RW, Billah MM. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon gamma production by cultured primary CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 511-519.

78- Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of

proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26: 275-78.

79- Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:493–519.

80- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-7.

81- Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26: 270-274.

82- Schlichtenbrede FC, Mittmann W, Rensch F, Vom Hagen F, Jonas JB, Euler T. Toxicity Assessment of intravitreal Triamcinolone and Bevacizumab in an retinal explant mouse model using Two-Photon Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul 2

83-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: 601-606

84- Stahl A, Agostini H, Hansen LL, et al. Bevacizumab in retinal vein occlusionresultsof a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1429- 1436

8.EKLER

- 1.Tez Formu
2. Etik kurul onay formu

RVDT ÇALIŞMASI**BEVACİZUMAB ()****Hasta adı:****Yaşı:****Tarih:****Dosya no:****Telefonu:****Özgeçmiş:** HT:

DM:

Glokom:

SİĞARA :

BMI:

REFRAKSİYON

AXL

GİB

PAKİ

Fundus muayenesi

MUAYNE TARİHİ	İLK	1.AY	6. AY	
GÖRME				
FOVEA KALINLIK				
UYĞULANAN İŞLEM				