

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI VE SANTRAL
RETİNA VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKÜLA
ÖDEMİ TEDAVİSİNDE BEVACİZUMAB
KULLANIMININ ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. PINAR SULTAN

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. SEMA ÇÖKEM ARVAS

İSTANBUL-2014

ÖNSÖZ

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana ı ışık tutan, yetişmemde büyük emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Güzin İSKELİ'ye ve çok değerli hocalarım Prof.Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, Prof.Dr. Nevbahar TAMÇELİK'e, Prof.Dr. Velittin OĞUZ'a, Prof. Dr. Gülipek TİĞREL'e, Prof.Dr. Solmaz BALCI AKAR'a, Prof.Dr. Emel BAŞAR'a, Prof.Dr. Osman Şevki ARSLAN'a, Prof.Dr. Özcan OCAKOĞLU'na, Prof.Dr. Cengiz ARAS'a, Prof.Dr. Mehmet Akif ÖZDAMAR'a, Prof.Dr. Senihe Rengin YILDIRIM'a, Doç.Dr. Mustafa Erdoğan CİCİK'e, Doç.Dr. Hüseyin YETİK'e, Doç.Dr. Ahmet Murat SARICI'ya, Uzm.Dr. Didar UÇAR ÇÖMLEKOĞLU'na , Uzm.Dr. Ceyhun ARICI'ya, Uzm.Dr. Ahmet ÖZKÖK'e, Uzm.Dr. Cezmi DOĞAN'a emekli hocalarım Prof.Dr. Halit PAZARLI'ya, Prof.Dr. Tahire BAŞERER'e, Prof.Dr. Nezir SÜYÜĞÜL'e, Prof.Dr. Kazım DEVRANOĞLU'na, Prof.Dr. Kemal DİKİCİ'ye, Prof.Dr. Murat YOLAR'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumu, yapımı ve yazımına kadar eğitimimin her aşamasında bana desteğini sunan ve tecrübesini sabırla aktaran, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof.Dr. Sema ÇÖKEM ARVAS'a klinikte geçirdiğim günleri paylaştığım bütün arkadaşlarıma ve hayatım boyunca bana maddi ve manevi her türlü desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Saygılarımla

Dr.Pınar Sultan

İstanbul-Mayıs 2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLOLAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GENEL ANATOMİ.....	3
2.1.1. Sklera	3
2.1.2. Koroid	3
2.1.3. Vitreus.....	3
2.2. RETİNA EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ	4
2.2.1. Retina Embriyolojisi	4
2.2.2. Retina Topografisi Ve Maküla Anatomisi.....	4
2.2.3. Retina Histolojisi	6
2.2.4. Bruch Zarı	9
2.2.5. Kan-Retina Bariyeri.....	10
2.2.6. Retina Kan Dolaşımı.....	10
2.3. MAKÜLA ÖDEMİ	14
2.3.1. Maküla ödeminin fizyopatolojisi	14
2.3. 2. Maküla Ödeminin Etyopatogenezi	15
2.4. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI	19
2.4.1. Retina Ven Dal Tıkanıklığı.....	19
2.4.2. Santral Retina Ven Tıkanıklığı	20
2.4.3. Hemisfer Ven Dal Tıkanıklığı	21
2.4.4. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Patogenezi	21
2.4.5. Santral Retina Ven Tıkanıklığı Patogenezi.....	23
2.4.7. Retina Ven Dal Tıkanıklığı ve Santral Retina Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular	26
2.4.8. Retina Ven Dal Tıkanıklığı ve Santral Retina Ven Tıkanıklığında Teşhis..	27

2.4.9. Retina Ven Dal ve Santral Retina Ven Tıkanıklığı Komplikasyonları.....	31
2.4.10. Retina Ven Dal ve Santral Retina Ven Tıkanıklığı Tedavisi.....	32
3. AMAÇ	49
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
5. BULGULAR.....	54
6. TARTIŞMA	76
7. SONUÇ.....	92
8. ÖZET	93
9. ABSTRACT.....	94
10. KAYNAKLAR	95

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Göz patolojilerinde Bevacizumab'ın kullanım alanları.....	43
Tablo 2: Görme keskinliğinde ondalık, metrik ve logaritmik dönüşüm cetveli.	51
Tablo 3. RVT alt tiplerinin dağılımı	62
Tablo 4. Olguların uygulama yapılan gözlerinde ETDRS eşeli ile ölçülen LogMAR cinsinden en iyi görme keskinliği (EDGK) dağılımı	68
Tablo 5. Olguların OCT ile ölçülen μm cinsinden ortalama maküla kalınlıklarının dağılımını veren tablo	70
Tablo 6. Olguların NCT ile ölçülen mmHg cinsinden ortalama göz içi basınç ölçümlerinin dağılımı.....	74

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sol gözün arka kutup topografik anatomisi.	6
Şekil 2. Retinanın histolojik görünümü.	9
Şekil 3. Fundus Floresein Anjiyografide Perfüze Maküla Ödemi.....	28
Şekil 4. Fundus Floresein Anjiyografide Nonperfüze Maküla Ödemi	29
Şekil 5. Normal maküla OCT'si	31

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. RVDT hastalarında kadın ve erkek sayıları	61
Grafik 2. SRVT hastalarında kadın ve erkek sayıları	61
Grafik 3. RVDT’de Beden Kütle İndeksi ve hasta sayıları	62
Grafik 4. SRVT’de Beden Kütle İndeksi ve hasta sayıları	63
Grafik 5. RVT’de sistemik hastalıkların dağılımı	63
Grafik 6. RVDT hastalığına ek göz patolojileri.....	64
Grafik 7. SRVT hastalığına ek göz patolojileri	64
Grafik 8. SRVT’ye ek olarak kollateral, optik disk solukluğu ve damar kılıflanması olan hasta sayıları.....	65
Grafik 9. Son intravitreal enjeksiyon sonrasında OCT’de maküla ödemi yüzdesi.....	65
Grafik 10. RVDT’si olan olguların LogMAR cinsinden ortalama görme keskinliklerinde zamanla oluşan değişim	66
Grafik 11. İRVDT VE NİRVDT’si olan olguların LogMAR cinsinden ortalama görme keskinliklerinde zamanla oluşan değişim	66
Grafik 12. SRVT’si olan olguların LogMAR cinsinden ortalama görme keskinliklerinde zamanla oluşan değişim	67
Grafik 13. İSRVT VE NİSRVT’si olan olguların LogMAR cinsinden ortalama görme keskinliklerinde zamanla oluşan değişim	67
Grafik 14. RVDT’si olan olguların ortalama maküla kalınlıklarında zamanla oluşan değişim	69
Grafik 15. SRVT’si olan olguların ortalama maküla kalınlıklarında zamanla oluşan değişim.....	69
Grafik 16. SRVT’si olan olguların en son çekilen OCT’lerindeki submaküler dekolmanın yüzdesi	71
Grafik 17. RVDT’si olan olguların en son çekilen OCT’lerindeki vitreus dekolmanı yüzdesi	71
Grafik 18. RVDT’si olan olguların ortalama göz içi basınçlarında zamanla oluşan değişim.....	72
Grafik 19. NİRVDT ve İRVDT olan hastalarda anti-glokomatöz ilaç kullanımı.....	72
Grafik 20. SRVT’si olan olguların ortalama göz içi basınçlarında zamanla oluşan değişim.....	73
Grafik 21. RVDT’si olan olgularda izlenen komplikasyonlar.....	75
Grafik 22. SRVT’si olan olgularda izlenen komplikasyonlar	75

KISALTMALAR

FAZ	: Foveal avasküler zon
RPE	: Retina pigment epiteli
RVT	: Retina ven tıkanıklığı
SRVT	: Santral retina ven tıkanıklığı
SRA	: Santral retina arteri
SRV	: Santral retina veni
RVDT	: Retina ven dal tıkanıklığı
BRVOS	: Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu
CRVOS	: Santral Retina Ven Tıkanıklığı Çalışma Grubu
KMÖ	: Kistoid maküla ödemi
YBMD	: Yaşa bağlı maküla dejenerasansı
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
DMÖ	: Diyabetik maküla ödemi
HT	: Hipertansiyon
OCT	: Optical Coherence Tomography
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
LFK	: Laser fotokoagülasyon
RPE	: Retina pigment epiteli
NO	: Nitrik oksit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktör
VEGF-R	: Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü
PEDF	: Pigment epitelinden türeyen faktör
ETDRS	: Diyabetik Retinopati'nin Erken Tedavisi Çalışma Grubu

GİB	: Göz içi basıncı
NCT	: Non-Kontakt Tonometre
ROLF	: Retina ven oklüzyonu ve düşük doz fibrinolitik tedavi
Tpa	: Doku plazminojen aktivatörü
SCORE	: Standart bakım ve kortikosteroidin retina ven oklüzyonunda karşılaştırılması
FDA	: Amerikan yiyecek ve ilaç dairesi başkanlığı
CRUISE	: Santral retina ven oklüzyonu sonrası oluşan maküla ödeminde ranibizumab tedavisi
BRAVO	: Retina ven dal oklüzyonu sonrası oluşan maküla ödeminde ranibizumab tedavisi
HORIZON	: Retina ven oklüzyonu sonrası oluşan maküla ödeminde uzun süreli ranibizumab tedavisi
COPERNICUS	: Santral retina ven oklüzyonu tedavisinde vasküler endotelial büyüme faktör Trap-Eye kullanımının etkisi ve güvenilirliğinin araştırılması
EDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
İRVDT	: İskemik retina ven dal tıkanıklığı
NİRVDT	: Non-iskemik retina ven dal tıkanıklığı
İSRVT	: İskemik santral retina ven tıkanıklığı
NİSRVT	: Non-iskemik santral retina ven tıkanıklığı
IS/OS bandı	: İç segment/dış segment bandı
BRVO	: Branch retinal vein occlusion
CRVO	: Central retinal vein occlusion

1.GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığı retinanın tıkaçıcı damar hastalıkları içerisinde en sık görülen hastalığıdır. Retina ven tıkanıkları ile ilgili yapılan 4 yıllık bir insidans çalışmasında hastalığın insidansı 40 yaşından büyüklerde 2,14/1000; 64 yaşından büyüklerde 5,36/1000 olarak saptanmıştır (1). Diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalık olarak bildirilmiştir. Retina ven tıkanıklığı gelişen olgularda hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar sık izlenmektedir (2). Aşırı kilo, hiperlipidemi, hiperviskosite yapan nedenler, inflamatuvar hastalıklar ve glokom da retina ven tıkanıklığı riskini arttırmaktadır (3).

Retina ven tıkanıklığı, santral retina ven tıkanıklığı, retina ven dal tıkanıklığı ve hemisantral retina ven tıkanıklığı olmak üzere üç ayrı tipte görülmektedir.

Ven tıkanıklığı patogenezi incelendiğinde multifaktöryel olduğu görülmektedir; arter-ven çaprazlaşma yerinde vene bası, ateroskleroz, türbülans kan akımı, endotel hasarı ve trombüs oluşumu patogeneze sorumluudur.

Hastalığın tedavisinde; retina ven tıkanıklığına eşlik eden ve risk oluşturan sistemik hastalıkların tedavisi, oküler bir risk faktörü olan glokomun tedavisi ve retina ven tıkanıklığına bağlı komplikasyonların tedavisi ana amaçları oluşturmaktadır. Ven tıkanıklığına bağlı olarak gelişen ve tedavi uygulanabilen komplikasyonlar; maküla ödemi, iskemik, neovaskülarizasyon, epiretinal membran, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokomdur. Maküla ödemi retina ven tıkanıklarında görme kaybının önemli bir nedenidir. Retina ven tıkanıklığı tedavisinde laser fotokoagülasyon, medikal ve cerrahi yöntemler uygulanabilir (4).

Grid laser fotokoagülasyonu retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde etkili bir tedavi yöntemidir ancak santral retina ven tıkanıklığında etkisiz olduğu görülmüştür ayrıca laser skarlarının genişlemesi, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı defekti gibi komplikasyonları olabilir. İntravitreal steroidler katarakt ve göz içi basıncında artış gibi komplikasyonlarına rağmen retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi olarak; pars plana vitrektomi, arteriovenöz kılıf serbestleştirilmesi, radyal optik nörotomi, koryoretinal venöz anastomoz gibi değişik yöntemler invaziv olup sonuçlar farklılık

göstermektedir. Sistemik medikal tedavi olarak; antiagreganların kullanılması, izovolemik hemodilüsyon tedavisi, fibronolitik tedavi denenmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (5).

Retina ven tıkanıklığında maküla ödemi patogenezinde rol oynayan vasküler endotelyal büyüme faktörünün vitreusta artmış miktarda bulunduğu saptanmış ve bu yönde vasküler endotelyal büyüme faktörünü farmakolojik olarak inhibe eden intravitreal uygulanabilen ilaçlar geliştirilmiştir. Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanser olgularında kullanım onayı verilen ilk antianjiyojenik ajan olan bevacizumab VEGF'ye karşı geliştirilmiş rekombinant humanize monoklonal antikordur ve retina ven tıkanıklığında intravitreal kullanımının maküla ödemi gerilettiği bildirilmiştir (6,7).

Biz de bu bilgiler ışığında, çalışmamızda retina ven dal tıkanıklığı ve santral retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun merkezi maküla kalınlığı, görme keskinliği, göz içi basıncı, intravitreal uygulama sırasında ve sonrasında oluşan komplikasyonlarını karşılaştırmaya ve retina ven tıkanıklığına yol açabilecek risk faktörlerini belirlemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GENEL ANATOMİ

2.1.1. Sklera

Sklera çeşitli proteoglikanların arasına yerleşmiş kollajen ve esnek liflerden oluşur. Optik sinire yakın kısımlarında en kalın, ekvatora yakın kısımlarında ise en ince durumdadır. Sklera normalde moleküllerin her iki yana iletimine izin veren geçirgenliktedir. Gözdeki sıvının sklera aracılığı ile gözü terk ettiği düşünülür. İlaçların skleranın hemen dış kısmına enjekte edilmesiyle skleral geçirgenlik sayesinde ilaç göz içine ulaşabilir (8).

2.1.2. Koroid

Kan kısa arka siliyer arterler ile koroide girer. Koroidal damarların dış tabakası Haller tabakası olarak bilinir ve göreceli olarak büyüktür. Bu tabakadaki koroidal damarlar Sattler tabakası olarak bilinen tabakadaki küçük çaplı damarlar ile birleşir bu damarlar sayesinde kan tüm koroide dağılır. Koroidin en kalın kısmı arka segmentte 0.22mm'dir, öne doğru gidildikçe inceler ve ora serrata da 0.1mm kalınlığındadır. Kan koryokapillarisine varınca ampullalara dönüşen venüller içinde toplanır; bu ampullalar da vortex venlere ulaşan toplama kanalı işlevi görür. Dört veya beş vorteks veni gözü ekvatordan terk ederek üst oftalmik vene boşalır (8).

2.1.3. Vitreus

Vitreus arka kamara arkasındaki tüm globu dolduran, berrak, transparan, jel benzeri bir maddedir. Hacmi 4 cc'dir ve volümü glob volümünün yaklaşık üçte ikisidir. Göz hacminin %80'nini oluşturan vitreus kollajen, hiyaluronik asit ve sudan oluşan saydam bir yapıdır. Vitreus kor (merkezi, çekirdek) ve kortikal (dış) olmak üzere iki ana kısımdan oluşur. Vitreus yapısının ön sınırlayıcı yüzeyini ön hiyaloid zarı oluştururken, lens arkasında küçük bir çentik oluşturan protein liflerinin yoğunlaşmasıyla patellar çukur oluşur. Vitreus tabanında kollajen lifler özellikle yoğundur ve ora serratanın 2 mm önünden 3mm arkasına uzanan bir alana yapışırlar. Vitreus vitreus tabanında, retinal damarlara, optik sinir başı ve makülaya sıkı olarak yapışır. Vitreus ile optik sinir başı yüzeyi arasında ise bağlantı bulunmamaktadır.

Burada Martegiani adı verilen huni şeklinde bir alan vardır ve bu yapı öne doğru ilerleyerek kloquet kanalı ile devamlılık gösterir. Vitreus sıvılaşması ise arka kutbun üst kısmındaki alanda başlar ve premaküler bursa veya prekortikal vitreus cebi olarak bilinen alanı oluşturur. Ayrıca vitreus içinde birbiriyle bağlantılı küçük bursalar bulunur (8).

2.2. RETİNA EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Retina Embriyolojisi

Retina embriyolojik olarak embriyolojik ön beyinden gelişen optik vezikül tarafından oluşturulur. Nörosensöryal retina ve retina pigment epiteli nöroektodermal kökenli iken vitreus ve koroid mezenkim kökenlidir. İntrauterin hayatın 1. ayında optik vezikülün kendi içine gömülmesi ile optik çanak meydana gelir. Optik çanağı oluşturan iki yaprakтан dıştaki retina pigment epitelini, içteki nörosensöryal retina tabakasını oluşturur. İkinci ayda sinir lifi tabakasını meydana getirecek olan gangliyon hücre aksonları oluşur ve Müller hücreleri internal limitan membrana doğru uzanır. İlerde astrogliaları oluşturacak olan glioblastların göçü meydana gelir. Üçüncü ayda ise retina farklılaşması başlar. Gangliyon hücreleri ilk olarak farklılaşırken; fotoreseptör hücreleri en son farklılaşır. Müller hücreleri external limitan membranı oluşturmak üzere dış retina tabakalarına uzanır. Bipolar ve horizontal hücreleri oluşturacak hücre migrasyonları meydana gelir. Dördüncü ayda santral retina arter ve veni optik sinir içinde görünür hale gelir ve ora serrata perifer retinada ince bir çizgi olarak belirir. Müller hücreleri internal limitan membran ile sıkı bağlantılar oluşturur. Yedinci ayda rod ve kon hücreleri farklılaşır. Sekizinci ayda fotoreseptör farklılaşması ora serrataya kadar uzanır. Dokuzuncu ayda fovea depresyonu oluşur ve fovea reflesi meydana gelir. Doğumdan sonra 45. aya kadar fovea farklılaşması devam eder (9).

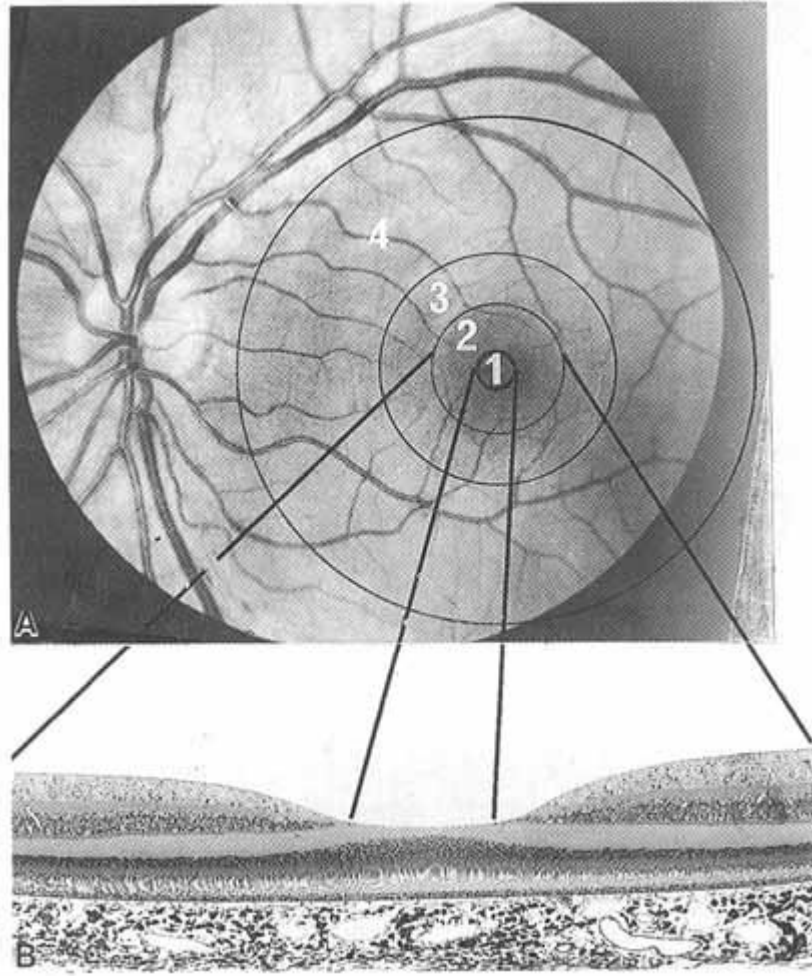
2.2.2. Retina Topografisi Ve Maküla Anatomisi

Retinanın belli başlı topografik işaretleri optik sinir başı, arka kutup, periferal retina, retina damarları ve ora serratadır. Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferal (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Periferal retina ise ekvatoryal bölge ve ora serrata olmak üzere iki alt bölgeye ayrılır. Ora serrata limbustan 6-8 mm uzaklıkta yer alır. Bireyin refraktif

durumuna bağılı 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. Ora serrata genişliği temporalde 2mm, nazalde ise 0.7-0.8mm'dir (10).

Optik sinir başı arka kutubun nazal kısmında yer alır. Maküla ise 5-6 mm çapında, horizontal aksı uzun olan elips şeklinde, optik disk temporalinde, üst temporal ve alt temporal damar yayları arasında yerleşmiş alandır. Maküla terimi (Macula Lutea= Sarı nokta) sarı ksantofilik pigmentin arka kutupta depolanması nedeniyle verilmiştir. Makülanın merkezi 1.5 mm'lik kısmında fovea (fovea santralis) bulunur. Fovea optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0.8 mm aşağısında, göz küresinin optik eksenini üzerinde yer alır. Foveolayı içerir; parafovea ve peri fovea tarafından çevrelenir. Fovea kenarı biyomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklinde refle olarak gözlenir. Fovea 22 derecelik bir eğime sahip (Klivos) ince bir tabana ve kalın bir kenara sahiptir. Foveola foveanın merkezinde ve tabanındadır. Fovea görme alanının merkezindeki 5 derecelik alanı; foveala ise 1 derecelik alanı oluşturur ancak foveola görme keskinliğinin en keskin olduğu bölgedir. Foveala 0.35mm genişliğinde ve 0.25 mm derinliğindedir, kalınlığı 108 ve 178 µm arasında değişir (11).

Foveanın içinde retina damarlarının bulunmadığı alan foveal damarsız alan ya da foveal damarsız bölge (foveal avasküler zon/FAZ) olarak bilinir. Umbo fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveola reflesidir. Bu bölgenin beslenmesi koriokapiller aę tarafından sağlanır. FAZ'ın geometrik merkezi makülanın merkezi yani fiksasyon noktası olarak alınabilir; bu nokta fundus floreseini anjiyografide işaret noktası olarak önemlidir. FAZ 250-600 µm genişliğindedir. Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki alan parafoveadır ve retinada en fazla sinir hücrelerinin bulunduğu alandır. Bu bölgede iç nükleer, ganglion hücre ve sinir lifi tabakası kalınlaşır. Bu bölgede fotoreseptör tabaka kalınlığı 40-45 µm'dir. Parafovea çevresinde perifovea olarak adlandırılan yaklaşık 1.5mm çaplı bir halka bulunur. Perifoveada retina periferinde olduğu gibi ganglion hücre tabakası tek tabakaya iner. Konilerin rod hücrelerine oranı 1:2'dir (Şekil 1) (12).



Şekil 1. Sol gözün arka kutup topografik anatomisi. A1: Foveola , A2: Fovea, A3: Parafovea, A4: Perifovea. B: Fovea'nın transvers kesitinin fundus fotoğrafı ile uyumlu retina alanının histolojik görünümü. Photomicrograph, original magnification $\times 70$. (Tripathi RC, Tripathi BJ. In: Davson, H, ed. The Eye. Academic Press, 1984)

2.2.3. Retina Histolojisi

Retina içte nörosensöryal retina, dışta retina pigment epitelini olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Bu iki tabaka arkada optik disk önde ora serrata olmak üzere gözün iç yüzeyi boyunca uzanırlar. Önde retina pigment epitelini siliyer cismin epitelini ile ; nörosensöryal retina ise siliyer cismin pigmente olmayan epitelini ile devam eder. Retina tabakaları arka kutupta kalın olup periferine doğru incelikir. Retinanın optik sinirle birleştiği yerde retina en kalın iken (0.56 mm) ora serratada en incedir (0.1 mm). Retina foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir (13).

Retina histolojik olarak 10 tabakadan oluşur. (Şekil-2).

Bu tabakalar içten dışa doğru:

1-İç limitan membran

2-Sinir lifleri tabakası

3-Ganglion hücreleri tabakası

4-İç pleksiform tabaka

5-İç nükleer tabaka

6-Dış pleksiform tabaka

7-Dış nükleer tabaka

8-Dış limitan membran

9-Koni ve basiller

10-Retina pigment epiteli'dir.

1- İç limitan membran: Retinada tüm tabakalara yayılan, glial hücrelerden özelleşmiş Müller hücrelerinin hyaloid membrana bağlantıları ile oluşan dayanıklı bir membrandır. Kalınlığı değişkendir ve optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir (14).

2- Sinir lifi tabakası: Bu tabaka gangliyon hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur.

3- Gangliyon hücre tabakası: Gangliyon hücrelerinin gövdeleri yer alır. Gangliyon hücre dendritleri bipolar ve amakrin hücreler ile sinaps yapar. Histolojik açıdan periferik retinadan farklı olarak bu gölgede ganglion hücrelerinin birden fazla nükleus katmanı bulunmaktadır. Periferik retinada ise gangliyon hücreleri daha geniş ve tek kat olarak düzenlenmiştir.

4 -İç pleksiform tabaka: Bipolar hücrelerin aksonları amakrin hücreler ile sinaps yapar.

5- İç nükleer tabaka: Bipolar, Müller, amakrin ve horizontal hücrelerin gövdelerini içerir. Foveada sinir lifi, gangliyon hücre ve iç pleksiform tabaka bulunmaz; ayrıca iç nükleer katman sayısı yarıya inmiş ve lateral olarak yer değiştirmiştir.

6- Dış pleksiform tabaka: Bipolar hücreleri ve fotoreseptör hücre sinapslarını ve horizontal hücre yapılarını içerir. İç pleksiform tabakadan dış pleksiform tabakaya inhibitör mesaj taşıyan interpleksiform nöronlar mevcuttur. Foveada Henle fiber tabakası koni ve basillerin miyelinize olmayan ve radyal gidişat gösteren liflerinden oluşur ve dış pleksiform tabakada bipolar ve horizontal hücreler ile sinaps yapar.

7- Dış nükleer tabaka: Fotoreseptör hücre nükleuslarını içerir.

8- Dış limitan membran: Müller ve fotoreseptör hücreleri arasındaki zonula adherens bağlantılarından oluşur ve albümin gibi bazı büyük molekülerin geçişine izin verir.

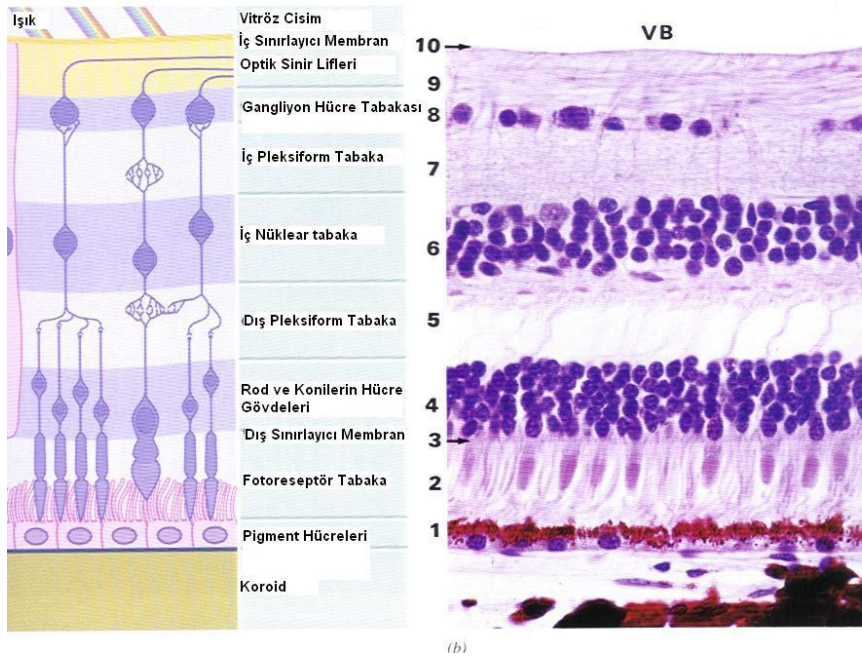
9- Koni ve Basiller: Dış segment şekillerine göre morfolojik olarak adlandırılan, yüksek oranda özelleşmiş nöroepitelial hücreler olan fotoreseptör hücreleridir. Hücre gövdeleri dış nükleer tabakada yer alan fotoreseptör hücreleri iç ve dış segmentten oluşur. İç segment hücre sitoplazmasını oluşturur; dış elipsoid ve iç myoid bölümlerden oluşmuştur. Golgi aparatı, granüler endoplazmik retikülüm ve ribozomlar myoid bölgede yoğunlaşmıştır. Mitokondriler elipsoid bölgede çok sayıdadır. İç ve dış segmentler arasında bağlantı kuran silium mevcuttur. Dış segment içinde membran katlantılarından oluşan diskler görme olayını başlatan pigmentleri içerir. Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. Rodlar uzun ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralinde rod hücrelerinin olmadığı saha 350-600 mikron çapındadır. Foveola ise kırmızı, yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapiller bulunmaz (15). Periferik retinada fotoreseptörler esas olarak basil hücreleridir. Koniler santral retinadakilerden daha kalındır.

10- Retina Pigment epitel: Retina pigment epitel (RPE) tek sıra hekzagonal hücrelerden oluşur. RPE'nin bazal tarafı bruch membranının iç katmanını oluşturan ince bazal membranın yapışması için yüzeyi arttıran kıvrımlı yapıya sahiptir. Apekslerinde ise fotoreseptörlerin dış segmentlerinin mukopolisakkarit matriks içinde gömülmesini

sağlayan villöz prosesler bulunur. Foveal bölgede RPE hücreleri en uzun ve en ince olmakla birlikte daha çok sayıda ve daha büyük melanozom içerirler. Bu özellik FFA'daki azalmış koroidal floresan görünümünün nedenidir. Periferdeki hücreler daha az pigment içerirler, daha kısa ve daha geniştirler. RPE hücreleri arasındaki “zonula okludens” ve “zonula adherens” olarak adlandırılan sıkı bağlantılar dış kan-retina bariyerini oluşturur ancak RPE ve fotoreseptörlerin dış segmentlerinin arasında sıkı bağlantı veya diğer bağlantılar bulunmaz. Görme siklusu içerisinde 11 -cis- Retinal'in tekrar oluşumu retina pigment epiteli içerisinde oluşur. Yine fotoreseptör dış segmentlerinin ihtiyaç duyduğu A vitamini kan yoluyla RPE'ye gelmekte ve buradan dış segmentlere aktarılmaktadır. RPE içindeki melanin pigmenti ışık saçılımını önler; böylece oluşabilecek görsel aberasyonların önüne geçilir. Dış segment komşu pigment epitel hücrelerinden uzanan mikrovilluslarla yakın ilişkilidir. RPE sürekli yapılıp dökülen fotoreseptör dış segmentlerini fagosite eder. Subretinal sıvı dengesi ve mikrovillusları ile fotoreseptör dış segmenti sararak retinayı yerinde tutar.

2.2.4. Bruch Zarı

RPE'nin taban kısmı beş tabakadan oluşan Bruch zarına yapışmıştır. Bu tabakalar içten dışa; RPE bazal zarı, iç gevşek kollajen alan, esnek liflerin oluşturduğu orta tabaka, dış gevşek kollajen alan, koryokapillaris ve endotelinin bazal zarıdır (16).



Şekil 2. Retinanın histolojik görünümü.

Görme işlemi 2 basamakta gerçekleşir;

Birinci basamak; basıl ve koni reseptörlerinde ışık enerjisiyle meydana gelen fotokimyasal reaksiyonlar sonucu kromoforlarda konformasyonel değişiklikler gerçekleşmesidir. Basillerin görme pigmenti rodopsin, konilerin görme pigmenti iodopsindir. Rodopsin ve iodopsinin membrana bağlı alt ünitisi olan opsin aktive olur. G-proteini ile etkileşime girerek transdusin adını alır. Transdusin, siklik GMP'yi (cGMP) parçalayacak olan fosfodiesterazı aktive eder. Karanlıkta fotoreseptörlerde yüksek miktarda bulunan cGMP, sitoplazmik yüzeydeki Na^+ kanallarına bağlanıp açık kalmalarını sağlar. Sonuçta fotoreseptör hücrelerinin membranları düşük membran potansiyeline sahip olur.

İkinci basamak ise ışık enerjisiyle cGMP konsantrasyonunda azalma ve plazma membranında Na^+ geçirgenliğinde düşüş gözlenmesidir. Fotoreseptörlerin hiperpolarize olmasıyla nörotransmitter salınımı azalır. Bunu algılayan bipolar hücreleri tarafından beyne iletilecek elektriksel impulslar başlatılır. Oluşan impulsların beyne iletilmesinde anahtar rolü fotoreseptör, bipolar ve gangliyon hücre tabakaları oynar (17).

2.2.5. Kan-Retina Bariyeri

1. Dış Kan-Retina Bariyeri: Retina pigment epiteli (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan ve desmozomlardan oluşmaktadır.

2. İç Kan-Retina Bariyeri: Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (zonula occludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.

Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar (18). Doku (retina) ve damar içi (plazma) arasında sıvı oluşum ve emilim dengesi, arada kan-retina bariyeri olacak şekilde, iki taraftaki maddelerin hidrostatik ve ozmotik basınç farklarına bağlıdır. Molekül büyüklüğü ve elektrik yükü de geçişi etkiler. Müller hücrelerinin ise sıvı rezorpsiyonunda etkili olduğu kabul edilmektedir (19).

2.2.6. Retina Kan Dolaşımı

Göz ve orbita yapılarının beslenmesi internal karotis arterin ilk dalı olan oftalmik arterden olur; ancak oftalmik arter %2 oranında orta meningeal arterden köken

alır. Oftalmik arter optik sinir ile birlikte optik foramenden orbitaya girip öne ve yukarı döner. Optik sinirin alt yanından geçip içe ilerler. Orbitanın iç duvarından yükselip nazosilyer siniri geçtikten sonra üst oblik ve iç rektus kası arasından ikiye ayrılıp dorsonazal ve supratroklear dallar ile sonlanır. Optik sinirin dış kısmındayken ana dallarını verir (20).

- Santral retina arteri
- Arka siliyer arterler
- Lakrimal arter
- Supraorbital arter
- Ethmoidal arterler

Santral retina arter ve arka siliyer arter retina kanlanmasını sağlayan ana damarlardır. Gözün kanlanmasının %85'i arka siliyer arterler yoluyla koroid tarafından sağlanırken, %15'i santral retinal arter tarafından sağlanır. Santral retinal arter oftalmik arterin birinci dalıdır. Göz küresinin 12-20 mm arkasında optik sinire girer ve optik sinir merkezinde optik sinirin fibröz septalarıyla bağlantılı bir fibröz kılıf tarafından sarılır. Optik disk kenarı ile kesiştiği alanda 94-120µ çapındadır. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Nazal dallar doğrudan ora serrataya doğru yönelirken, temporal dallar fovea santralis etrafında ark oluşturdudan sonra ora serrataya yönelir. Dallanan santral retina arterleri sinir lifi, gangliyon hücre tabakası boyunca uzanır. Küçük arterioller ise kapiller ağı oluşturmak için iç pleksiform tabakaya ulaşır. Santral retinal arter retinanın iç 2/3 kısmının kanlanmasından sorumludur. Gangliyon ve bipolar hücreleri besler. Retina arteriollerinin iç limitan membran ile yaptığı kollajen bağlantılar vitreusun çekinti yaptığı durumlarda kanamaya sebep olur. Santral retina arteri dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Santral retina arteri ilk dallarını verdikten sonra elastik lif ya da internal elastik membranı içermez böylece arteriol özelliği kazanır. Perifere doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler. En küçük perifer arterioller 8-15µ çapındadır. Santral retina arteri belirgin anastomozlar yapmadığı için end arter olarak kabul edilir. Santral retina arterinin pial dalları ile oftalmik arter dalları arasındaki küçük anastomozlar santral retina arteri oklüzyonunda önem kazanır (21,22). Sayıları bir ile

beş arasında değişebilen arka siliyer arterler oftalmik arterden köken alırlar ve %77 vakada oftalmik arterden santral retina arterinden sonra çıkarlar. Arka siliyer arter sayıları 10 ile 20'yi bulabilen kısa arka siliyer arter dallarını vererek optik sinire yakın bir komşuluk içinde (paraoptik kısa arka siliyer arterler ve mediyal ya da lateral distal kısa arka siliyer arterler) skleraya girer. Kısa arka siliyer arterler optik disk ve ekvatoryal alana kadar koroid dolaşımını sağlar. Retina dış 1/3 kısmını besler. Kon, basil ve retina pigment epitelinin beslenmesi diffüzyon yoluyla koroid kapilleri ve derin iç retina kapilleri tarafından sağlanır.

Olguların %6-20'sinde ise koroidden köken alıp retina venöz sistemine dökülen ve papillanın temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sulayan silioretinal arter bulunmaktadır.

Retina arteriyolları ve venülleri arasında kapiller bulunur. Embriyolojik gelişimde astrositler tarafından salgılanan vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) ile öncelikle retinanın sinir lifi tabakasında bulunan yüzeyel kapiller yatak oluşur daha sonra fotoreseptör tabakasının yarattığı hipoksi nedeniyle VEGF seviyesi tekrar artar ve dış pleksiform ve iç nükleer tabaka birleşim yerinde bulunan derin kapiller yatak oluşur. İki yatak arasında dik olarak uzanan kapiller bulunur. Retina kapillerleri çoklu arteriyoller bağlantılar içerir böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Arter anomalileri daha çok sinir lifi katındaki yüzeyel ağı etkilerken, venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidirler. Radyal peripapiller kapiller optik disk çevresinde yüzeyel olarak bulunan retina arterlerine paralel seyreden özel kapiller yapılarıdır. Radyal peripapiller kapiller birbirleriyle ve derin kapiller yatakla çok seyrek anastomozlar yaparlar. Retina ven oklüzyonunda görülen pamuk atılmış eksuda ve glaukoma izlenen Bjerrum skotomu patogeneğinde rol oynarlar. Retina kapiller duvarı endotel hücreleri, perisitler ve bazal membrandan oluşur. Retina ven oklüzyonlarında perisit kaybına bağlı kapiller duvar zayıflar ve mikroanevrizma ya da makroanevrizmalar oluşur.

Retina kapillerinin boyutu koroid kapillerinin yaklaşık yarısı kadardır. Koroid damarları fenestrasyonlar içerir ve yüksek geçirgenliğe sahiptir ancak normal retina kapilleri fenestrasyonlar içermez, geçirgenlikleri düşüktür ve sıkı bağlantıları sayesinde iç kan retina bariyerini oluştururlar. Retina pigment epitelinde üretilen VEGF sıkı bağlantılara ve fenestrasyonlara etki edebilir. VEGF koroid kapillerinin geçirgenliğinde

önemli rol oynar ancak VEGF artışı ile retina kapillerindeki sıkı bağlantıların önemli bir proteini olan okludin azalır ve retina kapillerinin geçirgenliği artar. Retina ven tıkanıklığında VEGF salınımı artarak patolojik seviyelere ulaşır ve endotel hasarı ve kapiller geçirgenlikte artış meydana gelir. Kapillerden retinaya kan, protein ve lipid sızar.

Foveal avüsküler zon 400µm çapındadır ve kapiller ve astrositler bulunmaz. FAZ sınırları tek katlı kapiller ile çevrelenir. FAZ'dan uzaklaştıkça kapiller tabaka trilaminer bir hal alır.

Kapiller venöz sistemin en küçük damarları olan venüllere dökülür. Venüllerin çapı büyüdükçe damar duvarlarında kollajen görülmeye başlar ve böylece kapillerden sadece histolojik olarak ayrılırlar.

Ora serratada venler, arterlere göre daha periferik ilerler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederek ve papillada toplanarak santral retina venini oluştururlar. Santral retina veni optik sinir etrafındaki meningeal kılıflardan geçtiği için, kafa içi basınç artışlarına hassastır. Santral retina veni ve vorteks venleri, oftalmik vene, sonra da kavernoöz sinüse dökülür. Kavernoöz sinüs embolisi bu nedenle ikincil santral retina ven tıkanıklığına neden olabilir. Santral retina veninin duvarı endotel hücreleri, subendotelyal doku, elastik fiberler, az miktarda düz kas hücresi ve ince konnektif dokudan oluşur. Çevresindeki retina dokusundan astrosit ve müller uzantıları ile ayrılır. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Bu bölgelerde gangliyon hücre tabakası, iç ve dış nükleer tabakalarda incelmeye gözlenir ayrıca arterler iç limitan membrana venler ise dış limitan membrana yakındır. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter vene bası yapar (Gunn belirtisi). Optik disk çevresinde retina venöz sistem ve koroid venöz sistemi arasında mikroanastomozlar bulunmaktadır. Santral retina veni oklüzyonunda retina venöz basıncı arttığından anastomoz alanlarında optosiliyer şant oluşumu meydana gelmektedir (22).

2.3. MAKÜLA ÖDEMI

2.3.1. Maküla ödeminin fizyopatolojisi

Maküla ödemi hastaların görme keskinliklerini ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyebileceği için retina patolojileri içinde önemini korumaktadır. Çoğunlukla retina damar ağının etkileyen birçok intraoküler ve sistemik hastalığın bulgusu olabilir. Çeşitli retina hastalıklarındaki maküla ödemi fizyopatolojisi birden çok faktörle ilişkilidir. Retina hacminde artışla sonuçlanan herhangi bir nedene bağlı sıvı artışı retina ödemi olarak tanımlanmaktadır. Retina hacminde artışla sonuçlanan sıvı artışı iki şekilde görülebilir. Bunlar; intrasellüler sıvı artışı (sitotoksik ödem) ve ekstrasellüler sıvı artışıdır (vazojenik ödem). Retina ödeminin başlangıcında her iki tip de görülebilir ancak sıklıkla karşılaşılan kan retina bariyerinde yıkılma sonucu ortaya çıkan ekstrasellüler sıvı artışı yani vazojenik ödemdir. Ozmotik kuvvetler, hidrostatik faktörler, kapiller geçirgenlik ve doku kompliyansı arasındaki denge ile ekstrasellüler alana sıvı ve protein geçişi önlenir. Maküla ödemi ise nörosensöryal retinanın ekstrasellüler alanında sıvı birikimi ve retina kalınlaşması olarak tanımlanabilir. Maküla ödeminde dış pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakalarda sıvı birikimi, müller hücrelerinde şişme (sitotoksik ödem) izlenebilir. Makülanın özellikli yapısı maküla ödemi kolaylaştırmaktadır. Bu özellikler; yüksek hücre konsantrasyonu ve metabolik aktivite, Henle tabakasının maküla merkezinde laterale yer değiştirmesi, dış pleksiform tabakanın gevşek yapısı, FAZ'ın sıvı emilimini zorlaştırmasıdır. Maküla bölgesinde kapiller arası mesafe 65-100 mikrondur. Retinadaki pasif diffüzyon mesafesi ise 45 mikrondur. Retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü ekstrasellüler boşluk oluşturmaktadır. Elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana verilmesi ile bu durum sürdürülür. Dış ya da iç kan retina bariyerinin bozulması halinde, özellikle proteinler olmak üzere plazma bileşiminin daha büyük bir bölümünün geçişi artarak ekstrasellüler hacim genişler (23).

SRVT'de özellikle dış retina tabakalarında meydana gelen aşırı sıvı birikimi ikincil eksüdatif maküla dekolmanına sebep olabilir.

Kistoid maküla ödemi (KMÖ) terimi biyomikroskopi, FFA ya da OCT ile makülada çok odaklı kist benzeri sıvı birikimi olarak tanımlanabilir. Kistoid maküla

ödeminde kistler klasik olarak Henle'nin dış pleksiform tabakasında izlenir ancak altta yatan etyolojiye bağlı olarak retinanın diğer katlarında da sıvı dolu boşluklar izlenebilir.

Maküla ödemi çoğunlukla damar geçirgenliğinde (özellikle kapiller yatak) artışla birlikte dir. Artmış damar geçirgenliği retina intertisyumuna sıvı, protein ve diğer makromoleküllerin geçişine sebep olur. Prostaglandinler, lökotrienler, protein kinaz C, nitrik oksit, VEGF, tümör nekrozis faktör, insülin benzeri büyüme faktörü-1, interlökin 6 ve interlökin 8 gibi sitokinler altta yatan sebebe bağlı olarak damar geçirgenliğinde artışa sebep olabilir. Retinada artmış VEGF mRNA'nın kan retina bariyerini etkileyerek vasküler geçirgenliği arttırdığı ve maküla ödeminde sebep olduğu bildirilmiştir (24).

Deneysel olarak RVDT yapılan hayvan modelinde Müller hücrelerinin disfonksiyonu gösterilmiştir. Müller hücre fonksiyon bozukluğu, potasyum kanal inaktivasyonu ve aquaporin-4 kanal bozukluğuna yol açarak maküla ödeminde katkıda bulunabilir (25).

Vasküler geçirgenlikte artışın sebebinin sıklıkla lökostaza bağlı endotel hasarı olduğu düşünülmektedir. Vazodilatasyon, artmış lümen içi basınç ve artmış kan volümü kan akımını arttırarak vasküler geçirgenliğin daha da artmasına sebep olabilir. Özellikle diyabetik retinopati ve operasyon sonrası görülen maküla ödeminde RPE alterasyonları da önemli rol oynamaktadır. Epiretinal membran traksiyona bağlı stres ile kapiller geçirgenliği etkileyerek ya da kapiller geçirgenlikten bağımsız olarak maküla kalınlığında artışa ve KMÖ'ye sebep olabilirler. Optik diskten sıvı sızıntısına sebep olabilen patolojiler aynı zamanda maküla ödeminde de sebep olabilir (26).

2.3. 2. Maküla Ödeminin Etyopatogenezi

Maküla ödeminde neden olan patolojileri başlıca yedi büyük gruba ayırabiliriz (27).

1-KRONİK İNFLAMASYON

A-Intraoküler cerrahi

-Afakik ve Psüdogonik KMÖ

*Irvine Gass Sendromu

*Vitreus Wick Sendromu

-Vitreus cerrahisi

-Glokom Cerrahisi

-Kornea Nakli

-Kombine Cerrahiler

B-Enflemtuvar hastalıklar

-Pars Planit

-Sarkoidoz

-Behçet Hastalığı

-Birdshot Retinokoroidopatisi

-Vogt- Koyanagi-Harada

-Sitomegalovirüs Retinokoroidopatisi

-Akut Retinal Nekroz

-Toksokariasis

-Tokso plazmozis

-Sistiserkozis

2- Retinanın Vasküler Hastalıkları

A-Metabolik Hastalıklar

-Diyabetik retinopati

B-İskemik Hastalıklar

-Retina ven tıkanıklığı

-Venöz Staz Retinopatisi

-Hamilelik Toksemisi

-Dissemine Vasküler Koagülopati

-Kollajen Vasküler Hastalıklar

-Trombotik Trombositopenik Purpura

-Radyasyon Retinopatisi

C-Yapısal Değişiklikler

-Makroanevrizma

-Retinal Telenjektaziler

-Coats Hastalığı

-Mekanik Faktörler

*Vitreomaküler Traksiyon Sendromu

*Epiretinal Membran

*Maküler Hole

*-Traksiyonel Retina Dekolmanı

D-Vazoproliferatif Hastalıklar

- Vazoproliferatif Tümörler
- Koroidal Neovaskülarizasyon

3-Hidrostatik Faktörler

- Malign Hipertansiyon
- Hipotoni

4-Herediter Hastalıklar

- Herediter Retinal Distrofiler

5-İntraoküler Tümörler

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

6-Toksik Etkiler

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

7-Diğer Sebepler

- Optik Pit
- Optik Nevrit
- Papilödem

İnflamasyona bağlı maküla ödemi patogeneğinde hem inflamatuvar hem vasküler süreçler rol oynar. Birçok inflamatuvar mediatör (Prostaglandinler, Anjiotensin, İnterlökin...) damar geçirgenliğinde artışa yol açar. Artan damar geçirgenliği de inflamatuvar süreci tetikleyerek kısır döngüye neden olur (28).

Diyabetik fokal maküla ödemi intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA), dilate veya normal kapiller segmentlerden ve özellikle mikroanevrizma kümelerinden sızıntı sonucu oluşurken, diffüz maküla ödemi iç kan-retina bariyerinin yaygın bir şekilde bozulması sonucu oluşur. Sadece mikroanevrizmalardan değil retina kapillerlerinden hatta arteriollerden de diffüz sızıntı vardır. Diyabetik maküla ödemi patogenezinde vasküler geçirgenlik artışı dışında vitreus ve arka hyaloid membranın da önemi vardır (29).

Radyasyon retinopatisinde radyasyona maruziyet sonucunda diyabetik maküla ödemi benzeri ödem ya da kistoid maküla ödemi izlenir.

Retina telenjiektazisinde kapiller yatağın telenjiektazisi ve kapiller yetmezlik nedeniyle, Coats hastalığında ise ektatik arteriol ve venöz dilatasyonlar nedeniyle ve retina arter makroanevrizmasında retina arteriollerindeki edinsel ektazi nedeniyle oluşan damar geçirgenliğinde artış ile maküla ödemi gelişir.

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

Hipotonide olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncın düşmesi ya da malign hipertansiyonda olduğu gibi intravasküler basıncın artması iç ve dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve maküla ödeme sebep olur.

Retinitis Pigmentosada ise RPE ve perifoveal kapillerlerde geçirgenlik artışı sonucu KMÖ görülür.

Subfoveal koroidal melanom direkt yolla, fovea dışında bulunup foveaya uzanan subfoveal eksudaya sebep olan koroidal melanom ise indirekt yolla maküla ödeme sebep olabilir. Ayrıca intraretinal mikrovasküler anormallikler nedeniyle KMÖ gelişebilir. Koroidal nevüs ve kapiller hemanjiomlar da kistoid maküla ödeme yol açar.

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

Retina ven tıkanıklığına bağlı iskemi ve hipoksi sonucu iç kan-retina bariyerinin bozulması ile distal kapiller yataktan sızma olur ve maküla ödemi oluşur. Damarlardan meydana gelen sızıntı, inflamasyon, anjiogenez maküla ödeminde rol oynar (23).

2.4. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI

2.4.1. Retina Ven Dal Tıkanıklığı

Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır ve sıklıkla görme keskinliğinde azalmaya neden olur (30). Popülasyon bazlı çalışmalarda sıklığı %0.3 ve %1.1 arasında gösterilmiştir. Kadınlar ve erkeklerde sıklığı eşittir. Daha çok 60-70 yaşlar arasında görülür (31). RVDT, SRVT'ye göre yaklaşık 3-6 kat daha sık görülür. Arterio-venöz çaprazlaşma alanlarının en sık bulunduğu üst temporal retina alan RVDT'nin en sık görüldüğü alandır (32,33).

RVDT tıkanıklık yerine ve perfüzyon durumuna göre sınıflandırılabilir:

Tıkanıklık yerine göre;

1- Periferik (majör) RVDT

2- Maküla ven dal tıkanıklığı (maküler) olmak üzere ikiye ayrılır.

Perfüzyon durumuna göre;

1- İskemik tip

2- İskemik olmayan tip olmak üzere ikiye ayrılır.

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

RVDT büyük retinal venlerden birinin etkilendiği majör RVDT ve maküla venlerinin tutulduğu maküler tip RVDT olarak ikiye ayrılabilir. RVDT'nin %66'sı üst temporal kadranda, %22-43'ü ise alt temporal kadranda izlenir (34). Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklığının klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda (%1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. Nazal kadrandaki ven tıkanıklığı klinik bulgu vermediğinden neovaskülarizasyon veya vitreus içi hemoraji sıklıkla izlenebilir. Ven dal tıkanıklığının

yaklaşık %17'si makülayı drene eden küçük damarların tıkanıklığı ile oluşur. Makülada meydana gelen RVDT'de tutulan alan küçük olduğundan neovaskülarizasyon ya da vitre içi hemoraji görülme olasılığı daha azdır ancak maküla ödemi görülme olasılığı daha fazladır. Olguların %5-10'unda diğer gözde de ven dal tıkanıklığı gelişir (35).

2.4.2. Santral Retina Ven Tıkanıklığı

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

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

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

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

Her iki tipte de ön ve arka segment neovaskülarizasyonu retina iskemi derecesine bağlıdır. Santral retina ven oklüzyonu çalışmasında 3 yıl boyunca izlenen hastalarda neovaskülarizasyon en hızlı ilk 4 ayda görülmüştür. İskemik SRVT hastalarının %60'ında, non iskemik SRVT hastalarının %15'inde 3-5 ay sonrasında iriste neovaskülarizasyon gelişebilir (36).

Papilloflebit ise genç erişkinlerin SRVT'sidir. Sıklıkla 20-30 yaş grubunda görülmektedir. Optik disk ödemi belirgin olup tabloya inflamatuvar ve tıkaçıcı mekanizmalar katılmaktadır.

2.4.3. Hemisfer Ven Dal Tıkanıklığı

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

2.4.4. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Patogenezi

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

Arteriovenöz çaprazlaşma: Koyanagi 1928 yılında RVDT ve arteriovenöz çaprazlaşma alanları arasındaki ilişkiyi belirtmiştir. Arteriovenöz çaprazlaşma alanlarının çoğunda venin ince duvarı kalın ve rijit arter duvarı ile yüksek hücresellik içeren retina arasında uzanır. RVDT'ler hemen her zaman arter ve venin arteriovenöz çaprazlaşma bölgesindeki ortak adventisya kılıfını paylaştığı yerde oluşur. Özellikle aterosklerotik arterlerde rijidite daha da artar ve RVDT riski artar. Ayrıca aterosklerotik arterler endotelin-1 üretimini arttırarak venöz konstriksiyonun artmasına sebep olabilir (37).

Zhao ve arkadaşlarının 106 RVDT hastasında yaptıkları çalışmada etkilenen gözlerin %99'unda arter venin önünde (vitreal kavitesine doğru) bulunmuştur. Ancak başka faktörlerin de etkisi önem kazanmaktadır çünkü normal gözlerin %60'ında da arterler ön yerleşimlidir (38).

Arteriovenöz çaprazlaşma bölgesinin dışındaki yerlerde görülen tıkanıklıklarda inflamatuvar etiyolojinin patogeneizde yer aldığı düşünülmektedir.

Damar duvarındaki dejeneratif değişiklikler: Arteriovenöz çaprazlaşma yerinde bulunan venin histolojik incelemesinde endotel ve media intimasında alterasyon bazal membranda lokal kalınlaşma, ekstrasellüler matriks ve adventisyada kalınlaşma izlenmiştir (39).

Ven dal tıkanıklığının uzun sürdüğü olgularda ise ven lümeninde rekanalize olmuş organize trombus gösterilmiştir. Sistemik hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve

sigara kullanımının ven tıkanıklığı ile birlikteliği bilinmektedir. Bu sistemik sebeplerin de etkisiyle oluşan arteriyel skleroz arteriyel duvarda rijiditeyi artırarak ve venle ortak paylaştıkları adventisyada kontraksiyona neden olarak vene olan basıyı artırabilir. Artan bası sonucu kan akımında türbülans oluşur ve vendeki endotel hasarı artar (39). Tıkanıklığın distalinde retina atrofisi, retina neovaskülarizasyonu, intraretinal mikrovasküler anomaliler ve kistoid maküla ödemi gözlenmiştir. Tıkanan venin 3 hafta sonra kısmi olarak açılması venöz basıncın artmasına ve retina ödemeine yol açmaktadır. Artmış venöz kan basıncı kollateral kapillerlere iletilmektedir. Türbülant kan akımının yol açtığı endotel hasarı ve hipoksiye bağlı olarak hemoraji ve eksüdasyon gelişir. Sinir liflerinin aksonal transportunun bozulması sonucu ise yumuşak eksüdalar oluşur.

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

Hematolojik değişiklikler: Yüksek kan viskozitesi ile ven dal oklüzyonu arasında ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Düşük kan akımı ve eritrosit agregasyonunda kan viskozitesi daha da artabilir. Trombozis ve fibrinoliz dengesinin bozulması tartışılan diğer bir patogenezdır. Ven dal oklüzyonu ile ilişkisi tartışılan hematolojik patolojiler şunlardır; faktör V Leiden mutasyonu (aktif protein C direnci) , protein C ve protein S yetersizliği, anti-trombin III yetersizliği, protrombin (Faktör II) gen mutasyonu, anti-fosfolipit antikorları, hiperhomosistinemi.

Protein C yetersizliği bulunan hastalarda yüzeysel ve derin ven trombozları ve pulmoner emboli gelişebilir. RVT'de Bombeli ve ark.'ları normal protein C ve S seviyesi bulmuşlardır (40). RVT ile yapılan bir kohort çalışmasında aktif protein C direncinde artmış sıklık gösterilmişken (41) Gottlieb ve ark.'larının çalışmalarında ise bu ilişki doğrulanmamıştır (42). Yapılan çalışmalarda RVT ile anti-trombin III yetersizliği ya da protrombin (Faktör II) gen mutasyonu arasında ilişki bulunmamıştır (43,44). Artmış anti-fosfolipit antikorları ve lupus antikorları varlığı ile RVT arasında ilişki saptanmıştır (45). Yau ve ark.'ları yaptıkları metanalizde hiperhomosistinemi ve anti-kardiyolipin antikorları ile RVDT arasında ilişki saptarken, Di Capua ve ark.'ları

hiperhomositinemi ve anti-kardiyolipin antikorları ile RVDT arasında ilişki bulunmamıştır (46,47).

2.4.5. Santral Retina Ven Tıkanıklığı Patogenezi

Birçok faktörün kombinasyonunun SRVT’de etkili olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler lokal anatomik faktörler, damar duvarı değişiklikleri, tromboza yatkınlık olarak özetlenebilir. Histolojik çalışmalar; SRVT’nin tüm formları için tek ortak mekanizma belirtmişlerdir: Lamina kribroza veya daha posterior düzlemde santral retina veninde tromboz. Retina venöz dolaşımı özellikle lamina kribroza arkasında artan bir dirence sahiptir. Bunun sebebi göz içi ve sistemik basınç artışlarına karşı damar kollapsının önlenmesidir. Bu bölgedeki venöz endotelinin arteriyal özellikler göstermesi hemodinamik stresi göstermektedir. Lamina kribroza seviyesinde oluşan ven oklüzyonu bu seviyenin hemen arkasında oluşan oklüzyonlara göre daha iskemik olma eğilimindedir. Santral retina arteri santral retina veni ile ortak bir adventisyal kılıf içerir. RVDT’de olduğu gibi özellikle aterosklerotik arterler vene bası uygulayarak türbülansa, endotelya hasarına ve trombüs oluşumuna sebep olabilir. Post mortem çalışmalarda SRVT olan bölgede yaşla birlikte artan konstriksiyon ve yüksek kan velositesi izlenmiştir. RVDT’de olduğu gibi trombotik faktörlerin patogenezdaki etkisi tartışmalıdır. Faktör V Leiden, hiperhomositinemi, protein C ve S yetersizliği, antifosfolipit antikor sendromu ve faktör XII eksikliği ile SRVT arasında ilişki belirten yayınlar mevcuttur; ancak bu yayınlar retrospektif, tüm RVT tiplerini bir arada içeren, birçok faktörün bir arada incelendiği az hasta sayılı çalışmalardır (36).

2.4.6. Retina Ven Dal Tıkanıklığı ve Santral Retina Ven Tıkanıklığında Risk Faktörleri

RVDT’ye ve SRVT’ye birçok faktör neden olabilmektedir. Bu sebepler sistemik nedenler ve göz ile ilgili nedenler olarak ikiye ayrılabilir.

I-Sistemik nedenler:

- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Ateroskleroz
- Diyabetes mellitus
- Hematolojik nedenler

- Oral kontraseptif ve anabolik steroid kullanımı
- Hamilelik
- İnflamatuvar nedenler

II- Göz ile ilgili nedenler:

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

Sistemik arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, yirmi yaşında artmış vücut-kitle indeksi, glokom öyküsü RVDT için risk faktörü olarak sayılırken; diyabet varlığı majör bir bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (48). İleri yaş RVDT gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (49).

Göz Hastalığı Vaka-Kontrol çalışmasında SRVT ile ilişkili hastalıklar; sistemik arteriyel hipertansiyon, diyabet, açık açılı glokom olarak belirlenmiştir (50). Yapılan bir çalışmada HT'nin SRVT ile kıyaslandığında daha yüksek oranda ven dal tıkanıklığına yol açtığı saptanmıştır (51).

Ven dal tıkanıklığı geçiren olgularda 10 yıl sonra koroner kalp hastalığı gelişme riskinin arttığı bulunmuştur.

Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı damar duvarında intima proliferasyonuna ve pıhtılaşma sisteminde anormalliklere yol açarak trombüs oluşumuna neden olur. Ayrıca östrojen içeren ilaçlar venlerde genişlemeye yol açarak kan akımında düzensizliğe neden olur ve pıhtı riskini artırır. Anabolik steroid kullanımında ise retinal arter hipertansiyonu ve hiperviskozite RVT riskini arttırabilir.

Hamilelikte artan östrojen nedeniyle meydana gelen ven genişlemesine bağlı kan akımı bozukluğu pıhtı oluşma riskini arttırmaktadır (52).

Lokal ya da sistemik vaskülitler ile RVT arasında ilişki belirtilmiştir. Bunlardan bazıları; Ailevi akdeniz ateşi, immun yetmezlik sendromları, Takayasu arteriti, Churg-Strauss sendromu, sarkoidoz, tüberküloz, sifiliz, antifosfolipid sendromu,

sistemik lupus eritematozus ve Behçet hastalığıdır. Behçet hastalığı bulunan Türk popülasyonunda %6 oranında RVT izlenmiştir (53,54).

Glokom hastalarında RVDT ya da SRVT gelişme riski eşit bulunmuştur. Glokomun intraoküler basıncı yükselterek venöz stazı artırmasının RVT patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (53).

Hipermetropide gözün aksiyal uzunluğu normalden kısa olduğu için sklera kanalı daha dardır. Bu darlığa ilaveten komşu arterde sklerotik değişiklikler de mevcutsa ven akımının olumsuz yönde etkilenebileceği ileri sürülmüştür. Brown ve ark.'larının yaptıkları çalışmada SRVT'si olan gözlerde aksiyel uzunluk kontrol grubuna göre daha kısa bulunmuştur (55). Arıtürk ve ark.'ları SRVT'si olan gözlerde yaptıkları çalışmada aksiyal uzunluğun kontrol grubundan daha kısa olduğunu, diğer sağlam göz ile aralarında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (56). Ven dal tıkanıklığı geçiren gözlerde ise hipermetropi sık görülmüş olsa da kısa aksiyel uzunluk ve ven dal tıkanıklığı arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır.

Optik disk drusen ve ödemi lamina kribroza düzeyinde vene bası yaparak SRVT'ye yol açabilmektedir. Optik disk melanositomasının santral retina venine bası yaparak tıkanıklığa neden olduğu bildirilmiştir (57,58).

RVT'de aterosklerotik hastalıklar ön plandadır ancak genç, bilateral RVT'si bulunan ve kardiyovasküler risk faktörü bulunmayan hastalarda trombofilinin araştırılması önerilebilir (46).

Retina ven dal tıkanıklığı çalışmasında bir gözünde RVDT bulunan hastaların %10'unda diğer gözünde RVT gelişme riski bildirilmiştir (30).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyelerinin (HDL) yüksek olması ve hafif-orta düzeyde alkol tüketimi retina ven dal tıkanıklığı riskini azaltan faktörlerdir.

Artmış fiziksel aktivite artışı, post-menopozal östrojen kullanımı SRVT riskini azaltmaktadır. Antikoagülan ajan kullanımının SRVT üzerinde koruyucu etkisi bulunmamıştır.

2.4.7. Retina Ven Dal Tıkanıklığı ve Santral Retina Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular

RVDT’de klinik tutulumun yerine ve tıkanıklığın derecesine bağlıdır. Periferik (majör) RVDT tutulan kadrana bağlı olarak asemptomatik olabileceği gibi; ani başlangıçlı görme bulanıklığı ve görme alanı defekti şikayetlerine de sebep olabilir. Maküler RVDT’de ise santral görme keskinliği bozulurken; perifer görme alanı korunur. Nadiren saniyeler-dakikalar süren geçici görme kaybı şikayeti de görülebilir. Haftalar sonra kısmi tıkanıklığı olan venin zamanla tam tıkanıklığa dönmesi ile görme kaybı şikayeti ortaya çıkabilir. Görme keskinliğindeki ortalama azalma perfüze RVDT için 20/60 perfüze olmayan tip RVDT içinse 20/50’dir (59).

Santral skotom, parasantral skotom, segmental periferik kontraksiyon paternleri izlenebilen görme alanı defektleridir. Uzun süreli obstrüksiyonlar absolu skotomlara, kısa süreli obstrüksiyonlar ise rölatif skotomlara neden olabilir (60).

SRVT’de en sık görülen semptom ani görme kaybıdır. Daha nadiren hastalar görmede birkaç saniye süren ve tamamen düzelen geçici görme kayıplarından şikayet edebilirler. Bu semptomlar günler aylar içinde tekrarlayabilir ve ardından görme düşebilir ya da tamamen normale dönebilir. Nadiren hastaların ilk başvuru nedeni neovasküler glokoma bağlı ağrı ve görme kaybı olabilir. Başlangıç görme keskinliği klinik tablonun şiddetini anlamak açısından önemlidir ve maküla hemorajisi, maküla ödemi ve maküla iskemisinden etkilenebilir. Uzun vadede ise kronik kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon ya da retina pigment epiteli dispersiyonu ve pigment kümelenmesi ile fotoreseptör hasarına yol açarak görme keskinliğinde azalmaya sebep olabilir. Uzun vadede görme keskinliğinde azalmaya neden olan diğer durumlar ise epiretinal membran ve maküla iskemisidir. Başlangıç görme keskinliği ve retina iskemisinin derecesi sonuç görme keskinliğini etkilemektedir. Retina iskemisi klinik gidişi belirlemesi açısından önemlidir. Görme keskinliğinin 6/60 altında olması, 1.2 log ünitesinden yüksek rölatif afferent pupil defektinin izlenmesi, belirgin merkezi görme alanı defekti, artmış atılmış pamuk eksüda ve elektroretinografide b dalgası amplitüdünde azalma iskemi ile ilişkili bulunmuştur (61).

SRVT’nin akut döneminde etkilenen gözde GİB tipik olarak diğer göze göre daha düşüktür. Bu fark zamanla azalarak haftalar, aylar içinde diğer gözle eşitlenir. Geç

dönemde ise aç ı neovaskülerizasyonu ve neovasküler glokom gelişen olgularda göz iç i basınc ı yükselir (62).

2.4.8. Retina Ven Dal T ıkanıklığı ve Santral Retina Ven T ıkanıklığında Teş his

Genellikle akut VDT teş hisi klinik muayenede oftalmoskopik olarak konulabilir. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) ve Optical Coherence Tomography (OCT) ile de anatomik ve iskemik değ iş ikliklerin ve maküla ödeminin daha iyi gör üntülenmesi sağ lanır.

1. Oftalmoskopi

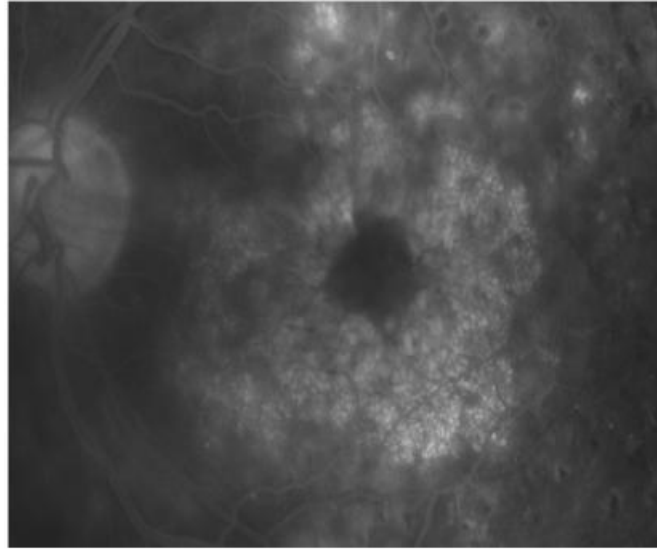
RVDT için karakteristik oftalmoskopik bulgular, arteriyovenöz ç aprazlaş ma bölgesinin üzerinde venöz dilatasyon ve kıvrım artışı, retinada venin dağılımına sınırlı alev şek illi ve nokta-benek hemorajiler, iskemi ile orantılı olarak pamuk atılmış eksü dalar, sert eksü dalar, retina ödemi gör ülmesidir. Bonnet bulgusu (Arterio venöz keş iş me alanında kanama) izlenebilir. Kısmi tıkanıklıklarda nispeten daha az hemoraji gör ülr. Bazen kısmi RVDT, hemoraji ve ödemde artma ve gör me keskinliğ inde düş me ile tam tıkanıklığ a ilerleyebilir. Tıkanıklık optik diske ne kadar yakı nsa klinik o kadar ş iddetli olma eğ ilimindedir. RVDT'nin eski oldu ğ unu gösteren bulgular ise damarlarda kılıflanma ve kollateral oluş umudur. Kollateral damarlar genellikle horizontal rafeyi ç aprazlar. Maküla ödemi oftalmoskop ile maküla alanında kalınlaş ma ya da kistoid maküla ödemindeki kistler olarak izlenir (63).

SRVT'de ise retinanın dört kadranında yü zeyel ve derin kanama alanlarına eş lik eden venöz dilatasyon ve tortuosite artışı, optik disk ödemi (disk sınırları bulanık ya da siliktir), pamuk atılmış eksü dalar ve retina ödemi izlenir. Hastalığın kronik döneminde retina kanamaları birkaç ayda azalabilir ve tamamen kaybolabilir veya periferdeki kanamalar yıllarca izlenebilir. Venlerdeki genişleme ve kıvrım artışı zamanla azalabilir ve kılıflanma izlenebilir. Makülada pigment düzensizliği ve optik diskte kollateraller izlenebilir (64).

2. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

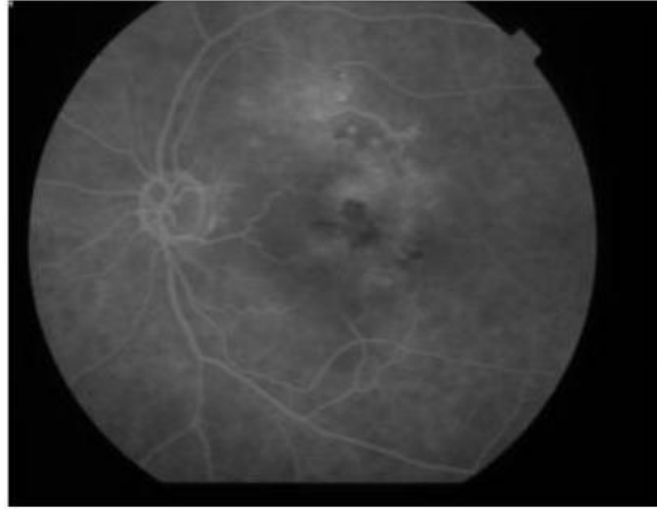
Hastalığın tanısı, tıkanıklık derecesinin tespiti ve takipte kullanılan en etkili yöntemdir. FFA retina perfüzyon derecesini belirlemede, dolayısıyla neovasküler

komplikasyon riski olan gözlerin saptanmasında ve görme keskinliğini etkileyebilecek maküla iskemisinin saptanmasında önemli bir yöntemdir. Ancak akut evrede kanamalar floresein blokajına sebep oldukları için görüntüyü bozabilirler. RVDT’de FFA’da etkilenmemiş retinaya göre venöz dolum gecikmiştir. Yaygın hemoraji ve kapiller perfüzyon yokluğu nedeniyle hipoflöresans, genişlemiş ve kıvrımları artmış kapiller damarlar görülür. Etkilenen venlerde geç fazda boyanma ve sızıntı izlenebilir. Floresein anjiyografide 5 disk çapından daha geniş perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip RVDT olarak kabul edilir. Tıkanıklık makülayı etkilemişse maküla ödemi ve kapiller perfüzyon yokluğu görülür. FFA ile maküla ödemi ‘‘perfüze’’ , ‘‘non-perfüze’’, ‘‘mikst’’ olarak tanımlanabilir. Anjiografinin geçiş fazında parafoveal retina kapiller ağ tamamen sağlam olarak izleniyorsa ve geç fazda fovea merkezi ve çevresinde boya birikimi oluyorsa bu durumda perfüze tip maküla ödeminden söz edilir. Santral makülada perifoveal kapillerlerden boya kaçacağına bağlı tipik papatya şeklini ortaya çıkarır. Boya dış pleksiform tabakadaki (henle tabakası) kist benzeri boşluklar içinde birikim gösterir. Geç fazda klasik ‘patelloid patern’ de (taç yaprağı) hiperfloresans saptanır.



Şekil 3. Fundus Floresein Anjiyografide Perfüze Maküla Ödemi

FFA’da parafoveal ve perifoveal retina kapilleri non-perfüze ve parafoveal damar ağ düzensiz olarak izleniyorsa ve geç fazda boya birikimi olmuyorsa bu durumda non-perfüze tip maküla ödemi olarak tanımlanır.



Şekil 4. Fundus Floresein Anjiyografide Nonperfüze Maküla Ödemi

FFA’da parafoveal kapiller dilatasyon ve boya kaçağı ile birlikte kapiller perfüze olmayan sahalar da izleniyorsa miks tip maküla ödemi olarak tanımlanır (32,65).

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

3. Optical Coherence Tomography (OCT)

OCT biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler almak için kullanılan bir görüntü tekniğidir. Bir diğer anlamda optik biyopsi yöntemidir. Noninvaziv ve nonkontakt bir teknik olan OCT ile nicel ölçümler yapılabilir. Çalışma prensibi B mod ultrasonografiye benzer B mod USG’den farkı ise ses yerine ışık

kullanılmasıdır ve nonkontakt olmasıdır. Akustik dalgalar yerine diod laser ışığı (infrarede yakın dalga boyunda ışık (~830 nm)) kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür. Ultrasonografiler 10mHz'lik aygıtlardır ve 150 mikronluk çözünürlük sağlarlar. Ultrasonografide, yansıtan bir nesneden geriye dönen ses dalgalarındaki gecikme zamanı ölçülerek değerlendirilme yapılırken, OCT'de düşük koherensli (eşevreli) bir interferometre aracılığı ile geriye yansıyan ışık dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür. Görüntü elde etmek için bu alette, ışık kullanarak yüksek çözünürlükte zaman ve uzaklık ölçümü yapabilen düşük eşevreli Michalson interferometresi yerleşiktir. Bu aygıt, giden ışığın ikiye ayrılmasını ve dönen ışıkların birleşmesini sağlar. Bir ışın referans kola yöneltilir ve çevirici referans ayna tarafından yansıtılır. Diğeri ise örnek koluna yöneltilir ve doku örneğince yansıtılır. Geri yansıtılan ışınlar ışın ayırıcıda birleşir ve detektöre yöneltilerek ölçülür.

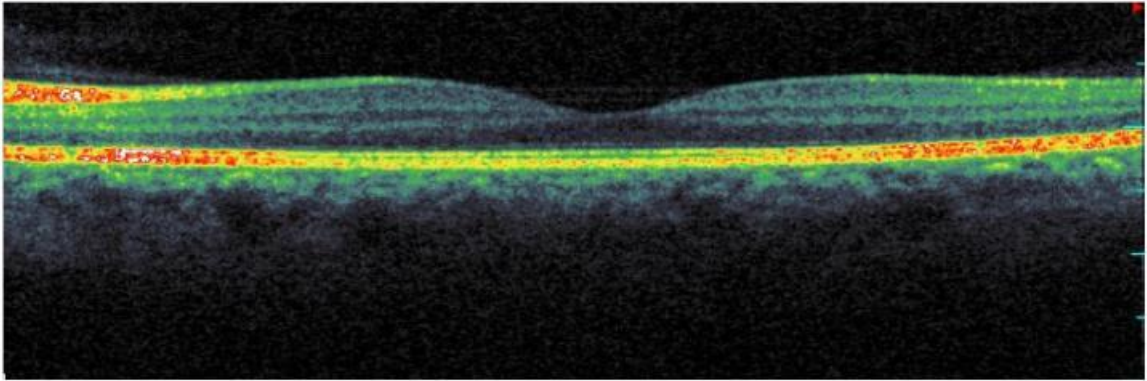
OCT sisteminin çalışması “düşük koherens interferometri” (low coherence interferometry) olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanır. Işık sesten daha hızlı seyrettiği için (3×10^8 m/s), optiksel yansımaları direkt ölçmek olası değildir. Bu nedenle OCT'de düşük koherens interferometri ile yansımalar ölçülür. Bu yöntem basit bir metod olup nesneden ve bilinen yol uzunluğundan yansıyan ışığı çok duyarlı uzaklık ölçümüyle değerlendirerek nesnenin uzaklığını saptar. Bu yöntemde bir ışık hüzmesinin görüntüsü, yarı-geçirgen bir aynadan geçirilerek ikiye ayrılır. İki huzmeden her birinin hayali, yarıgeçirgen aynadan eşit uzaklıkta yerleşmiş aynalardan geriye yansırsa detektör, yansıyan bu iki huzmenin toplamını saptar.

İnterferometrede bir ayna yerinden kayarsa, ışığın dalga boyunda aynı ölçüdeki uzaklığa eşit bir ışık dalga boyu yaratarak diğer aynadan yansıyan ışıkla zıt fazda bir yansıma yaratır. Bu durumda dedektör, değerleri aynı olan fakat zıt sinyali olan iki elektrik alanının toplamını kaydeder ve dedektör alıcısında ölçülebilir değişiklik kaydedilir. Böylece bu yolla dokudan (retinadan) yansıyan ışık gecikmesi kaydedilmiş olunur. OCT'nin aksiyel rezolüsyonu ≤ 10 mikron ve transvers rezolüsyonu 20 mikrondur. Elde edilen görüntü renklerle gösterilebilir. Burada, farklı renkler farklı derecedeki yansıtıcılığı gösterir. Yüksek yansıtıcılığı olan dokular parlak renklerle (kırmızı ve beyaz), düşük yansıtıcılığı olan dokular koyu renklerle (siyah ve mavi) ve orta derecede yansıtıcılığı olan dokular yeşil ile gösterilir (66).

RVDT’de başlangıç maküla ödeminin miktarının bilinmesi, tedavide girişiminin gerekliliğinin tespiti ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. RVDT’de maküla OCT’de maküla kalınlığında artış, fovea kontüründe kayıp, retina içinde sıvı birikimi, kistoid maküla ödemi, seröz retina dekolmanı, epiretinal membran ve maküla deliği izlenebilir.

Maküla ödemi RVDT’de görme keskinliğini etkileyen en önemli faktördür ayrıca literatürde OCT’de subfoveal dekolman, foveada sert eksuda ve fotoreseptör tabakasındaki hasar ile kötü görsel prognoz arasında ilişki belirtilmiştir (67).

OCT’de seröz retina dekolmanı, retina içi sıvı birikim alanları hiporeflektivite gösterirken, epiretinal membran alanları hiperreflektivite göstermektedir. Kistoid maküla ödeminde ise hiporeflektif kistik boşluklar birbirlerinden hiperreflektif septalarla ayrılmışlardır.



Şekil 5. Normal maküla OCT’si

2.4.9. Retina Ven Dal ve Santral Retina Ven Tıkanıklığı Komplikasyonları

- I. Maküla ödemi
- II. İskemik makülopati
- III. Makroanevrizma ve retinal telenjektazi oluşumu
- IV. Seröz maküla dekolmanı
- V. Neovasküler glokom
- VI. Vitreus hemorajisi
- VII. Retina dekolmanı
- VIII. Epiretinal membran
- IX. Maküla deliği

RVDT'de kan retina bariyerinin yıkılması, vitreoretinal adezyon, VEGF ve IL-6 gibi vazo-permabilite faktörleri nedeniyle maküla ödemi gelişebilir. RVDT'si olan 109 hastayı içeren çalışmada majör RVDT'si olan hastaların %90'ında, maküler RVDT'si olan hastaların %97'sinde kistoid maküla ödemi izlenmiştir. Aynı çalışmada major RVDT'si olan hastalarda maküler RVDT'ye göre daha yüksek oranda seröz retina dekolmanı izlenmiştir. Artmış VEGF seviyeleri ile seröz retina dekolmanı arasında ilişki izlenmiştir (68).

Major RVDT 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 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 (63).

SRVT'de retina iskemisi; retina, optik disk, açı ve iriste neovaskülarizasyona neden olur. Santral retinal ven oklüzyonu çalışmasında ise SRVT olgularında neovaskülarizasyonun daha çok ilk 7 ayda gerçekleştiği izlenmiştir. İskemik tip SRVT'de iris neovaskülarizasyonu %45-80 oranında görülürken; iskemik olmayan tipte %5 oranında izlenir. İskemik tip SRVT'de %24 oranında retina ve optik disk neovaskülarizasyonu izlenebilir (69).

RVDT'de retina dekolmanı görülme sıklığı %1.6-3 olarak bildirilmiştir. SRVT ve RVDT'ye bağlı olarak gelişen retina yırtıklarında neovaskülarizasyon ve onun yaptığı traksiyon sorumlu patolojilerden biridir. Uygulanan laser tedavisinin termal etkisinin vitreus yapısında değişikliğe neden olduğu oluşan kontraksiyonun traksiyon etkisi ile retina yırtığına neden olabileceği öne sürülmüştür. Ancak bazı çalışmalarda laser yırtık ilişkisi minimal bulunmuş ve bu hastalara vitreus hemorajisinin eşlik ettiğine dikkat çekilmiştir. Ayrıca iskemik retinada meydana gelebilecek retina delikleri de retina dekolmanına yol açabilir. RVDT ve SRVT'de kan-retina bariyeri bozulduğu için proliferatif viteroretinopati oluşturabilecek elementlerin vitreusa geçme riski yüksektir (70,71).

2.4.10. Retina Ven Dal ve Santral Retina Ven Tıkanıklığı Tedavisi

I. Antikoagülasyon

II. Hemodilüsyon

III. Laser Fotokoagülasyonu

IV. Göz içi steroid uygulaması

a. Triamsinolon asetonid

b. Uzun salınımlı intravitreal steroid

V. Anti-VEGF Tedavisi

VI. Laser ile koryoretinal venöz anastomoz oluşturulması

VII. Cerrahi Tedavi

a. Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

b. Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

I. Antikoagülasyon

Sistemik antikoagülanların ven dal tıkanıklığının önlenmesi ve tedavisindeki etkileri tartışmalıdır. Bir flavonoid olan Troxerutin platelet agregasyonunu ve eritrosit deformitesini azaltarak kan vizkositesini düşürür. RVDT'si olan 26 hastada troxerutin ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk dört ayda görme keskinliğinde troxerutin ve plasebo arasında fark saptanmazken; iki yıl sonunda troxerutin kullanan grupta plasebo grubuna göre anlamlı görme keskinliği artışı, retina dolaşımında artış ve maküla ödeminde azalma izlenmiştir (72). Diğer bir çalışmada ven dal tıkanıklığında artmış olan trombosit kümelerinin antitrombosit etkisi olan tiklopidin ve beraprost kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir (73). Ancak bu çalışmalarla sistemik antikoagülasyonun ven dal tıkanıklığı tedavisinde etkinliği henüz kanıtlanmamıştır. Sistemik antikoagülan kullanımının sistemik yan etkilerinin görüldüğü ve akut dönemde intraretinal kanamanın artabileceği düşünülmüştür.

SRVT'de aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımını araştıran yayınlar ve bunların meta analizi mevcuttur. Hastalar 6 ay boyunca izlendiğinde görme keskinliği açısından düşük molekül ağırlıklı heparin asprine göre daha etkili bulunmuş ve vitreus kanamasında artan risk izlenmemiştir. Ancak yazarlar tarafından düşük

molekül ağırlıklı heparin kullanımının etkisi ve yan etki profilinin belirlenmesi için daha fazla hasta içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (74,75,76,77).

Intravital trombolitik ajanların da hastalığın doğal seyrini etkilemediği izlenmiştir (78). Sistemik trombolitik ajanlarla yapılan agrasif tedavinin kanama gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır; ancak randomize yapılan ROLF (Retinal vein occlusion and low –dose fibrinolytic therapy) çalışmasında düşük doz fibrinolitik tedavi ile ciddi kanama riskinin azaldığı belirtilmiştir (79).

II. Hemodilüsyon

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

Hansen ve ark.'larının SRVT'si bulunan 38 hasta ile yaptığı çalışmada sadece panretinal LFK yapıp hemodilüsyon yapılmayan gruba göre panretinal LFK ve hemodilüsyon yapılan grupta özellikle iskemik tip SRVT hastalarında görme keskinliğinde artış saptanmıştır. Ciddi sistemik yan etki rapor edilmemiştir (80). Chen ve ark.'ları hematokriti %38 üzerinde saptanan ve üç aydan az bir süredir RVDT'si olan 34 hastada izovolemik hemodilüsyonun etkisini araştırmış ve hemodilüsyon yapılan hastalarda bir yıl sonunda görme keskinliğinde tedavi edilmeyen gruba göre artış saptamışlardır (81). ROLF çalışmasında akut SRVT hastalarında intravenöz düşük doz doku plazminojen aktivatörünün (tPA) sistemik kullanımı ile hemodilüsyon karşılaştırılmış ve görme prognozu açısından düşük doz tPA üstün bulmuştur (79).

Hemodilüsyon için hastaların seçimi çok dikkatli yapılmalıdır. Kardiyovasküler, renal ve pulmoner hastalığı bulunan hastalarda uygulanmamalıdır. Birçok retina ven tıkanıklığı hastasına kardiyovasküler hastalığın da eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalarda hemodilüsyon grubu ya da kontrol grubunda diğer tedavi yöntemlerinin de uygulandığı izlenmektedir. Hemodilüsyonun yararını araştırarak

prospektif, randomize, kontrollü ve uygun izlem süresi içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (82,83).

III. Laser Fotokoagülasyonu

Laser fotokoagülasyonun ven dal tıkanıklığında kullanılma amacı maküla ödemi azaltmak ve iskeminin yol açtığı neovaskülarizasyonu önlemektir. Laser ışığı RPE ve fotoreseptörlerde fotokoagülasyona neden olur. Koroidden gelen, oksijeni fazla kullanan fotoreseptörlerin sayısının azalması ve koroidden gelen oksijenin iç retina katlarına da ulaşabilmesi ile retinadaki iskemik hipoksi tersine çevrilir. Böylece VEGF miktarı azaldığı için damar geçirgenliği ve neovaskülarizasyon azalır. Arteriolar vazokonstriksiyon arttığı için kapiller hidrostatik basıncın azalmasına bağlı olarak damardan dokuya sıvı kaçıışı azalır ve bu durum maküla ödeminin azalmasına yardımcı olur (84).

a. Neovaskülarizasyon ve Vitreus Hemorajisi

BRVOS (Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu) profilaktik laser fotokoagülasyon tedavisinin neovaskülarizasyon gelişmesini azalttığını göstermiştir. BRVOS 3 ile 18 ay arasında değişen sürelerde RVDT'si bulunan 401 hastayı çalışmaya dahil etmiştir. Grup 1 FFA ile belirlenen en az beş disk çapında iskemisi olan ancak neovaskülarizasyonu olmayan, grup 2 ise neovaskülarizasyonu olan hastaları içermektedir. Dört yıllık takip sonucunda grup 1'de saçılmış paternde laser fotokoagülasyon uygulanan grupta neovaskülarizasyon ve vitreus hemorajisi riski istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış bulunmuştur. Grup 2'de iki yıllık takip sonucunda saçılmış paternde laser fotokoagülasyon uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre vitreus hemorajisi daha az gelişmiştir. Neovaskülarizasyon gelişen gözlere saçılmış paternde laser fotokoagülasyon uygulandığında vitreus hemorajisi gelişme riskinin % 60'tan % 30'a düştüğü bildirilmiştir. Laser fotokoagülasyonun periferik görme alanını daralttığı belirtilmiştir. BRVOS çalışmasında yeterli takip yapılabilecekse iskeminin tek başına tedavi endikasyonu oluşturmadığı, hastaların neovaskülarizasyon açısından takibe alınıp, neovaskülarizasyon izlenirse LFK uygulanması önerilmiştir. Ancak BRVOS periferik scatter tarzında laser fotokoagülasyonun görme keskinliği prognozu üzerine etkisi hakkında bilgi vermemektedir (63).

CRVOS'ta (Santral Retina Ven Tıkanıklığı Çalışma Grubu) iskemik tip SRVT'de panretinal laser uygulandığında ön segment neovaskülarizasyonunun %90 gerilediği saptanmıştır. Aynı çalışmada erken laser fotokoagülasyonun ön segment neovaskülarizasyonunu engellemediği belirlenmiş ve iskemik tip SRVT'de neovaskülarizasyon olan gözlerde panretinal laser fotokoagülasyon uygulanması gerektiği bildirilmiştir. CRVOS neovaskülarizasyon için yüksek riskli hastalarda özellikle ilk 6-8 ayda aylık olarak irisin gonioskopisini de içeren dikkatli muayeneyi ve ön segment neovaskülarizasyonu izlendiğinde panretinal laser fotokoagülasyonu önermiştir (85).

Neovaskülarizasyon için yüksek risk faktörleri; geniş kapiller non-perfüzyon alanı, görme keskinliğinin 6/60 ve altında olması ve yeni başlangıçtır. Profilaktik panretinal LFK kararı ön segment neovaskülarizasyonu için risk faktörlerini içeren ve takiplerine düzenli gelemeyecek hastalar için de düşünülebilir (36).

b-Maküla ödemi

BRVOS ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi nedeniyle görme keskinliği 20/40 ve altı olan 139 hastayı makülalarına grid laser fotokoagülasyonu yapılan ve yapılmayan olmak üzere iki gruba ayırmış ve ortalama üç yıl takip etmiştir. Görme keskinliğinde iyileşme grid laser fotokoagülasyon grubunda 1.33 sıra iken kontrol grubunda 0.23 sıra olarak bulunmuştur. Grid laser fotokoagülasyon grubunda kontrol grubuna göre görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme olmuştur. Ancak hastalar RVDV'nin üçüncü ayından sonra çalışmaya alınmışlardır bu da akut RVDV'nin tedavisinde grid laser fotokoagülasyonunun etkisinin anlaşılmasını önlemiştir. Semptomların 12 aydan fazla sürdüğü hastalarda %70 oranında iki sıra ve üstü düzelme izlenirken; semptomların 12 aydan az sürdüğü hastalarda ise bu oran %32 olarak tespit edilmiştir (p=0.002 (30). Battaglia Parodi ve ark.'larının 77 hasta ile yaptıkları çalışmada da grid laser fotokoagülasyon yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırılmıştır. BRVOS'tan farklı olarak hastalar semptomatik evrenin ilk 15 gününde çalışmaya alınmışlardır. Bir yıllık takip sonucunda iki grupta da görme keskinliği artmış ancak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada hasta sayısının az olduğu bildirilmiştir (86).

RVDT'ye bağlı maküla ödeminde grid laser fotokoagölasyonu etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak laser skarlarının genişlemesi, koroidal neovaskölarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı defekti gibi komplikasyonlar olabilir. Tedavi ödemin ve hemorajilerin çekilmesi için üç ay ertelenebilir. Maküla iskemisinin belirlenmesi açısından laser fotokoagölasyonu öncesi mutlaka FFA yapılmalıdır. Grid laser fotokoagölasyon tedavisinin RVDT'nin bir yıldan fazla sürdüğü ve görme keskinliğinin 20/200 altında olduğu hastalarda etkisi azalmaktadır (83).

CRVOS'ta SRVT'ye bağlı maküla ödeminde grid laser fotokoagölasyon tedavisinin anjiografik olarak maküla ödeminin azaltılsa da görme keskinliği üzerinde etkili olmadığı belirlenmiş ve SRVT'ye bağlı maküla ödeminde grid laser fotokoagölasyon tedavisi önerilmemiştir (87).

Eşik altı mikropulse diod laser fotokoagölasyonu RPE'yi hedef alır ve nöral retina ve daha derin yapılara uygulanabilecek negatif termal hasarı en aza indirir. Mikropulse diod laser ve RVDT 'deki etkisinin araştırıldığı prospektif, randomize çalışmaya 36 hasta dahil edilmiştir. Hastalar mikropulse diod laser ve konvensiyonel krypton grid laser tedavisi olarak randomize edilmiş ve mikropulse diod laser ile daha yavaş olmak üzere iki grupta da benzer sonuçlar elde edilmiştir (88).

IV. Göz içi steroid uygulaması

Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu bloke ederler. Böylelikle hem prostaglandin hem de lökotrien üretimi inhibe olur. Lokal olarak vazokonstriktif etkileriyle intersellüler ödemi azaltırlar, makrofaj aktivitesini baskırlar, lenfokin üretimini azaltırlar (89). Ayrıca kalsiyum kanal blokajı yoluyla da ödemin çözölmesine yardımcı olurlar (90).

a. Triamsinolon asetonid

Triamsinolon asetonid anti-inflamatuvar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve intersellüler adezyon molekölü-1'i modüle ederek kan-retina bariyerinin stabilizasyonunu sağlayan, retina pigment epitelinin pompa fonksiyonunu düzenleyen uzun etkili bir steroiddir (89,91). Kortikosteroidlerin vasküler endotelial büyüme faktörünü azalttığı da belirtilmiştir (92).

Kortikosteroidlerin insandaki intravitreal enjeksiyonlarının ilk raporları diyabetik maküla ödeminin tedavisi için 2001’de (93) ve santral retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisi için 2002’de yayınlanmıştır (94). Diyabet ve SRVT’ye bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon tedavisinin uygulandığı çalışmalar ven dal tıkanıklığında da aynı tedavinin uygulanmasına öncülük etmiştir.

Retina ven tıkanıklığına bağlı oluşan maküla ödemi tedavisinde; intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunda 2-6 hafta sonra maküla ödeminin absorbe olduğu ve görme keskinliğinin arttığı bildirilmektedir (95). Birden fazla doz (4mg-25mg) ile yapılan çalışmalarda etkinin kısa süreli olduğu için tekrarlayan enjeksiyonlar gerektiği bildirilmiştir ancak tekrarlayan enjeksiyonlar ile etkinin azalmaya başladığı bunun sebebini de taşıflaksi olabileceği düşünülmüştür (96). Prospektif randomize yapılan çalışmalarda RVT’ye bağlı iskemik tip maküla ödeminde intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun daha az etkili olduğu bildirilmiştir (97).

SCORE (Standard care vs. COrticosteroid for REtinal vein occlusion) çalışmasında SRVT ve RVDT’ye bağlı maküla ödeminde 1mg, 4mg triamsinolon enjeksiyonu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmanın SRVT ayağında kontrol grubuna sadece gözlem yapılmış ve her iki doz triamsinolon tedavisi görme keskinliği açısından gözleme göre üstün bulunmuştur. Yirmi dört aylık takip sonunda tüm gruplarda maküla kalınlığında azalma izlenirken triamsinolon grubunda görme keskinliğinde artışın daha fazla olmasının nedeni triamsinolonun maküla ödeminin azalmasına ek olarak anti-inflamatuvar ve nöroprotektif etkileri olabilir. Yine bu çalışmada glokom ve katarakt komplikasyonları açısından 1mg triamsinolon dozu daha güvenli bulunmuştur. RVDT ayağında ise 12 aylık takip sonucunda 1mg, 4mg triamsinolon enjeksiyonu ile grid LFK tedavisi karşılaştırılmış ve üç grupta da maküla kalınlığında azalma izlenirken; üç grup arasında fark bulunamamıştır; ancak 36 ay sonunda görme keskinliği grid LFK grubunda daha iyi bulunmuştur. Göz içi basınç artışı ve katarakt oluşumu açısından grid laser grubu daha güvenli bulunmuştur (96,98).

İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göz içi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı, katarakt ve vitreus hemorajisi komplikasyonları görülmüştür (99).

Triamsinolon ile grid laser kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda da pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Cakır ve ark.'larının 37 RVDT hastasında 4mg intravitreal triamsinolon ve grid laser fotokoagülasyonu kombinasyonu ile yaptıkları çalışmada hastalar BRVOS çalışma kriterlerine uyduklarında grid laser ile; uymadıklarında ise intravitreal triamsinolon ile tedaviye başlanmıştır. Başlangıç tedavisi olarak steroid başlanan hastalarda görme keskinliğindeki kazanç daha fazla bulunmuştur. Grid laser fotokoagülasyon tedavisi sonrası uygulanan steroid tedavisinde ise harf kazancı daha az izlenmiştir. Her iki grupta da maküla kalınlığında belirgin azalma belirtilmiş ancak diğer çalışmalarda da izlendiği gibi bu etki 3 ile 6 ay arasında kaybolmuştur (100).

Intravitreal triamsinolon ve radyal optik nörotominin kombine edildiği çalışmada ise kombine tedavi ile radyal nörotomi grubu arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir (101).

Ma ve ark.'ları ise yedi ay ve üstünde devam eden RVDT'ye bağlı kistoid maküla ödemi olan hastalarda intravitreal triamsinolon ve vitrektomiye kombinlemiş ve maküla kalınlığında azalma, görme keskinliğinde artma izlemişlerdir (102).

b. Uzun salınlı intravitreal steroid

Uzun salınlı intravitreal steroid veren cihazlar, steroid enjeksiyonları ile ümit verici sonuçların alınması üzerine geliştirilmişlerdir. İntravitreal steroid enjeksiyonlarına göre avantajları uzun etkili olmaları ve sabit ilaç seviyesini sağlamalarıdır. Uzun salınlı intravitreal fluokinolon implant (Retisert TM , Baush & Lomb, Rochester, NY) yaklaşık üç yıl fluokinolon asetonid salınımı yapmaktadır. Jain ve ark.'ları daha önce perioküler ya da intravitreal steroid tedavisine geçici görme keskinliği artışı ile yanıt veren iskemik ya da non-iskemik SRVT'si ve kronik maküla ödemi olan 24 hastada intravitreal fluokinolon implantın etkisini 36 ay takip ile prospektif olarak araştırmışlardır. Görme keskinliğinde artış ve santral maküla kalınlığında azalma izlenmiş ancak üç yıllık takip sonunda tüm fakik hastalara katarakt operasyonu ve beş hastaya glokom cerrahisi uygulanmıştır (103).

Deksametazon suda çözülebilen potent bir kortikosteroiddir. İntravitreal yarı ömrü kısa olduğu için intravitreal ilaç salınım sistemi ile vitreus içine verilmektedir Ozurdex (OZURDEX, Allergan, Inc., Irvine, Calif.) laktik asit ve glikolik asit içeren biodegradable ve 22 gauge aplikatörü ile enjekte edilebilen deksametazon implanttır.

Zaman içinde implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır. Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan 1267 hastanın 6 ay takip edildiği Geneva çalışmasında hastalar (%35'i SRVT, %65'i RVD) 0.35mg, 0.7mg deksametazon implant ve sham grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada sham grubu ile karşılaştırıldığında deksametazon implant grubunda görme keskinliğinin düzelme hızında ve miktarında artış saptanmıştır. Sham grubu ile karşılaştırıldığında deksametazon implant grubunda yan etki profili açısından; göz ağrısı, oküler hipertansiyon ve ön kamara hücresi bulunma yüzdesi daha fazla bulunmuştur. Endoftalmi vakası ise izlenmemiştir. Katarakt oluşumu açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir ancak yazarlar altı aylık sürenin bu komplikasyonun belirlenmesi açısından kısa olabileceği yorumunda bulunmuşlardır (104).

Pichi ve ark.'ları 50 RVD'ye bağlı maküla ödemi olan hastayı Ozurdex implantasyonu ile grid LFK kombinasyonu yapılan ve sadece Ozurdex implantasyonu yapılan iki gruba ayırmışlar; kombine tedavinin görme keskinliğinde artışta sinerjistik etkisi olduğunu ve enjeksiyon sıklığını azalttığını belirtmişlerdir (105).

V.Anti-VEGF tedavisi

Michealson 1948 yılında retina vasküler sisteminin normal gelişimini sağlayan kimyasal faktörü (Faktör X) tanımlamıştır. Michealson aynı faktörün retina metabolizmasının değişmesi ile patolojik anjiogenezde de etkili olduğunu belirtmiştir. Folkman 1971 yılında tümör anjiogenezinin tümör büyümesinde etkili olduğunu ve bu faktörün inhibe edilmesinin tümör büyümesini engelleyeceği hipotezini ortaya atmıştır (106,107). Ferrera 1989 yılında pituitier folliküler hücreler tarafından üretilen endotelial hücrelere spesifik glikoprotein yapıda büyüme faktörünü elde etmiştir. Leung , Keck ve ark.'ları ise aynı zaman dilimi içinde vasküler endotelial büyüme faktörü ve vasküler permabilite faktörünü üretmişlerdir (108,109,110).

VEGF anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogenezde anahtar bir rol oynamaktadır. VEGF molekülü 45 kDa'lık, homodimerik, heparin bağımlı bir glikoproteindir ve diyabetik retinopatiden senil maküla dejenerasyonuna kadar birçok göz patolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. VEGF geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmaktadır. Gen 14kb'lık kodlama bölgesini kapsamış olup 6. kromozom (6p21.3) üzerinde bulunur. VEGF'nin çeşitli alt grupları

tanımlanmıştır. VEGF A,B,C,D,E ya da içerdikleri aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 ve gibi izoformları bulunmaktadır. Esas patolojik formu VEGF165'dir (111,112).

VEGF endotel hücrelerinin çok sayıdaki biyolojik fonksiyonunu, sitokin sentezi ve salınımını, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonunu ve düz kas hücre hiperplazisini düzenlemektedir. VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç 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.

VDT'de hipoksiye bağlı olarak hipoksi ile indüklenen Faktör- 1a üretimi artar. Bu faktör endotelin-1 ve VEGF miktarını artırır. VEGF hipoksi durumunda retina pigment epteli, endotel hücreleri, perisitler, Müller hücreleri tarafından üretilir. VEGF intraoküler neovaskülarizasyonda da önemli rol oynamaktadır. Ayrıca kan retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini arttırarak retina ödeme, endotel hücre proliferasyonunun oluşumuna da yol açmaktadır (113).

VEGF A gözün anjiogenez ve damarların geçirgenlik artışından hem fizyolojik hem de patolojik olarak asıl sorumlu olan endotele spesifik bir mitojendir. VEGF 189 ve VEGF 206 ekstrasellüler matrikse ve hücre yüzeyine bağlanırken; VEGF 121 daha küçük bir izoformdur ve diffüzyon yeteneği bulunmaktadır. VEGF A iki tip reseptöre bağlanır (VEGFR1, VEGFR2). VEGFR2 oküler neovaskülarizasyon patogeneğinde önem taşımaktadır (114). VEGFR2 vasküler geçirgenlik, endotelial hücre yaşamı, migrasyonu ve proliferasyonu üzerinde etkilidir. Neuropilin-1 molekülü VEGF165'in VEGFR2'ye bağlanmasını arttırır ve VEGF121'e direkt olarak bağlanabilir. VEGF/VEGFR2 sinyal yolunun aktivasyonu ile nitrik oksit ve protasiklin I2 üretimi artmaktadır (115).

Proliferatif diabetik retinopati, prematüre retinopatisi, retina ven tıkanıklığı ve neovasküler glokomda göz içi artmış VEGF seviyeleri izlenmiştir (116).

İlk anti-VEGF tedavi olan pegaptanib (Macugen, OSI Eyetech) 2001 yılında Amerikan yiyecek ve ilaç dairesi başkanlığı (FDA) onayı ile neovasküler senil makula

dejenerasyonunda kullanılmaya başlanmıştır. Ancak etkisinin kısıtlı olması nedeniyle diğer jenerasyon anti-VEGF tedaviler gündeme gelmiştir (114).

Pegaptanib sodyum yapısı 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20kD polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan sadece 165 aminoasitli ekstrasellüler VEGF165'ye bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir. Pegaptanib VEGF 165'e bağlanarak VEGF165'in VEGFR2 ile bağlanmasını engeller. Sadece VEGF165'e etkisi pan-izoformları inhibe edebilen diğer ajanlara göre anti-VEGF etkisinin daha az olmasının nedeni olabilir. Ancak selektif etkinin hem sistemik hem oküler olarak normal fonksiyonlar için gerekli VEGF'leri koruması güvenlik açısından avantaj olabilir. Bennet 7 RVT'si bulunan hastada 6 aylık takip ile yaptığı kontrol grubu olmayan çalışmasında maküla ödeminde azalma, görme keskinliği ve retina perfüzyonunda düzelme izlemiştir (117). Wroblewski ve ark.'ları RVDT tanısı olan hastalara 6 hafta ara ile 0.3 mg ve 1.mg pegaptanib uygulamış ve 54 haftalık takip sonunda görme keskinliği ve maküla ödeminde düzelme izlemişlerdir (118).

Bevacizumab (Avastin; Genentech, San Francisco, Calif, U.S.A): VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur ve 2004 yılında FDA tarafından metastatik kolon kanseri tedavisinde adjuvan tedavide kullanılmak üzere onay almıştır. Senil maküla dejenerasyonunda intravenöz tedavideki umut vaat eden sonuçlarıyla göz patolojilerinde kullanılmaya başlanmıştır (119). Sistemik bevacizumab kullanımının yan etkilerini azaltmak amacıyla ilacın intravitreal kullanımı gündeme gelmiştir. YBMD'li 9 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda maküla fonksiyonunda iyileşme görülmüş ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi gözlenmemiştir (120). RVT tedavisi için uygulanan 1.25 mg intravitreal bevacizumabın tedaviden 1 hafta-2 ay sonra elektroretinografik olarak skotopik ve fotopik fonksiyonlarda olumsuz değişikliklere neden olmadığı bildirilmiştir (121).

Bevacizumab 2006 yılı başlarında senil maküla dejenerasyonu tedavisinde off-label kullanımı yaygınlaşmış ve daha sonra birçok oküler hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (122) (Tablo 1).

Tablo 1. Göz patolojilerinde Bevacizumab'ın kullanım alanları

Koroidal neovaskülarizasyonlar

Eksudatif yaşa balı maküla dejenerasyonu
Retinal anjiomatöz proliferasyon
Patolojik miyopi
Anjioid streak
Best hastalığı
Erişkin vitelliform distrofi
Santral seröz korioretinopati
Punktat iç koroidopati
Multifokal koroidit
Oküler histoplazmozis sendromu
Koroidal osteom
Toksooplazmozis
Psodotümör serebri
İdiopatik

Retinal neovaskülarizasyonlar

Proliferatif diabetik retinopati
Orak hücre retinopatisi
Prematür retinopatisi
Eales hastalığı

Maküler ödem

Diabetik retinopati
Santral retina ven oklüzyonu
Retina ven dal oklüzyonu
Psüdo fakik tip
Uveitik tip
Oklüzif vaskülitler
Retinitis pigmentosa

Neovasküler glokom

Santral retina ven oklüzyonu
Retina ven dal oklüzyonu
Proliferatif diabetik retinopati
Santral retina arteri oklüzyonu
Oküler iskemik sendrom

Radyasyona bağlı

Radyasyon optik nöropatisi
Radyasyon retinopatisi

Diğer

Koroid metastazı yapmış meme kanseri
Melanoma bağlı neovaskülarizasyon
Makroanevrizma
Vazoproliferatif tümör
Coats hastalığı
Juksapapiller kapiller hemanjiom
İdiopatik maküler telenjektazi
Polipoidal koroidal vaskülopati
Santral seröz korioretinopati
Nonarteritik anterior iskemik optik neuropati
Herpetik kornea neovaskülarizasyonu
Sikatrişyal pemfigoid kornea neovaskülarizasyonu
Kornea greft rejeksiyonuna bağlı neovaskülarizasyonu
Kuru göze bağlı kornea neovaskülarizasyonu
Bleb revizyonu
Filtran glokom cerrahisine yardımcı olarak

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 endotel hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. İntravital uygulanan bir ilacın iç limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50-70 kDa'dan küçük olması gerekir; ancak monoklonal antikörlerin yaklaşık 150 kDa olması antikörlerin retina altı boşluğa geçişini zorlaştırabileceği düşünülmüştür (123). Ancak Julien ve ark.'larının retinal ven tıkanıklığının tedavisi için primatlarda yaptıkları çalışmada intravitreal enjekte edilen bevacizumabın 1 gün sonra maküla, retina venleri ve optik sinire hızla nüfuz ettiği ve tercihen foveada damar duvarlarında ve fotoreseptörlerin içinde biriktiği tespit edilmiştir. Bu bulguların retina ven tıkanıklığı ve maküla ödeminin tedavisinde gözlenen hızlı etkiyi destekledikleri bildirilmiştir (124). İlk olarak Rosenfeld ve ark.'ları SRVT'ye bağlı intravitreal triamsinolon tedavisine dirençli maküla ödemi olan bir hastada intravitreal bevacizumab uygulayarak görme keskinliği artışı ve maküla ödeminde azalma göstermişlerdir (125).

RVT'de bevacizumab tedavisi ile ilgili yapılan retrospektif ve prospektif birçok çalışmada görme keskinliği ve OCT bulgularında düzelme izlenirken; etkinin kısa süreli olduğu ve yüksek tekrarlama riski bulunduğu da belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda tedavi dozu 1 ve 2.5 mg arasında değişmekte olup dozlar arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir (96). Retina ven dal tıkanıklığının tedavisi için uygulanan tek doz bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğinin ise ortalama 6-8 hafta devam ettiği bildirilmiştir (126).

Vitrektomi yapılmamış gözlerde tek doz intravitreal 1.5 mg bevacizumab enjeksiyonunun aközdeki yarı ömrünün ortalama 9.82 gün olduğu bulunmuştur (127). Ayrıca bevacizumab tedavisinin RVT'de neovasküler glokoma yol açabilecek iris neovaskülarizasyonu tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (128).

Literatürde bevacizumab ile ilişkili sistemik yan etkiler; gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, diare, halsizlik, lökosit sayısında azalma şeklinde sıralanmaktadır (129).

İntravitreal bevacizumab uygulanmasından sonra göze ait yan etkiler nadir olarak izlenmektedir (126). Ancak iskemik olmayan SRVT'nin tedavisi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun yapıldığı bir olguda iskemik değişiklikler saptanmıştır (130). Diğer bir çalışmada ise SRVT tıkanıklığına ikincil gelişen maküla ödeminin tedavisi için uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan iki gün sonra retinal arter dal tıkanıklığı geliştiği bildirilmiştir (131). Retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler problemler ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işlemi ile ilgili bulunmuştur.

Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, CA): Rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal fragmanı olup VEGF A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini bloke eder. Ranibizumab daha küçük molekül büyüklüğüne sahip olduğu için retina derinlerine geçişinin daha yüksek oranda olduğu düşünülmektedir. Ranibizumab 2006 yılında yaşa bağlı maküla dejenerasyonu nedeniyle gelişen koroid neovasküler membranların tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır (132).

CRUISE çalışması (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Central Retinal Vein Occlusion) ve BRAVO çalışması (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion) olarak adlandırılan bir çok merkezi içeren iki büyük çalışmada Ranibizumabın RVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisindeki etkisi incelenmiştir. Her iki çalışmada altı aylık takiple 0.3mg, 0.5mg ve sham enjeksiyonu karşılaştırılmış; ranibizumab grubunda sham grubuna göre maküla kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde düzelme daha fazla izlenmiştir. Ayrıca BRAVO çalışmasında ranibizumab grubunda kurtarıcı grid laser tedavisine daha az ihtiyaç duyulmuştur. HORIZON (Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions : Long-term Follow-up) çalışmasında ise BRAVO ve CRUISE çalışmalarını tamamlayan hastalar da ranibizumab'ın uzun dönem etkisi araştırılmış ve SRVT'si olan hastalarda azalmış takip ve ranibizumab kullanımı ile azalmış görme keskinliği arasında bağlantı bulunurken, RVDT'si olan hastalarda görme keskinliği stabil izlenmiştir. Yazarlar iki yıllık takip sonunda SRVT'si bulunan hastalarda takip aralıklarının 3 aydan az olması gerektiğini belirtmişlerdir (133,134,135).

Ranibizumab enjeksiyonundan sonra bir ay içerisinde bir hastada santral retina arteri tıkanıklığı geliştiği bildirilmiş ve SRVT’de tedavi için VEGF inhibisyonunun retina arter tıkanıklığı riskinde artışa neden olabileceği vurgulanmıştır (131).

Ranibizumab ve bevacizumabın sistemik dolaşıma karışma nedeniyle enjeksiyonun yapılmadığı diğer gözde de tedavi etkinliğinin olabileceği bildirilmiştir (136).

Aflibercept (VEGF Trap-Eye; Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY,USA) : Aflibercept 115 K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG’sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A isoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF’lerin, ilgili reseptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF’leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanısıra, damar permeabilitesinde çok önemli bir rol oynamakta olan plasental growth faktör 1 ve 2’yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir. Bu yüksek affinite özelliği nedeni ile düşük doz ile uzun süreli etki gösterebilmektedir. COPERNICUS (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion) çalışması birçok merkezi içeren randomize bir çalışmadır ve SRVT’si olan 189 hastada 2mg aflibercept ve sham enjeksiyonu karşılaştırılmıştır. Yirmi dört hafta sonunda aylık 2mg aflibercept ile maküla ödeminde gerileme ve görme keskinliğinde artış saptanmıştır. Aflibercept grubunda neovaskülarizasyon izlenmemiştir. Bir hastada santral retina arteri tıkanıklığı, bir hasta da ise endoftalmi izlenmiştir (137).

VI. Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Argon laser ile yapılan koryoretinal anastomoz, retina ve koroid venleri arasında bağlantı kurulması ile ven tıkanıklığı olan alanın by-pass edilmesini sağlar. McAllister ve ark. 24 SRVT’si olan hasta ile yaptıkları çalışmada 8 hastada iyi anastomoz ve çeşitli derecelerde görme keskinliği artışı saptamışlardır ancak vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, neovaskülarizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonlar nedeniyle kullanım alanı kısıtlıdır (138,139).

VII. Cerrahi Tedavi

a.Radyal optik nörotomi

SRVT’de santral retinal venin radial optik nörotomi ile dekompresyonu tedavisinin fayda ve güvenirliliği tartışmalıdır. İlk olarak Opremcak ve ark.’ları tarafından 2001 yılında tariflenmiştir, venin cerrahi dekompresyonu optik sinir başı nazalinde radyal insizyonlar ile sağlanmıştır. Radyal optik nörotomi ile santral retina venine olan basıncın azaltılabileceği, ven lümeninin genişleyebileceği, venöz kan akımının artabileceği ve korioretinal shunt oluşum hızının artabileceği düşünülmüştür. Opremcak ve ark.’ları ciddi hemorajileri olan 11 SRVT’si olan hastada radyal optik nörotomi sonrası hemorajilerde belirgin azalma, vizyonda artış izlemişlerdir (140). 2006 yılında ciddi SRVT’si olan 117 hastaya radyal optik nörotomi uygulamışlar ve vizyon artışı saptamışlardır (101,141). Hasselbach ve ark.’ları ise 107 hastalık serilerinde %83.6 oranında görme alanı defekti gözlemlemişlerdir (142). Operasyon sırasında santral retina arteri, veni ve optik sinir hasarı, glob perforasyonu, retina dekolmanı, nörotomi alanında koroid neovaskülarizasyonu, ön segment neovaskülarizasyonu görülebilecek komplikasyonlardır (143).

b.Cerrahi korioretinal venöz anastomoz oluşturulması

Peyman ve ark.’ları 5 iskemik SRVT’si olan hastanın 3’ünde başarılı olan yöntemlerinde standart vitrektomiye ek olarak ana retina venlerine Mersilene sütür ile korioretinal anastomoz yapmışlardır (144). Quiroz-Mercado ve ark.’ları ise vitrektomi, arka hiyaloid soyulmasından sonra erbium:YAG laser ile korioretinal anastomozu gerçekleştirmişler ve 2 SRVT’li olguda komplikasyon izlememişlerdir (145).

Vitrektomi ile birlikte Bruch membranı insizyonları ve etkilenen retina veninin insizyonu da denenmiştir. Cerrahi olarak yapılan korioretinal anastomozun kapiller nonperfüzyon alanlarında reperfüzyon sağlamadan parafoveal ve perifoveal iskemiye azaltarak görme keskinliğinde artışa sebep olabileceği belirtilmiştir. Vitrektomiye bağlı olarak neovaskülarizasyonda da azalmaya sebep olabilir. Ancak retina dekolmanı, vitre içi hemoraji ve katarakt gibi yan etkiler görülebilir (143).

c. Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

Vitrektomi RVT'ye bağlı artmış VEGF ve sitokinleri vitreus boşluğundan uzaklaştırarak, retinaya oksijen geçişini artırarak etki edebilir (143). Ven dal tıkanıklığında maküla ödemi görülme sıklığının posterior hyaloid dekolmanı ile azaldığı gözlenmiştir. Saika ve ark.'ları posterior hyaloid ayrıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava enjeksiyonu yapılan, RVDT'si olan 19 olgunun %53'ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve maküla ödeminin azaldığını bildirmişlerdir. Posterior vitreus dekolmanının maküla ödeminin azaltmasındaki olası mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin azaltılması, retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması, ve kollateral damarların olgunlaşması olarak açıklanmıştır (146,147).

Vitrektomi ve internal limitan membran soyulması operasyonu SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde etkili bulunmuştur. Etkili mekanizmaların vitreomaküler traksiyonda azalma, epiretinal membran oluşumunu engelleme, ekstrasellüler sıvının vitreusa geçişini sağlama olabileceği bildirilmiştir (143). Mandelcorn ve Nrusimhadevara SRVT ve RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan 14 hastaya vitrektomi ve internal limitan membran soyulması operasyonu yapmışlar ve hastaların %78.6'sında retina kalınlığında ve görme keskinliğinde düzelme saptamışlardır (148).

Ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde meydana gelmesine 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 söz konusudur. Bu teknik ile ilgili çalışmalarda görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, maküla ödeminde azalma gibi sonuçlar bildirilmiştir (149). Ancak Radetzky ve ark.'ları vitrektominin kısa vadede etkili olmasına rağmen iskemi sebebi ortadan kalkmadığı için uzun vadede etkinin azaldığını belirtmişlerdir (150). Weiss ve Bynoe ise SRVT'si olan hastalarda vitrektomi ve posterior hyaloid dekolmanını peripapiller retina venine tPA enjeksiyonu ile kombinlemişler ve %54 oranında görme keskinliğinde artış saptamışlardır. Bu yöntemin avantajları; tPA'nın damar içinde direk etki edeceği alana ulaşabilmesi, trombolizis için daha düşük doz ilaç kullanılabilmesidir. Vitreus hemorajisi, retina yırtığı, retina dekolmanı, endoftalmi, fitizis bulbi izlenebilen komplikasyonlardır (151).

3. AMAÇ

Retina ven dal tıkanıklığı ve santral retina ven tıkanıklığına bağı maküla ödemi olan Mart 2005 ile Nisan 2013 tarihleri arasında intravitreal 1,25mg/0,05 ml bevacizumabın tekrarlayan enjeksiyonları uygulanarak takip edilmiş hastaların dosyalarını taramak, ven tıkanıklığına yol açabilecek risk faktörlerini belirlemek, 1. ay, 4. ay, 6. ay ve son muayenelerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ortalama maküla kalınlığı ve göz içi basınç ölçümlerini, intravitreal uygulama sırasında ve sonrasında oluşan komplikasyonları karşılaştırmaktır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina polikliniğinde Mart 2005 ile Nisan 2013 tarihleri arasında retina ven tıkanıklığı ve santral retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tanısı ile takip edilen, intravitreal enjeksiyon tedavisi olarak bevacizumab uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tanısı; fundus muayenesi, OCT ve FFA ile desteklenerek konulmuştu. Hasta bilgilerine takip dosyalarından ulaşıldı.

İncelenen dosyalardan elde edilen bilgilerin çalışmaya dahil edilme kriterleri; yarıklı ışık biyomikroskopisi ile ön segment, indirekt oftalmoskopi ile fundus muayenelerinin yapılmış olması, oftalmoskopik muayene ve FFA'da ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olması, OCT (OTI Ophthalmic Technologies Inc., Toronto, Canada) analizinde merkezden geçen 2 kesitte ortalama maküla kalınlığının 250 µm ve üzerinde ölçülmesi, iskemi ya da maküla ödemine bağlı laser fotokoagülasyonu endikasyonu konan hastaların periferik veya makülaya uygulanan laser fotokoagülasyonlarının enjeksiyon öncesi tamamlanmış olması; oftalmoskopik muayene, FFA ve OCT takibi için yeterli pupil dilatasyonu, ortam saydamlığı bulunmasıydı. Ayrıca kontrol muayenelerine düzenli gelen ve enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ay, 4.ay, 6.ay ve son ay muayenelerinde görme keskinliği, OCT ve göz içi basınç ölçümleri tam olarak kaydedilmiş, demografik hasta bilgilerini içeren dosyalar çalışmaya dahil edildi.

İncelenen dosyalardan elde edilen bilgilerin çalışmaya alınmama kriterleri; ven tıkanıklığı dışında herhangi bir nedene bağlanmış maküla ödemi saptanması, daha önce intravitreal ilaç yapılması, pars plana vitrektomi, 6 aydan daha önce katarakt ekstraksiyonu dahil olmak üzere majör cerrahi girişim uygulanması, afaki saptanması, aktif neovaskülarizasyonun olması, diabetes mellitus tanısı bulunmasıydı.

Intravitreal enjeksiyon yapılacak hastalara rutin olarak şu prosedür uygulanmıştı. Hastalara retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verilmiş, hastalar intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirilmiş ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alınmıştı.

Hastaların görme keskinliği ölçümleri refraktif düzeltme yapılarak ETDRS (Diyabetik Retinopati'nin Erken Tedavisi Çalışma Grubu) eşeli ile alınmıştı. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde logMAR skorlaması kullanıldı. Bu sistemde, en iyi görme 0 ile başlayarak azalan görmelerde logaritmik olarak artan değerler bulunmaktadır (**Tablo-2**). Bu yöntemle dosyalardan elde edilen görme keskinliği ölçümleri ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) tespit edildi.

Tablo 2: Görme keskinliğinde ondalık, metrik ve logaritmik dönüşüm cetveli.

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

(mps: metreden parmak sayma)

Tüm hastaların, enjeksiyondan önce en fazla 1 hafta içinde başlangıç muayenesi yapılmıştı. Bu muayenede, ETDRS eşeli ile EDGK tespiti, biomikroskop muayenesi, non-kontakt tonometre (NCT) ile intraoküler basınç ölçümü, slit-lamp biomikroskopide 90 D lens ile biomikroskopik funduskopi, OCT ile retina kalınlık ölçümü ve red-free fundus fotoğrafı sonrasında antekubital venden 5 ml %10'luk sodyum floresein

verilerek 5 dakika boyunca FFA (Heidelberg Engineering, Germany) uygulaması yapılmıştı.

Enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapılmıştı. Enjeksiyon öncesi pupilla %1'lik tropikamid ve %2.5'lik fenilefrin HCl ile dilate edilmiş, topikal anestezi için %0.5 proparakain hidroklorid damla kullanılmıştı. Tüm hastalara uygulanan standart enjeksiyon tekniği; göz kapakları ve çevresinin %10' luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silinmesi, steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5' lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletilmesi ve ardından steril izotonik solüsyonla yıkanması, gözün steril drape ile kapatılması sonrası pars planadan 30 G iğne ve insülin enjektörü ile uygun saklama koşullarında 1.25mg/0.05ml bevacizumabın (Avastin, Genentech Inc, San Francisco, CA, USA) vitreus içine verilmesi şeklindeydi. Enjeksiyonlar fakik hastalar için limbusa 3,5 mm, psödo fakik hastalar için limbusa 3.0mm mesafede üst temporal kadrandan, glob merkezine dik olacak şekilde yapılmıştı.

Uygulama sonrası hastaların optik sinir ve retinasının durumu 20 D'lik mercek yardımı ile indirekt oftalmoskopi ile değerlendirilmiş, hastalar olası komplikasyonlar açısından 30 dakika kadar müşahade altında tutulmuştu. Uygulama yapılan göze, 1 hafta boyunca profilaktik olarak %0.3'lük tobramisin 4x1 olarak verilmişti. Hastalar, retina dekolmanı, endoftalmi ve intraoküler hemorajiye ait belirti ve bulgular yönünden uyarılmış. Hastalara uçuşan lekeler görülebileceği ve bunların birkaç hafta içinde düzeleceği yönünde bilgi verilmişti.

Hastalara ilk 3 ay aylık intravitreal enjeksiyon yapılmış daha sonra görme keskinliğinde artış devam ettiği sürece aylık enjeksiyona devam edilmiş ve stabilizasyon sonrası görme keskinliğinde azalma olduğunda tekrar enjeksiyon yapılmıştı. OCT'de devam eden ya da tekrar eden ödem, 100 µm'den fazla maküla kalınlığında artış, aktivasyon düşündürecek intra-retinal kist izlendiğinde de enjeksiyon kararı alınmıştı.

Kontrollerde göz içi basınçları 21 mmHg'nin üzerine çıkan olgulara tedavi olarak topikal %0.5 timolol maleat göz damlası 2x1 olarak verilmişti.

Tüm koşulları sağlayan hastaların dosyalarından elde edilen demografik veriler kaydedildi. Her ay kontrollerine düzenli gelen ve enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon

sonrası 1. ay, 4.ay, 6. ay ve son ay görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve göz içi basıncı (GİB) değerleri dosyalarında saptanan hastaların verileri incelendi.

Çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş ve etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (Sayı:83045809/14682).

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher's exact test; sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, maküla kalınlığı, göz içi basıncının zaman içindeki ölçümlerinin değerlendirilmesinde genel lineer metodlardan tekrarlı ölçümler analizi Pillai's Trace testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda ise Bonferroni testi tercih edildi. OCT'de izlenen subretinal dekolman, iç segment/dış segment bandı (İS/OS), arka vitre dekolmanı, maküla ödemi değişikliklerinin incelenmesinde ise Mc Nemar testi kullanıldı.

$p>0,05$ bulunan analizler istatistiksel olarak anlamsız, $p<0,05$ bulunan analizler istatistiksel olarak anlamlı , $p<0,01$ bulunan analizler istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ve $p<0,001$ bulunan analizler istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Dosyaları çalışmaya alınan 45 hastanın 20'si kadın (%44,4) 25'i erkekti (%55,6). İskemik RVDT (İRVDT) ya da non-iskemik RVDT'si (NİRVDT) olan 12 kadın ve 14 erkek hasta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,233$). İskemik SRVT (İSRVT) ya da non-iskemik SRVT'si (NİSRVT) olan 8 kadın ve 11 erkek hasta arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,181$) (**Grafik-1 ve Grafik- 2**). Yaş ortalamaları $59,24 \pm 12,26$ olan hastaların yaşları 34 ve 82 arasında değişmekteydi. RVDT'si olan hastaların yaş ortalaması $60,08 \pm 11,54$ (40-81) iken SRVT'si olan hastaların yaş ortalaması $58,11 \pm 13,4$ ' idi (34-82).

45 hastanın 26'sında RVDT, 19'unda SRVT mevcuttu. 11 hastada NİRVDT (%24,4), 15 hastada İRVDT (%33,3), 8 hastada NİSRVT (%17,8) ve 11 hastada İSRVT (%24,4) mevcuttu (**Tablo-3**). 25 hastada sol göz (%55,6) 20 hastada sağ göz tutulumu (%44,4) mevcuttu. RVDT'si olan hastalarda en sık tutulan kadran üst temporal kadrandı (%53,8) bunu alt temporal kadran tutulumu izlemekteydi. Hiçbir hastada sadece nazal kadranı tutan ven dal tıkanıklığı saptanmadı.

Hastaların Beden Kütle İndeksine bakıldığında RVDT'si olan hastaların %15,4'ü normal kilolu, %50'si fazla kilolu, %34,6'sı ise obez olarak saptandı. SRVT'de ise hastaların %47,4'ü normal kilolu, %21,0'i fazla kilolu ve %31,6'sı obez olarak saptandı. Her iki grupta iskemik ve non-iskemik tipler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (RVDT ve SRVT için p değerleri sırasıyla $p=0,789$, $p=0,184$). RVDT hastalarında SRVT ile karşılaştırıldığında fazla kilolu ve obez hastaların yüzdesi daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,042$) (**Grafik-3 ve Grafik-4**).

Hastaların sistemik hastalık dağılımına bakıldığında 15 hastada sadece hipertansiyon (%33,3), 6 hastada hipertansiyona eşlik eden hiperlipidemi (%13,3), 4 hastada hipertansiyona eşlik eden hipotirodi (%8,9) ve 2 hastada hipertansiyona eşlik eden kardiyovasküler hastalık (%4,4) saptandı toplamda hastaların %59,9'unda hipertansiyon mevcuttu. Dört hastada sadece hiperlipidemi (%9), 3 hastada sadece kardiyovasküler hastalık (%6,8), 2 hastada sadece serebrovasküler hastalık (%4,4) ve 2 hastada da sadece Behçet hastalığı belirlendi. İki hastada retina ven oklüzyonu olan göze künt darbe (%4,4) öyküsü mevcuttu. Beş hastada ise hiçbir sistemik hastalık

öyküsü yoktu (%11,1) **(Grafik-5)**. Tüm hastaların enjeksiyon öncesinde tansiyon kontrolü, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık stabilizasyonu sağlanmıştı.

Hastaların %24,4'ünde (11 hasta) sigara kullanımı mevcuttu. Hem RVDT'de hem de SRVT'de iskemik ve non iskemik hastalığı olanlar arasında sigara kullanımı açısından fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,345$; $p=0,177$).

RVDT'ye ek göz patolojilerine bakıldığında RVDT'si olan hastaların %84,6'sında (22 hasta) ek bir göz patolojisi tespit edilmezken; 2 hastada glokom, 1 hastada üveit ve 1 hastada arkus senilis tespit edildi. İskemik ve non-iskemik tip RVDT arasında göz hastalıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,240$); ancak 2 glokom hastası da İRVDT ile birlikteydi. SRVT'si olan hastaların %68,4'ünde ek göz patolojisi tespit edilmezken; 3 hastada glokom, 1 hastada retina arter tıkanıklığı, 1 hastada üveit, 1 hastada patolojik miyopi mevcuttu. İskemik ve non-iskemik tip SRVT arasında göz hastalıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,457$) **(Grafik-6 ve Grafik-7)**.

SRVT'si olan hastaların tümü fakik iken; RVDT olan hastaların %26,9'unda (7 hasta) katarakt operasyonu öyküsü mevcuttu. Hastalar katarakt operasyonlarını intravitreal enjeksiyondan en az 6 ay önce olmuşlardı. İSRVT'si olan 11 hastanın %81,8'ine (9 hasta) ve İRVDT'si olan 15 hastanın %80'ine (12 hasta) FFA ile saptanan iskemik alanlarına laser fotokoagülasyonu yapılmıştı. RVDT hastalarının 3'üne makülaya fokal laser fotokoagülasyonu yapılmış, hiçbir hastaya grid laser fotokoagülasyon yapılmamıştı.

Hastaların fundus bulgularına bakıldığında RVDT'si olan 3 hastada ve SRVT'si olan 1 hastada preretinal hemoraji mevcuttu. SRVT'si olan 1 hastada ise vitreus içi hemoraji sekeli mevcuttu.

NİRVDT'si olan 1 hastada optik disk solukluğu , 2 hastada kollateral oluşumu mevcuttu. İRVDT'si olan 3 hastada kollateral oluşumu, 1 hastada optik disk solukluğu mevcuttu. İki grup arasında bu bulgular açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,442$). NİSRVT'si olan bir hastada kollateral ; İSRVT'si olan 7 hastada kollateral, 2 hastada ise optik disk solukluğu, 3 hastada ise damar kılıflanması mevcuttu bu bulgular açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,028$) **(Grafik-8)**.

Hastaların toplam takip süresi ortalama $24,36 \pm 29,09$ aydı (4 ay-120 ay). Hastaların intravitreal enjeksiyon sayıları ortalama $4,62 \pm 2,89$ (3-16 enjeksiyon) olarak tespit edildi. RVDT hastalarının enjeksiyon sayısı ortalama $3,85 \pm 1,22$ (3-7 enjeksiyon) iken SRVT hastalarının ise $5,68 \pm 4,04$ 'tü (3-16 enjeksiyon). Hastaların ortalama az görme süreleri $10,34 \pm 27,36$ haftaydı (0-144 hafta). İntravitreal bevacizumab sonrasında RVDT'si olan hastaların %46,1'inde (12 hasta) maküla ödemi devam etmekteydi ancak NİRVDT ve İRVDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,126$). SRVT'si olan hastaların %36,8'inde (7 hasta) maküla ödeminin devam ettiği tespit edildi. NİSRVT ve İSRVT arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,361$). Tüm hastaların %42,2'sinde son enjeksiyondan sonra da maküla ödeminin devam ettiği tespit edildi (**Grafik-9**).

RVDT'si olan olguların intravitreal bevacizumab uygulaması öncesi ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinlikleri en az 1,9 ile en çok 0,1 arasında olup, ortalama görme keskinliği $0,80 \pm 0,40$ logMAR'dan enjeksiyon sonrası 1.ayda $0,53 \pm 0,44$ logMAR'a yükseldiği tespit edildi. Başlangıç görme keskinliğine kıyasla istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). Ardışık 3 doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası 4. ayda yapılan kontrolde ortalama görme keskinliği $0,37 \pm 0,34$ logMAR'dı ve başlangıç görme keskinliğine kıyasla çok ileri derecede istatistiksel anlamlı artış mevcuttu ($p=0,000$), ayrıca 1. ay görme keskinliğine kıyasla da anlamlı derecede artış saptandı ($p=0,026$). Altıncı ayda ise ortalama görme keskinliği $0,37 \pm 0,33$ logMAR'dı ve başlangıç görme keskinliğine kıyasla çok ileri derecede istatistiksel anlamlı artış ($p=0,000$) bulunmasına rağmen; 4. Ay ve son ay görme keskinlikleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). Hastaların son vizitlerindeki görme keskinlikleri ise 0,0 ve 1,0 logMAR arasında olup, ortalama görme keskinliği $0,36 \pm 0,34$ logMAR olarak tespit edildi ve başlangıç göme keskinliği ölçümleri ile kıyaslandığında çok ileri derecede istatistiksel anlamlı artış bulundu ($p=0,000$) (**Grafik-10**). İRVDT ve NİRVDT hastalarının başlangıç ortalama görme keskinliklerine, 1. ay, 4. ay, 6. ay ve son ay ortalama görme keskinliklerine bakıldığında tüm aylarda NİRVDT'de İRVDT'ye kıyasla daha düşük logMAR değerleri tespit edilmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla $p=0,288$, $p=0,896$, $p=0,602$, $p=0,695$, $p=0,875$). NİRVDT hastalarında başlangıçtan 4. aya kadar ortalama görme keskinliklerinde artış, 4. aydan

son aya kadar ise hafif bir azalma eğilimi saptandı; İRVDT hastalarında ise başlangıçtan son aya kadar ortalama görme keskinliğinde artış eğilimi saptandı ancak İRVDT ve NİRVDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,642$) (**Grafik-11**).

SRVT'si olan olguların intravitreal bevacizumab uygulaması öncesi ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinlikleri en az 1,9 ile en çok 0,2 arasında olup, ortalama görme keskinliği $0,91\pm0,50$ logMAR'dan enjeksiyon sonrası 1. ayda $0,78\pm0,55$ logMAR'a yükseldiği tespit edildi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,000$). Ardışık 3 doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası 4. ayda yapılan kontrolde ortalama görme keskinliği $0,72\pm0,43$ logMAR'dı ve başlangıç görme keskinliğine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=1,000$). Altıncı ayda ise ortalama görme keskinliği $0,68\pm0,47$ logMAR'dı ve diğer aylarda olduğu gibi başlangıç görme keskinliği ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,940$). Hastaların son vizitlerindeki görme keskinlikleri 0,0 ve 2,3 logMAR arasında olup ortalama görme keskinliğinin $0,77\pm0,60$ logMAR'a düştüğü tespit edildi. Son vizitlerdeki ortalama görme keskinliği başlangıç ortalama görme keskinliğine kıyasla daha yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,000$) (**Grafik- 12**). İSRVT hastalarının başlangıç ortalama görme keskinliğinin logMAR değeri NİSRVT hastalarından düşük bulundu. 1. ay, 4. ay, 6. ay ve son aya bakıldığında ise NİSRVT hastalarının ortalama görme keskinliğinin logMAR değeri daha düşük bulundu ancak başlangıç ortalama görme keskinlikleri, 1. ay, 4. ay, 6. ay ve son ay ortalama görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla $p=0,966$, $p=0,238$, $p=0,156$, $p=0,183$, $p=0,086$). NİSRVT hastalarının ortalama görme keskinliklerinde başlangıçtan son aya kadar yükselme eğilimi mevcuttu. İSRVT hastalarında ise ortalama görme keskinliğinde başlangıçtan 6. aya kadar yükselme; 6. aydan son aya kadar ise düşme eğilimi mevcuttu ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,338$) (**Grafik -13**).

Olguların ETDRS eşeli ile elde edilen LogMAR cinsinden en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK) **Tablo-4**'te verilmiştir.

RVDT'si olan olguların intravitreal bevacizumab uygulaması öncesi OCT ile ölçülen maküla kalınlıkları en az 381 μm ile en çok 510 μm arasında olup ortalama maküla kalınlığı $445,88\pm31,27$ μm iken 1. ayda $346,65\pm32,98$ μm 'ye düştü ve başlangıç

ortalama maküla kalınlığına kıyasla anlamlı fark bulundu ($p=0,02$). Dördüncü ayda ortalama maküla kalınlığı $309,0\pm22,15$ μm olarak saptandı ve başlangıç düzeyine kıyasla çok ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p=0,000$). Altıncı ayda ortalama maküla kalınlığı $285\pm18,74$ μm olarak tespit edildi; 4. ay ve son ay ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak başlangıç düzeyine kıyasla çok ileri derecede anlamlı artış bulundu ($p=0,000$). Son ay ölçülen maküla kalınlığı en az 240 μm ile en çok 322 μm arasında olup ortalama maküla kalınlığı $281,42\pm19,85$ μm 'du ve başlangıç düzeyine kıyasla çok ileri derecede anlamlı artış tespit edildi ($p=0,000$) **(Grafik -14)**.

SRVT'si olan olguların intravitreal bevacizumab uygulaması öncesi OCT ile ölçülen maküla kalınlıkları en az 424 μm ile en çok 617 μm arasında olup ortalama maküla kalınlığı $520,78\pm45,87$ μm iken 1. ayda $440,52\pm50,28$ μm 'ye düştü ancak başlangıç ortalama maküla kalınlığına kıyasla anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). Dördüncü ayda ortalama maküla kalınlığı $416,47\pm49,99$ μm olarak saptandı, başlangıç düzeyine kıyasla anlamlı fark bulunmadı ($p=0,847$). Altıncı ayda ortalama maküla kalınlığı $363\pm53,80$ μm olarak tespit edildi; 4. ay ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,000$) ayrıca başlangıç düzeyi ile kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı ($p=0,335$). Son ay ölçülen maküla kalınlığı en az 272 μm ile en çok 491 μm arasında olup ortalama maküla kalınlığı $382,10\pm52,03$ μm 'du ve 6. ay ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış bulundu ($p=1,000$). Başlangıç düzeyine kıyasla da anlamlı değişiklik tespit edilmedi ($p=0,391$) **(Grafik -15)**.

Olguların ortalama maküla kalınlığı değerleri **Tablo-5**'te verilmiştir.

OCT bulgularına detaylı bakıldığında RVDT'si olan hastaların %23,07'sinde submaküler dekolman tespit edildi. Bu hastaların 4'ü NİRVDT; 2'si ise İRVDT hastasıydı ancak aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,183$). İntravitreal bevacizumab enjeksiyonları sonucunda 4 hastada submaküler dekolmanın kaybolduğu saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,125$). SRVT'si olan hastaların ise %57,8'inde submaküler dekolman saptandı. Submaküler dekolmanı olan 5 NİSRVT hastası ve 6 İSRVT hastası arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,551$). İntravitreal bevacizumab enjeksiyonları sonucunda 8 hastada submaküler dekolmanın kaybolduğu tespiti edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$) **(Grafik-16)**.

SRVT'si olan hastaların %47,3'ünde ve RVDT'si olan hastaların %23,07'sinde İS/OS bandında düzensizlik tespit edildi. NİSRVT'si olan 2 ve İSRVT'si olan 7 hastada İS/OS bandında düzensizlik tespit edildi; ancak iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,115$). NİRVDT'si olan 2, İRVDT'si olan 4 hastada tespit edilen İS/OS bant bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,491$). Her iki grupta da intravitreal enjeksiyonlar sonrasında İS/OS bandı değişikliğinde anlamlı fark bulunmadı (RVDT için $p=1,00$ ve SRVT için $p=0,625$).

RVDT'si olan hastaların 4'ünde enjeksiyon öncesinde arka vitreus dekolmanı tespit edilirken; enjeksiyon sonrası bu sayı 14'e yükseldi ve istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p=0,002$) (**Grafik -17**). SRVT'si olan hastaların enjeksiyon öncesinde 2'sinde arka vitreus dekolmanı mevcuttu; enjeksiyon sonrası bu sayı 4'e yükseldi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,625$).

RVDT'si olan olguların intravitreal bevacizumab uygulaması öncesi ölçülen göz içi basınçları en az 13 en çok 16 mmHg arasında olup ortalama $14,92 \pm 0,66$ mmHg olarak saptandı. Birinci ayda ortalama göz içi basıncı $15,92 \pm 0,97$ mmHg'ye yükseldi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,000$). Dördüncü ayda ortalama göz içi basıncı $15,73 \pm 0,83$ mmHg ve 6. ayda $15,26 \pm 0,81$ mmHg olarak saptandı ve başlangıç ortalama göz içi basınç değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi (her iki karşılaştırma için $p=1,00$). Son ölçülen göz içi basınçları en az 13 en çok 16 mmHg arasında olup ortalama $15,00 \pm 0,71$ mmHg olarak saptandı ve başlangıç ortalama göz içi basıncı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (**Grafik-18**). NİRVDT'si olan hastalardan hiçbirinde anti-glokomatöz ilaç kullanımı saptanmamışken; İRVDT'si olan hastaların 5'inde anti-glokomatöz ilaç kullanımı mevcuttu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0,033$) (**Grafik-19**). Beş hastanın 2'si tanı öncesinde glokom nedeniyle anti-glokomatöz ilaç kullanıyordu ve bu 2 hastada intravitreal enjeksiyonlar sonrası ek göz içi basınç yükselmesi izlenmemişti. Kalan üç hastaya ise intravitreal enjeksiyon sonrası 21mmHg üzerinde göz içi basıncı ölçümleri nedeniyle anti-glokomatöz ilaç başlanmış ve medikal tedavi ile göz içi basınç kontrolü sağlanmıştı.

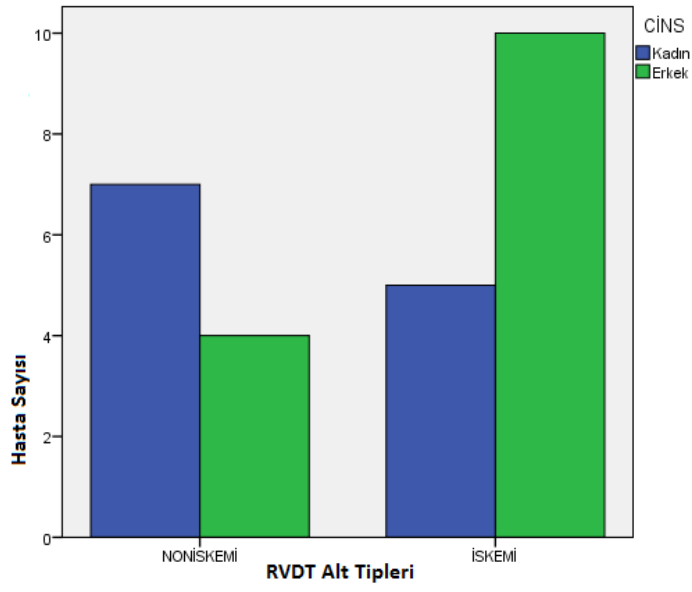
SRVT'si olan olguların intravitreal bevacizumab uygulaması öncesi ölçülen göz içi basınçları en az 13 en çok 16 mmHg arasında olup ortalama $14,63 \pm 0,58$ mmHg olarak saptandı. Birinci ayda ortalama göz içi basıncı $15,15 \pm 0,67$ mmHg'ye yükseldi

ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=1,000$). Dördüncü ayda ortalama göz içi basıncı $15,31\pm0,71$ mmHg ve 6. ayda $15,15\pm0,99$ mmHg olarak saptandı ve başlangıç ortalama göz içi basınç değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi (her iki karşılaştırma için $p=1,00$). Son ölçülen göz içi basınçları en az 13 en çok 16 mmHg arasında olup ortalama $14,21\pm0,66$ mmHg olarak saptandı ve başlangıç ortalama göz içi basıncı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=1,00$) **(Grafik-20)**. NİSRVT'si olan hastalardan 2'sinde, İSRVT'si olan hastaların 3'ünde anti-glokomatöz ilaç kullanımı mevcuttu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,426$). Beş hastanın 3'ü tanı öncesinde glokom nedeniyle anti-glokomatöz ilaç kullanıyordu ve bu 3 hastada intravitreal enjeksiyonlar sonrası ek göz içi basınç yükselmesi izlenmemiştir; hastaların 2'sinde ise intravitreal enjeksiyon sonrası 21mmHg üzerinde göz içi basıncı ölçümü nedeniyle anti-glokomatöz ilaç başlanmış ve medikal tedavi ile göz içi basınç kontrolü sağlanmıştır.

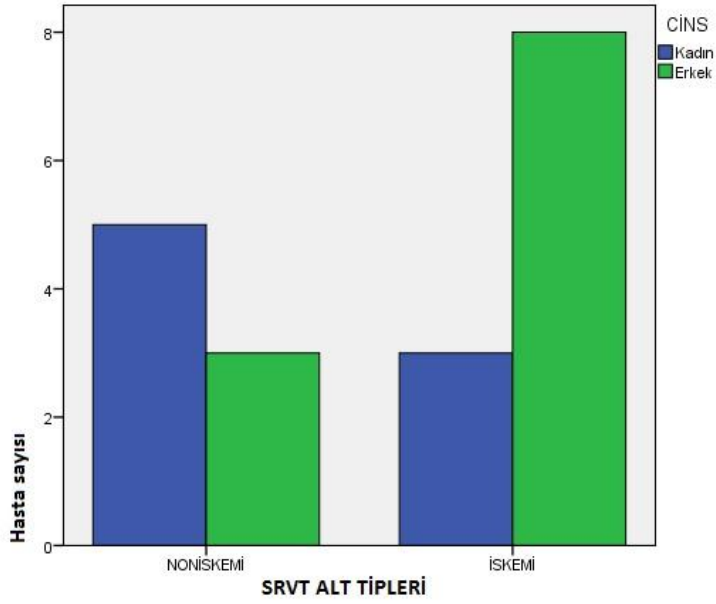
Olguların ortalama göz içi basınç değerleri **Tablo-6'**da verilmiştir.

RVDT'si bulunan hastaların 3'üne intravitreal enjeksiyonlar sonrası 21 mmHg üzerinde göz içi basıncı ölçümleri nedeniyle anti-glokomatöz ilaç başlanmış ve medikal tedavi ile göz içi basınç kontrolü sağlanmıştır. İki hastada operasyon gerektirecek katarakt gelişmişti. İki hastada ise subkonjonktival hemoraji gelişmişti. Hiçbir hastada endoftalmi tespit edilmedi. Komplikasyonların tümü İRVDT hastalarında tespit edildi ancak aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,356$) **(Grafik -21)**. Bir hastada intravitreal bevacizumab kullanımına rağmen argon laser fotokoagülasyonu gerektirecek iskemi ve neovaskülarizasyon saptandı.

SRVT'si bulunan hastaların 2'sine intravitreal enjeksiyonlar sonrası 21 mmHg üzerinde göz içi basıncı ölçümleri nedeniyle anti-glokomatöz ilaç başlanmış ve medikal tedavi ile göz içi basınç kontrolü sağlanmıştır. Bir hastada operasyon gerektirecek katarakt gelişmişti. İki hastada ise subkonjonktival hemoraji gelişmişti . Bir hastada medikal tedavi ile tam iyileşme gösteren steril endoftalmi tespit edildi. Bir subkonjonktival hemoraji hastası hariç diğer komplikasyonların tümü İRVDT hastalarında tespit edildi ancak aradaki fark anlamlı saptanmadı ($p=0,628$) **(Grafik - 22)**. Üç hastada intravitreal bevacizumab kullanımına rağmen argon laser fotokoagülasyonu gerektirecek iskemi ve neovaskülarizasyon saptandı.



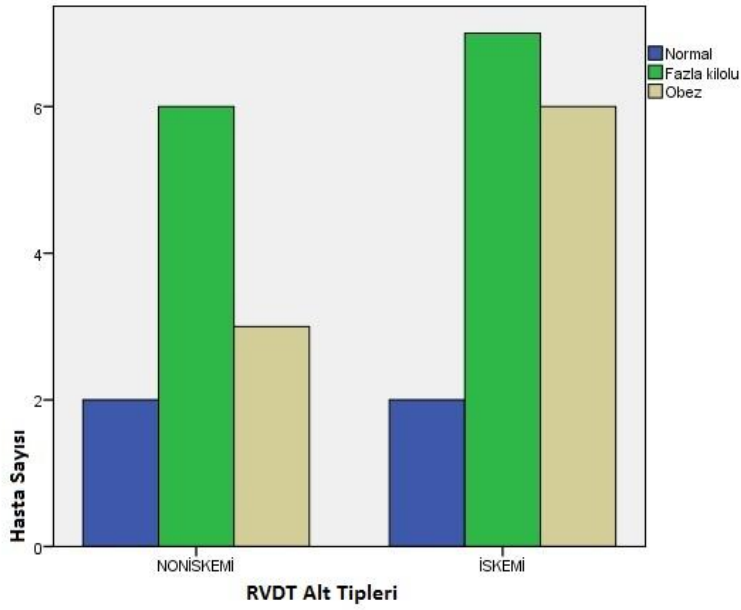
Grafik 1. RVDT hastalarında kadın ve erkek sayıları



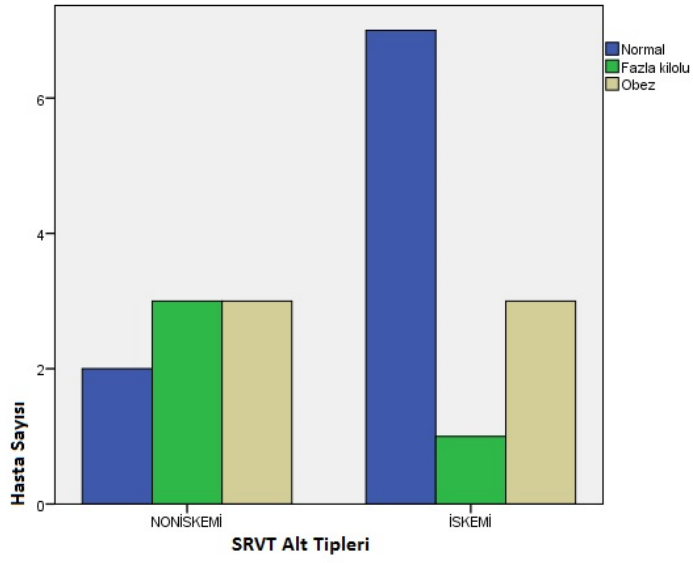
Grafik 2. SRVT hastalarında kadın ve erkek sayıları

Tablo 3. RVT alt tiplerinin dağılımı

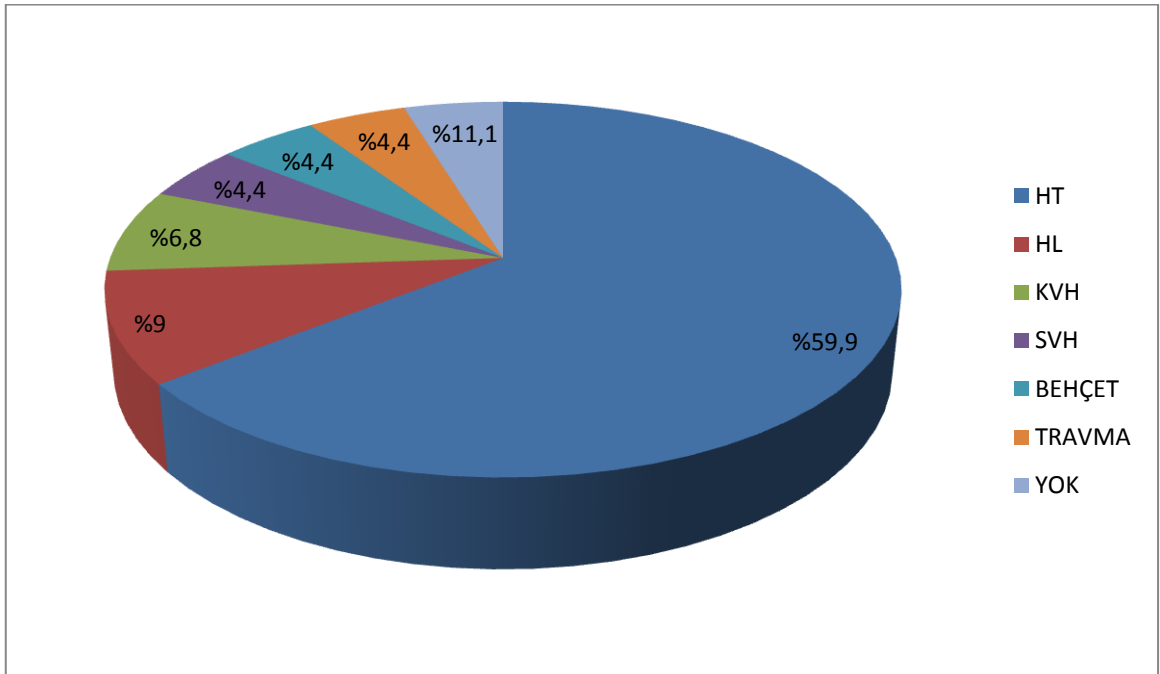
TANI				
	Sıklık	Yüzde	Valid Yüzde	Kümülatif Yüzde
Valid	NİRVDT	11	24,4	24,4
	İRVDİ	15	33,3	57,8
	NİSRVT	8	17,8	75,6
	İSRVT	11	24,4	100,0
	TOPLAM	45	100,0	100,0



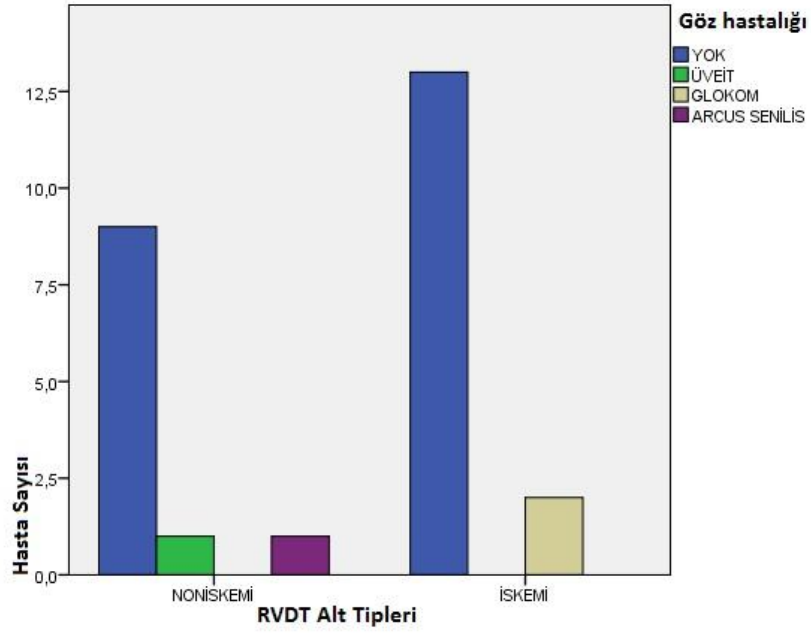
Grafik 3. RVDİ'de Beden Kütfe İndeksi ve hasta sayıları



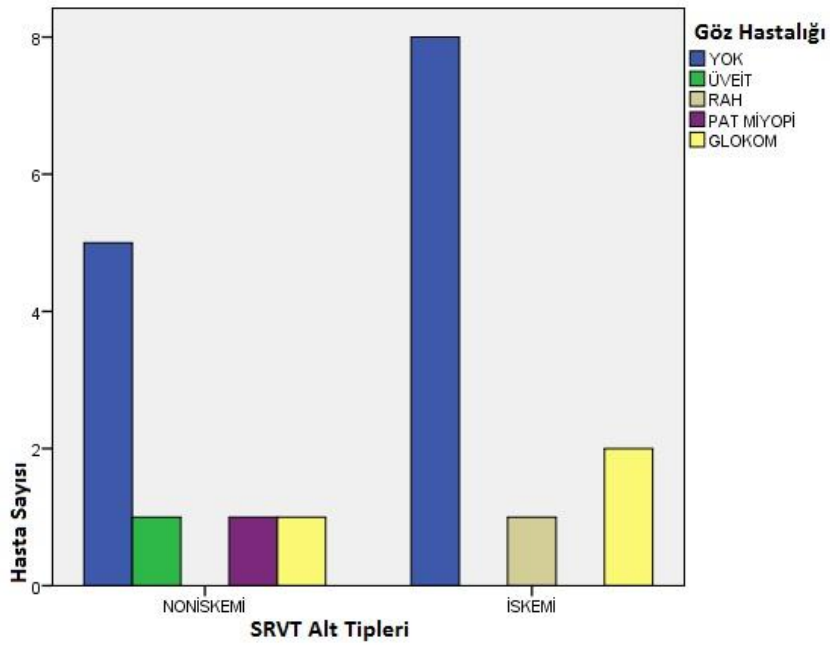
Grafik 4. SRVT’de Beden Kütle İndeksi ve hasta sayıları



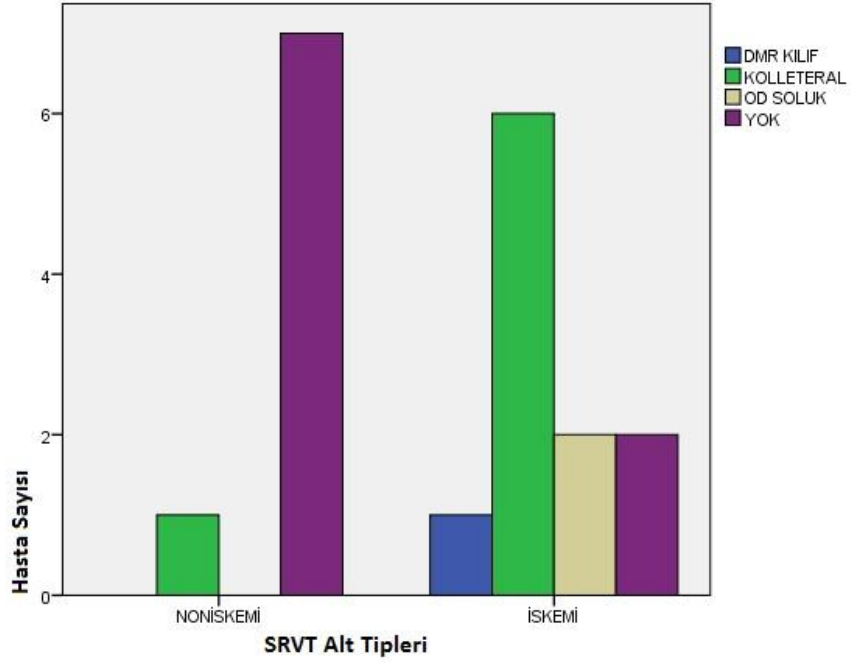
Grafik 5. RVT’de sistemik hastalıkların dağılımı



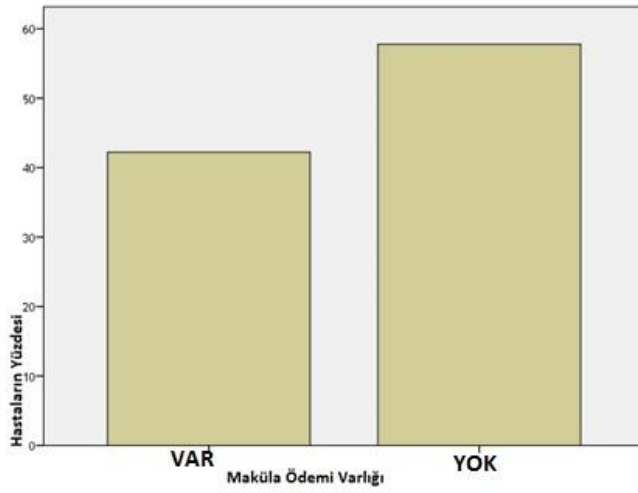
Grafik 6. RVD hastalığına ek göz patolojileri



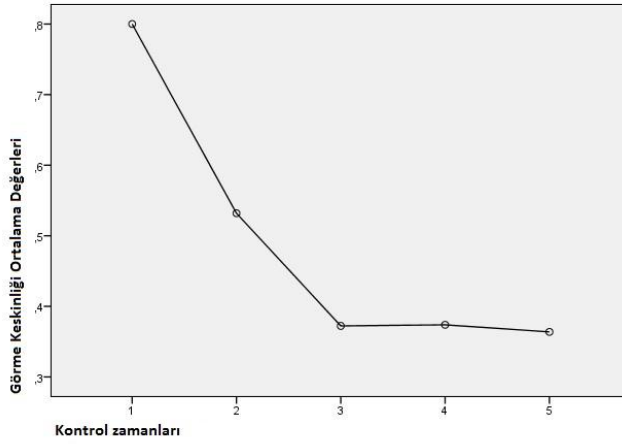
Grafik 7. SRV hastalığına ek göz patolojileri



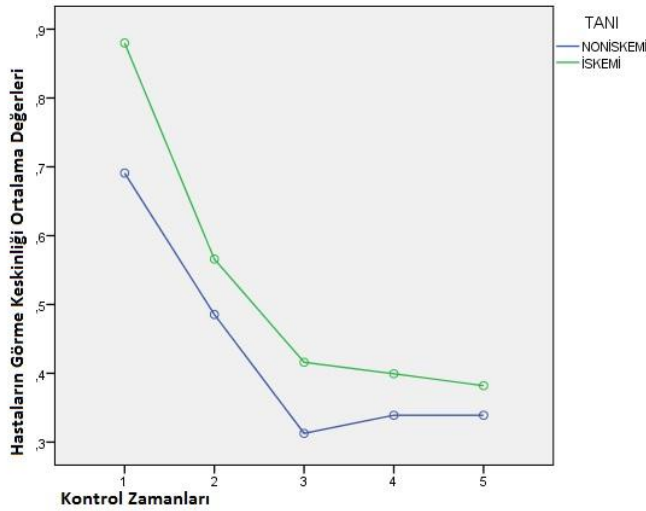
Grafik 8. SRVT'ye ek olarak kollateral, optik disk solukluğu ve damar kılıflanması olan hasta sayıları



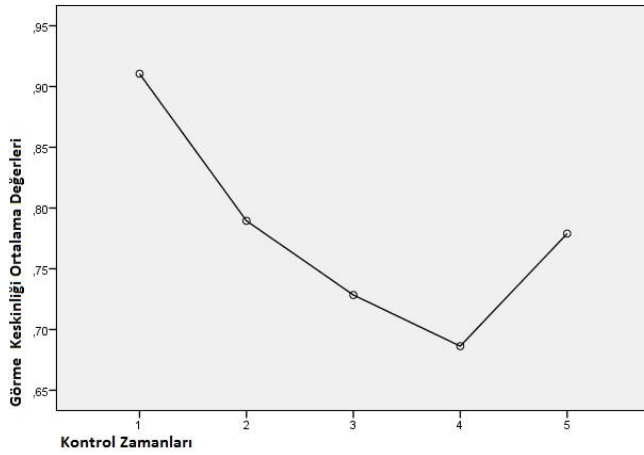
Grafik 9. Son intravitreal enjeksiyon sonrasında OCT'de maküla ödemi yüzdesi



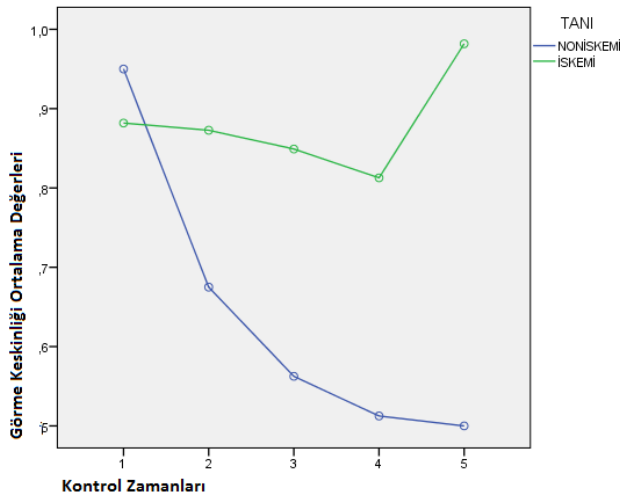
Grafik 10. RVDT'si olan olguların LogMAR cinsinden ortalama görme keskinliklerinde zamanla oluşan değişim (Dikey eksen ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinliğini, yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir-1.Enjeksiyon öncesi, 2.Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3.Enjeksiyon sonrası 4. ay, 4.Enjeksiyon sonrası 6. ay, 5.Son enjeksiyon)



Grafik 11. İRVDT VE NİRVDT'si olan olguların LogMAR cinsinden ortalama görme keskinliklerinde zamanla oluşan değişim (Dikey eksen ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinliğini, yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir-1.Enjeksiyon öncesi, 2.Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3.Enjeksiyon sonrası 4. ay, 4.Enjeksiyon sonrası 6. ay, 5.Son enjeksiyon)



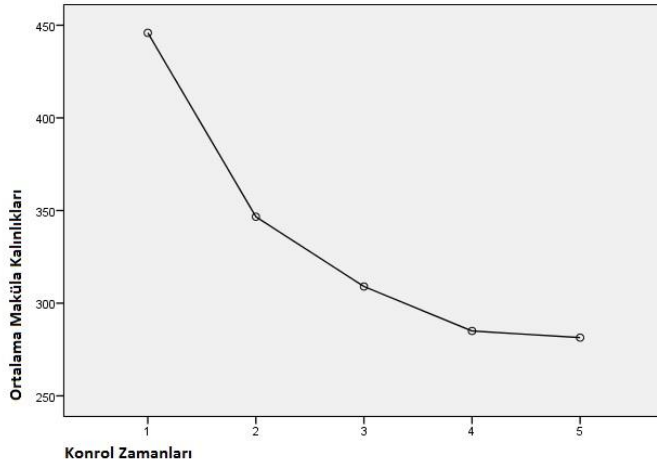
Grafik 12. SRVT’si olan olguların LogMAR cinsinden ortalama görme keskinliklerinde zamanla oluşan değişim (Dikey eksen ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinliğini, yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir-1.Enjeksiyon öncesi, 2.Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3.Enjeksiyon sonrası 4. ay, 4.Enjeksiyon sonrası 6. ay, 5.Son enjeksiyon)



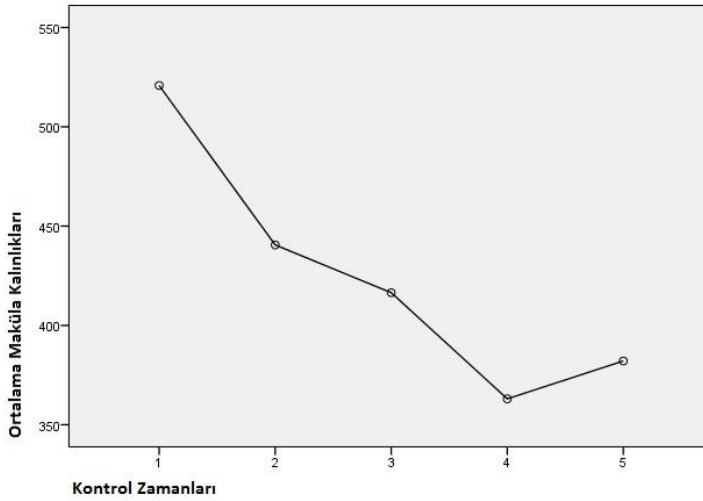
Grafik 13. İSRVT VE NİSRVT’si olan olguların LogMAR cinsinden ortalama görme keskinliklerinde zamanla oluşan değişim (Dikey eksen ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinliğini, yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir-1.Enjeksiyon öncesi, 2.Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3.Enjeksiyon sonrası 4. ay, 4.Enjeksiyon sonrası 6. ay, 5.Son enjeksiyon)

Tablo 4. Olguların uygulama yapılan gözlerinde ETDRS eşeli ile ölçülen LogMAR cinsinden en iyi görme keskinliği (EDGK) dağılımı

OLGU NO	İLK ÖLÇÜM	1.AY	4.AY	6.AY	SON ÖLÇÜM
1	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5
2	1	0,7	0,4	0,4	0,4
3	1	0,4	0,5	0,5	0,5
4	1	0,4	0	0,04	0,04
5	1,75	1,75	1	1	1
6	1,30	1,3	1	1	1
7	1	1	0,5	0,7	0,7
8	0,1	0,04	0,04	0,04	0,04
9	1,3	1	1	1	1
10	1,3	1	0,4	0,4	0,4
11	1,9	1,75	0,7	0,7	1
12	0,4	0,3	0,15	0,15	0,15
13	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2
14	0,4	0,15	0,5	0,5	0,5
15	0,5	0,15	0,1	0,1	0,1
16	1	0,2	0,15	0,5	0,5
17	0,7	1	0,7	0,7	0,7
18	1	1	0,7	1	1
19	1	0,2	0,1	0,1	0,1
20	1	0,3	0,2	0,1	0,04
21	1	1	1	0,4	2,3
22	0,7	0,7	0,5	0,2	0,15
23	1,3	1,3	1,3	1	1
24	0,7	1	1	1	0,7
25	1,3	1	1	1	1
26	1	0,5	0,3	0,3	0,3
27	0,7	0,1	0	0	0
28	0,3	0,1	0,04	0,04	0,04
29	0,4	0,4	0,2	0,3	0,15
30	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2
31	1	1	1	1	1
32	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
33	0,2	0,7	0,04	0,04	0
34	1	0,7	1	1	1
35	1,6	1	1	1	1
36	0,5	2,3	1,9	1,9	1,9
37	1	0,7	0,7	1	1
38	1,9	0,3	0,3	0,3	0,3
39	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3
40	0,7	0,04	0,15	0,15	0,15
41	0,5	0,3	0,7	0,2	0,1
42	0,7	0,4	0,4	0,4	0,4
43	0,5	0,15	0,15	0,1	0,1
44	1	0,5	1	1	1
45	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1



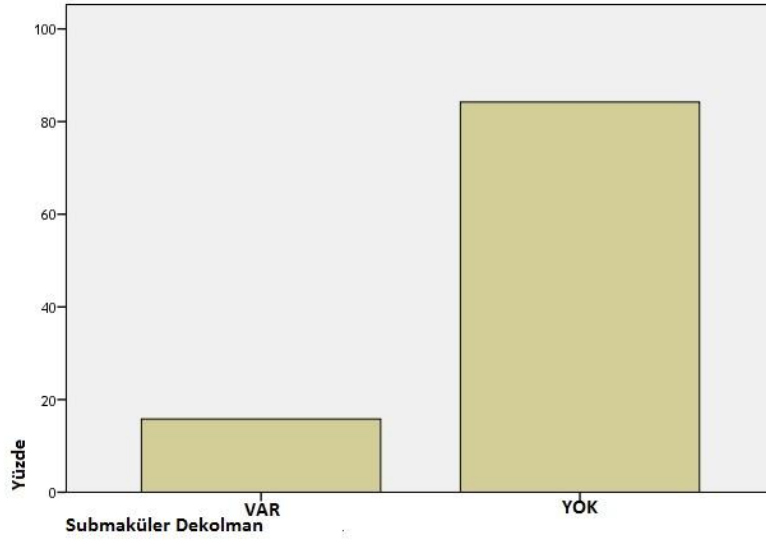
Grafik 14. RVDT'si olan olguların ortalama makula kalınlıklarında zamanla oluşan değişim (Dikey eksen OCT ile ölçülen μm cinsinden ortalama makula kalınlığını , yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir-1.Enjeksiyon öncesi, 2.Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3.Enjeksiyon sonrası 4. ay, 4.Enjeksiyon sonrası 6. ay, 5.Son enjeksiyon)



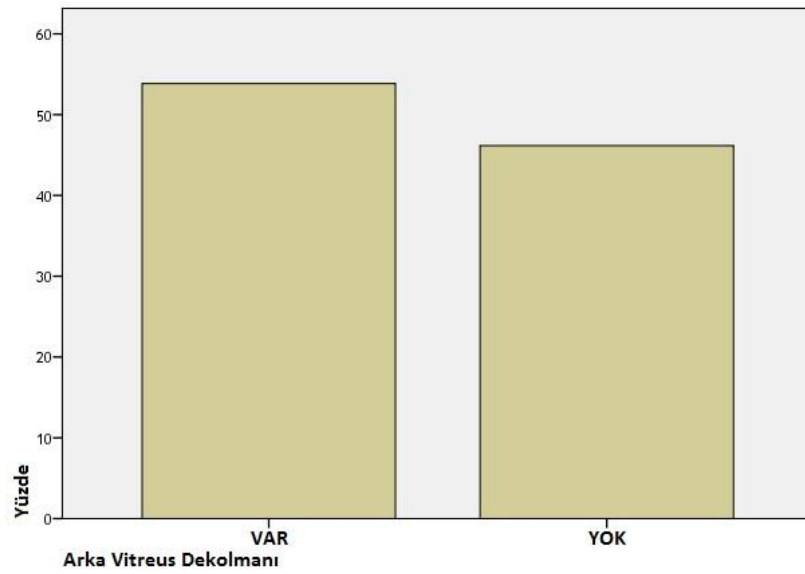
Grafik 15. SRVT'si olan olguların ortalama makula kalınlıklarında zamanla oluşan değişim (Dikey eksen OCT ile ölçülen μm cinsinden ortalama makula kalınlığını , yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir-1.Enjeksiyon öncesi, 2.Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3.Enjeksiyon sonrası 4. ay, 4.Enjeksiyon sonrası 6. ay, 5.Son enjeksiyon)

Tablo 5. Olguların OCT ile ölçülen μm cinsinden ortalama maküla kalınlıklarının dağılımını veren tablo

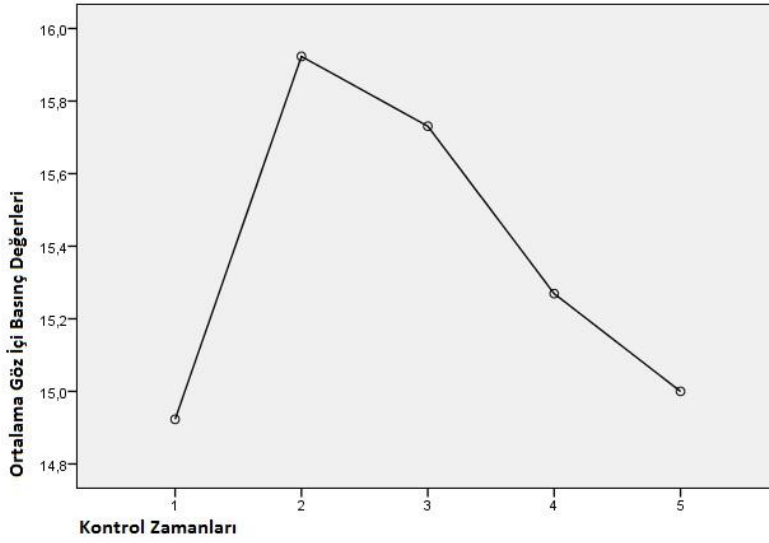
OLGU NO	İLK ÖLÇÜM	1.AY	4. AY	6. AY	SON ÖLÇÜM
1	395	475	475	474	475
2	479	320	320	335	335
3	685	685	500	500	500
4	671	495	585	322	305
5	355	305	200	200	200
6	590	600	915	960	960
7	255	272	500	635	580
8	310	185	180	170	175
9	490	343	343	340	270
10	605	310	310	310	310
11	340	215	180	180	180
12	615	220	287	285	287
13	255	255	240	240	240
14	503	283	307	200	600
15	335	240	240	240	240
16	310	245	243	235	235
17	528	270	245	255	255
18	565	610	322	230	215
19	255	215	215	215	215
20	340	190	190	190	190
21	706	629	629	690	650
22	695	690	300	161	125
23	740	690	500	330	330
24	300	273	273	195	195
25	370	321	305	315	315
26	470	470	405	410	445
27	295	207	229	205	205
28	580	287	315	280	280
29	435	205	230	255	195
30	320	200	214	215	215
31	540	925	728	728	728
32	255	245	245	245	245
33	375	340	290	270	220
34	400	620	390	240	295
35	900	290	220	160	209
36	536	438	586	365	193
37	845	670	246	115	370
38	295	225	235	230	235
39	255	205	205	205	205
40	530	480	485	485	485
41	730	530	745	220	220
42	670	290	290	290	290
43	252	215	215	340	340
44	740	855	570	570	570
45	400	350	300	300	250



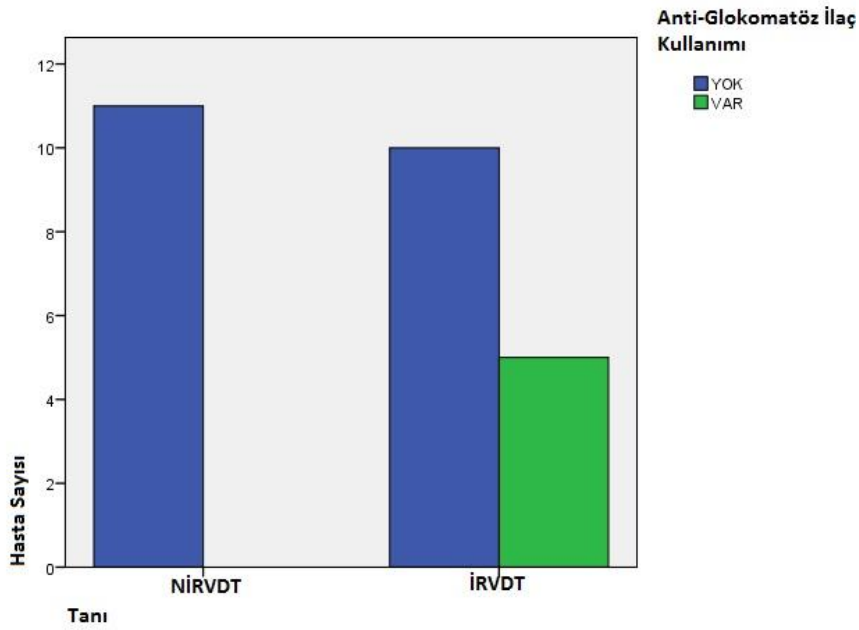
Grafik 16. SRVT'si olan olguların en son çekilen OCT'lerindeki submaküler dekolmanın yüzdesi



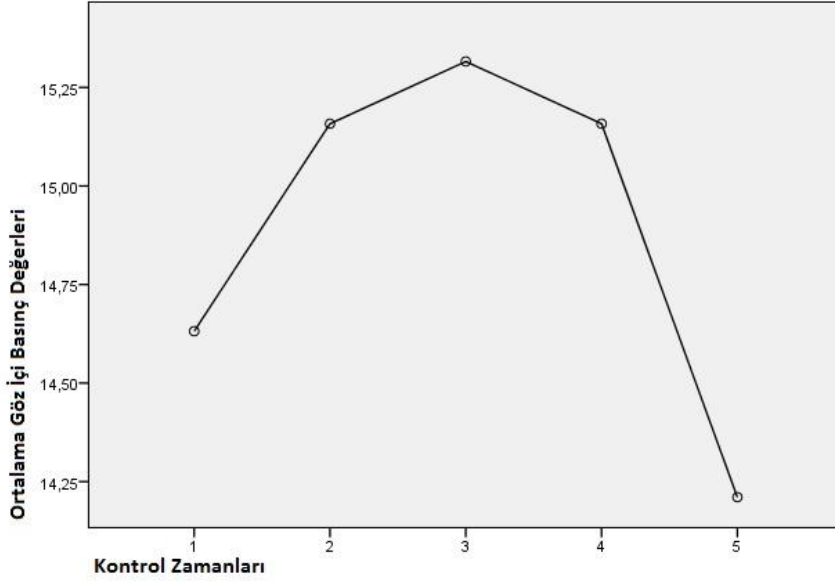
Grafik 17. RVDT'si olan olguların en son çekilen OCT'lerindeki vitreus dekolmanı yüzdesi



Grafik 18. RVDT'si olan olguların ortalama göz içi basınçlarında zamanla oluşan değişim (Dikey eksen NCT ile ölçülen mmHg cinsinden ortalama göz içi basınç değerlerini , yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir-1.Enjeksiyon öncesi, 2.Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3.Enjeksiyon sonrası 4. ay, 4.Enjeksiyon sonrası 6. ay, 5.Son enjeksiyon)



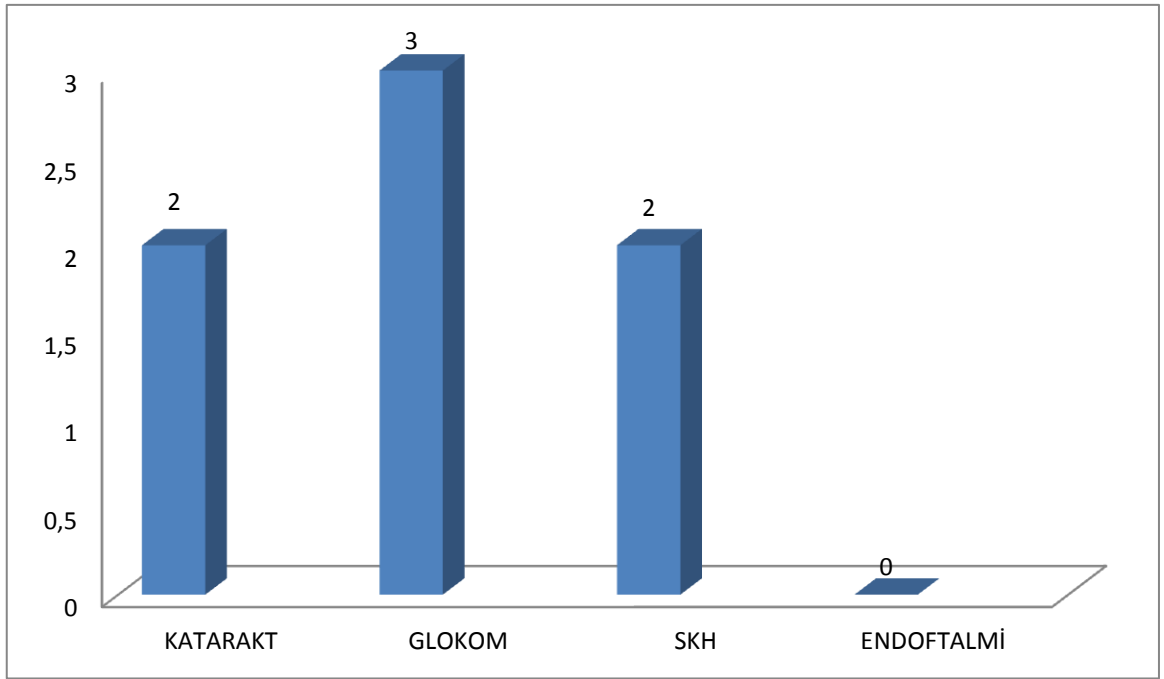
Grafik 19. NİRVDT ve İRVDT olan hastalarda anti-glokomatöz ilaç kullanımı



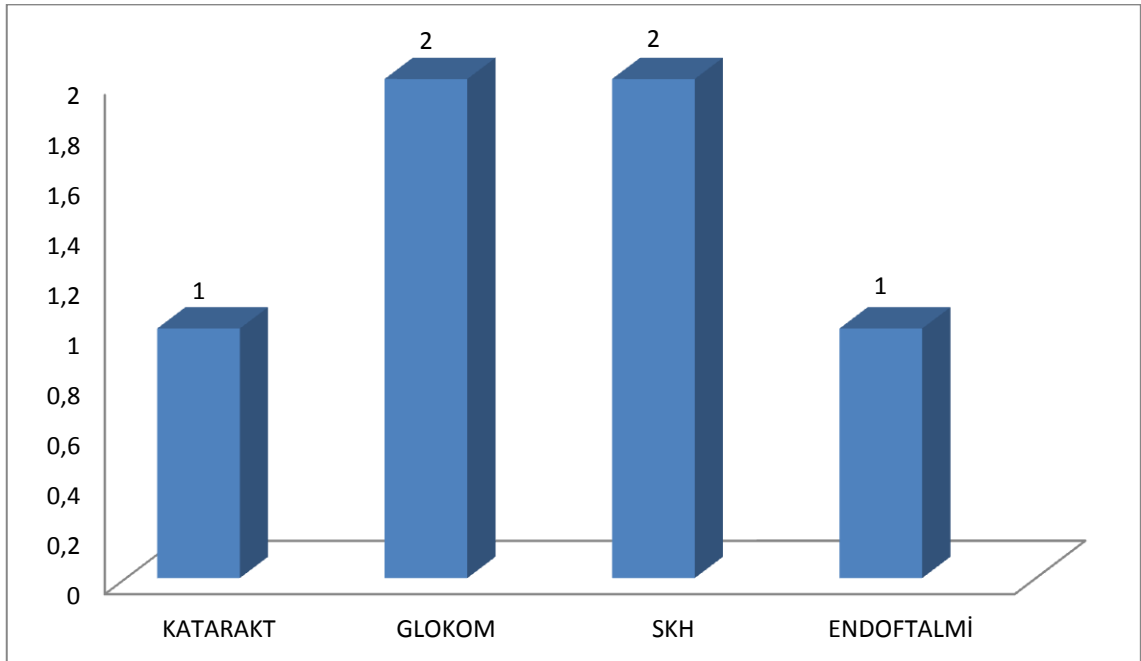
Grafik 20. SRVT'si olan olguların ortalama göz içi basınçlarında zamanla oluşan değişim (Dikey eksen NCT ile ölçülen mmHg cinsinden ortalama göz içi basınç değerlerini , yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir-1.Enjeksiyon öncesi, 2.Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3.Enjeksiyon sonrası 4. ay, 4.Enjeksiyon sonrası 6. ay, 5.Son enjeksiyon)

Tablo 6. Olguların NCT ile ölçülen mmHg cinsinden ortalama göz içi basınç ölçümlerinin dağılımı

OLGU NO	İLK ÖLÇÜM	1. AY	4.AY	6.AY	SON ÖLÇÜM
1	18	19	19	19	19
2	14	14	14	14	14
3	12	10	12	12	12
4	17	19	20	18	18
5	12	15	15	15	15
6	18	20	20	18	12
7	14	17	17	11	11
8	19	24	21	20	18
9	14	13	13	13	13
10	12	12	12	12	12
11	14	14	13	13	13
12	12	11	12	12	12
13	14	15	15	YOK	15
14	16	18	19	19	19
15	11	10	9	10	10
16	20	21	28	25	20
17	10	16	14	16	16
18	20	19	17	17	19
19	12	13	12	14	16
20	14	16	13	17	12
21	14	12	14	14	14
22	18	20	18	12	10
23	12	9	13	12	12
24	17	21	19	14	16
25	11	9	10	12	12
26	18	9	13	13	14
27	19	26	20	20	20
28	20	22	19	24	21
29	12	14	17	9	9
30	12	12	12	12	12
31	12	12	10	10	10
32	12	12	12	12	12
33	21	20	18	24	18
34	16	16	16	26	19
35	12	12	17	11	12
36	15	17	13	13	12
37	17	16	16	15	15
38	17	12	12	12	12
39	15	16	16	16	16
40	12	20	18	18	20
41	12	12	12	14	14
42	11	18	18	18	18
43	18	19	19	18	18
44	16	18	21	16	17
45	14	12	12	11	11



Grafik 21. RVDT'si olan olgularda izlenen komplikasyonlar (Dikey eksen hasta sayısını yatay eksen komplikasyon tiplerini gösterir. SKH: Subkonjonktival Hemoraji)



Grafik 22. SRVT'si olan olgularda izlenen komplikasyonlar (Dikey eksen hasta sayısını yatay eksen komplikasyon tiplerini gösterir. SKH: Subkonjonktival Hemoraji)

6. TARTIŞMA

Retina ven tıkanıklığı; retina ven dal tıkanıklığı, santral retina ven tıkanıklığı ve hemiretinal ven tıkanıklığı olarak üç tipe ayrılır ve diyabetik retinopatiden sonra retinanın en sık görülen vasküler hastalığıdır. Retina ven dal tıkanıklığı, retina venlerinin ana dallara ayrıldıktan sonraki alanda görülen tıkanmasıdır. Santral retina ven tıkanıklığında lamina kribroza seviyesinde ya da arkasında tutulum olur ve dört kadranda da bulgular izlenir. Hemiretinal ven tıkanıklığında ise alt ya da üst kadrant etkilenir. Üç popülasyon bazlı çalışmanın sonuçlarına bakıldığında RVDT prevalansı %0,6 ile %1,1 arasında; SRVT prevalansı ise %0,1 ile %0,4 arasında bildirilmiştir. Bu çalışmalara bakıldığında RVDT, SRVT'den üç ile dört kat daha fazla izlenmektedir. Serimizde ise %57,7 oranında RVDT, %42,3 oranında SRVT hastası bulunmaktaydı (31,152,153,154).

Retina ven tıkanıklığında artan yaş ile birlikte hastalık sıklığının arttığı bilinmektedir. Literatürde bildirilen yaş ortalamaları 48-69,5 arasında değişmektedir (155,156). Bizim çalışmamızda yaş ortalamaları $59,24 \pm 12,26$ olan retina ven tıkanıklığı hastalarının yaşları 34 ve 82 arasında değişmekteydi. Bu bulgular RVDT ve SRVT'nin ileri yaş grubunda görüldüğünü desteklemektedir. Bununla birlikte SRVT'si olan hastaların %7-26 oranında 45 yaş altında olduğu bildirilmiştir (157). Bizim çalışmamızda da bu oran %26,3'tü.

İlk bildirilerde sağ gözün sol göze göre daha sık tutulduğu belirtilmiş ancak daha geniş serili çalışmalarda tutulum oranı eşit bulunmuştur. Bizim serimizde ise sol göz tutulum oranının (%55,6) sağ gözden (%44,4) daha fazla olduğu izlendi (50).

RVDT'si olan hastalarda en sık tutulan kadrant üst temporal kadrandı (%53,8) bunu alt temporal kadrant tutulumu izlemekteydi. Üst temporal bölgede arteriovenöz çaprazlaşmanın daha fazla olduğu ve bu nedenle üst temporal alanda ven dal tıkanıklığının daha sık olduğu bilinmektedir (34).

Hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve diyabetes mellitus RVT için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir meta-analizde RVT'nin %48'si hipertansiyona, %20'si hiperlipidemiye dayandırılmıştır. Sigara kullanımı ve RVT arasında bağlantı bulunmuştur (154). Bizim çalışmamızda da en sık izlenen hastalık hipertansiyondur (%59,9) bunu hiperlipidemi ve aterosklerotik hastalıklar izlemekteydi.

Olgularımızın %11,1'inde hiçbir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Hastaların %24,4'ünde ise sigara kullanımı mevcuttu. Özdal ve ark.'ları çalışmalarında Behçet hastalığı ile retina ven tıkanıklığı arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (54). Bizim serimizde de 2 hastada Behçet hastalığı bulunmaktaydı. RVT'si bulunan 1090 hastanın incelendiği bir çalışmada ise SRVT ve RVDT hastalarında yüksek tiroid hastalığı prevalansı izlenmiştir. Çalışmamızda hastaların %8,9'unu oluşturan tiroid hastalarına hipertansiyon da eşlik etmekteydi (158).

Beden kütle indeksi ağırlığın boyun karesine bölünmesi yoluyla (kg/m^2) elde edilir; 18,50 ve 24,99 kg/m^2 arasındaki değerler normal, 25 ve 29,99 kg/m^2 arasındaki değerler fazla kilolu ve 30 kg/m^2 ve üzerindeki değerler ise obez olarak kabul edilir. Yüksek beden kütle indeksinin RVDT için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (48). Bizim çalışmamızda RVDT hastalarının %15,4'ü, SRVT hastalarının ise %47,4'ü normal kilodaydı. Diğer tüm hastalar fazla kilolu ya da obezdi. RVDT hastalarında SRVT ile karşılaştırıldığında fazla kilolu ve obez hastaların yüzdesi daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Glokomun SRVT riskini arttırdığı bilinmektedir. SRVT olgularında glokom sıklığı %1 ile 14 arasında değişmektedir (152,159). Bizim çalışmamızda 3 SRVT hastası ve 2 RVDT hastasında, hastalık tanısı koyulduğunda glokom mevcuttu. SRVT hastalarındaki glokom oranı %15,7 olarak saptandı ve bu oran literatürden biraz daha yüksek bulundu.

Retina ven tıkanıklığında görülebilecek başlıca komplikasyonlar maküla ödemi, retina içi veya vitreus içine kanamalar, retinal makroanevrizma ve telenjektazi oluşumu, retina (maküla ve/veya periferde) iskemisi, iris, retina ve optik diskte görülebilen neovaskülarizasyonlar, retina dekolmanı, makülada epiretinal membran, pigment epitel düzensizlikleri, retina altı skar dokusu ve kronik kistoid makula ödemeine bağlı maküla deliği gelişimi şeklinde sıralanabilir (160). Maküla ödemeine ek olarak hastaların %8,8'inde preretinal hemoraji, 1 hastada ise vitreus içi hemoraji mevcuttu. İntravitreal anti-VEGF tedavisine rağmen %8,8 hastada retina neovaskülarizasyonu gelişmişti.

Floresein anjiyografide 10 diskten daha fazla iskemi bulunması iskemik santral retina ven tıkanıklığı (İSRVT) ; 10 diskten az iskemi olması ise non-iskemik santral retina ven tıkanıklığı (NİSRVT) olarak adlandırılır. SRVT olgularının yaklaşık

%64'ünün non-iskemik, %36'sının ise iskemik olduğu bildirilmektedir. Dosyalarını incelediğimiz 19 SRVT hastasının %57,8'i İSRVT, %42,2'si NİSRVT hastasıydı. Retina ven dal tıkanıklığı perfüzyon durumuna göre ikiye ayrılır; iskemik retina ven dal tıkanıklığında (İRVDT) floresein anjiografide 5 disk çapından daha geniş perfüze olmayan alan bulunurken; non iskemik retina ven dal tıkanıklığında (NİRVDT) ise 5 diskten daha az iskemi alanı bulunur. İskemik tip RVDT'nin % 20-30'unu oluşturur. Serimizde hastaların %57,6'sı İRVDT ve %42,4'ü NİRVDT olarak tespit edildi. Serimizde iskemik tipin daha fazla görülmesinin nedeni olgularımızın büyük kısmının FFA ve laser fotokoagülasyon tedavisi için refere edilmiş olmalarından kaynaklanmaktadır. Başta NİSRVT'lerin %5-22'si özellikle ilk 3 ay içinde iskemik tipe dönüşebilir ancak bu yüzdeler anti-VEGF kullanmayan hastalar için belirtilmiştir. Anti-VEGF kullanımının Nitrik Oksit miktarını düşürerek ve endotelial hipertrofiye yol açarak non-iskemik tipten iskemik tipe geçişi kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Bizim serimizde başlangıçta non-iskemik olan 3 SRVT hastasında (%15,7) intravitreal bevacizumab enjeksiyonuna rağmen laser fotokoagülasyon gerektirecek iskemi saptanmış ve laser fotokoagülasyonu uygulanmıştı. Serimizde anti-VEGF kullanımına rağmen non-iskemik tipten iskemik tipe dönüşüm literatürde anti-VEGF kullanılmadan izlenen hastalar ile uyumlu bulundu. Bizim çalışmamız anti-VEGF kullanımının iskemiye arttırdığı hipotezini desteklememektedir. Aynı şekilde NİRVDT tipinden İRVDT tipine de dönüşüm izlenebilir bizim çalışmamızda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile bu oran %3,8 olarak saptandı. Rubeosis iridis gelişme sıklığı tüm SRVT saptanan olgularda %20'dir. RVDT'de ise çok nadir olarak izlenmektedir. Bizim serimizde hiçbir hastada rubeosis iridis ya da neovasküler glokom saptanmadı (34,130,161,162).

VEGF'nin neovaskülarizasyon ile ilişkisi ve intravitreal bevacizumab uygulamasının iris neovaskülarizasyonunu gerilettiği bilinmektedir (163). Çalışmamızda tüm hastalara en az 3 doz intravitreal bevacizumab uygulaması yapılmıştı. Hastalarımızda iris neovaskülarizasyonu ve neovasküler glokomun gelişmemesinin sebebi uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonları olabilir.

Kısa ya da uzun vadeli RVDT ve SRVT'de görme kaybı; maküla ödemi, maküla non-perfüzyonu, retina neovaskülarizasyonu, vitreus içi veya intraretinal hemorajiler, vitreo-maküler ara yüz patolojileri, traksiyonel retina dekolmanı veya bu

hastalıkların ortak bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Maküla ödemi retina ven tıkanıklığında görme kaybının en önemli nedenidir (164).

RVDT ve SRVT tedavisi için öne sürülen pek çok yöntem vardır. Bunlar; antikoagülasyon, hemodilüsyon, laser fotokoagülasyon, laser ile koryoretinal anastomoz oluşturma, steroid ve anti-VEGF uygulamaları, vitreoretinal cerrahidir.

Retina ven tıkanıklığı tedavisinde birçok medikal ve cerrahi seçenek olmakla birlikte Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu (BRVOS) ve Santral Retina Ven Tıkanıklığı Çalışma Grubu (CRVOS) çalışmaları ile desteklenen laser fotokoagülasyonu tedavideki önemini korumaktadır (30,63,85).

RVDT'ye bağlı maküle ödemi azaltmak, neovaskülarizasyon oluşumunu önlemek veya oluşmuş neovaskülarizasyonları ortadan kaldırmak için uygulanan argon laser fotokoagülasyon klasik bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Yapılan en geniş kapsamlı prospektif çalışma olan BRVOS grid-pattern argon laser fotokoagülasyon tedavisinin maküla ödemi azalttığını ve görme keskinliğini arttırdığını bildirmiştir (30). BRVOS randomize, kontrollü klinik çalışmalar sonucunda fokal, grid laser fotokoagülasyonu RVDT'ye bağlı maküla ödeminin tedavisi için standart olarak belirlemiştir (63).

Bizim çalışmamızda 26 RVDT hastasının 3'üne fokal laser fotokoagülasyon yapılmış, hiçbir hastaya grid laser fotokoagülasyon yapılmamıştı. Esrick ve ark.'ları RVDT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde genellikle birden fazla seans grid laser fotokoagülasyon tedavisi gerektiği ve görme keskinliğindeki artışın sınırlı düzeyde görüldüğünü belirtmişlerdir (165). Ayrıca maküla hemorajilerinin yoğun olduğu olgularda laser uygulaması için hemorajinin çekilmesi beklenmektedir ve makülanın iskemik olduğu olgularda laser tedavisi etkili olmamaktadır (166). Lokal maküla ödeminde laser tedavisinin etkinliği daha fazla iken diffüz ödemlerde LFK tedavisinde başarı şansı azalmaktadır (167). Makülaya laser fotokoagülasyon uygulaması ile olası geri dönüşümsüz parasantral retinal doku hasarı ve parafoveal skotom gelişebilmektedir (168).

BRVOS çalışmasında yeterli takip yapılabilecekse iskeminin tek başına tedavi endikasyonu oluşturmadığı, hastaların neovaskülarizasyon açısından takibe alınıp, neovaskülarizasyon izlenirse fotokoagülasyon uygulanması önerilmiştir. Ancak BRVOS

periferik scatter tarzında laser fotokoagülasyonun görme keskinliği prognozu üzerine etkisi hakkında bilgi vermemektedir (63). Bizim çalışmamızda İRVDT'si olan 15 hastanın %80'ine (12 hasta) FFA ile saptanan iskemik alanlarına LFK yapılmıştı. Ancak hastaların laserleri neovaskülarizasyon görüldüğünde değil, FFA'da 5 disk üzeri iskemi görülen tüm alanlara yapılmıştı burada erken laser kararı takiplerine düzenli gelemeyecek hastalar için verilmişti.

CRVOS çalışmasında erken laser fotokoagülasyonun ön segment neovaskülarizasyonunu engellemediği belirlenmiş ve iskemik tip SRVT'de neovaskülarizasyon olan gözlerde panretinal laser fotokoagülasyon uygulanması gerektiği bildirilmiştir (85). Ancak profilaktik panretinal LFK kararı ön segment neovaskülarizasyonu için risk faktörlerini içeren ve takiplerine düzenli gelemeyecek hastalar için de düşünülebilir. Bizim çalışmamızda İSRVT'si olan 11 hastanın %81,8'ine (9 hasta), FFA ile saptanan iskemik alanlarına LFK yapılmıştı burada erken laser kararı takiplerine düzenli gelemeyecek hastalar için verilmişti (36).

CRVOS'ta SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde grid laserin anjiografik olarak maküla ödemini azaltsa da görme keskinliği üzerinde etkili olmadığı belirlenmiş ve SRVT'ye bağlı maküla ödeminde grid laser fotokoagülasyon tedavisi önerilmemiştir (169).

Leitritz ve ark.'larının RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan 45 hastada grid laser fotokoagülasyonu ve intravitreal bevacizumab tedavisini karşılaştırdıkları prospektif çalışmalarında 1 yıl sonunda her iki grupta da grid laser fotokoagülasyonu grubunda daha geç olmakla birlikte anlamlı maküla kalınlığı azalması izlenmiş ancak bevacizumab grubunda görme keskinliğinde anlamlı olarak daha fazla artış tespit edilmiştir (170). Donati ve ark.'ları ise RVDT ve maküla ödemi olan 18 hastada intravitreal bevacizumab ve grid laser fotokoagülasyonu ile kombine intravitreal bevacizumab tedavisini karşılaştırmışlar ve her iki grupta da benzer görme keskinliği artışı tespit etmişler ancak kombine grupta enjeksiyon sayısının daha az olduğunu belirtmişlerdir (171).

Intravitreal steroidler VEGF inhibisyonu, anti-inflamatuvar etki ve endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını iyileştirme yoluyla maküla ödemi üzerine olumlu etkilerini göstermektedirler (172). En sık komplikasyonları göz içi basınç artışı ve

katarakt oluşumudur. Ayrıca enfeksiyöz endoftalmi ve retina dekolmanı da bildirilmiştir (89,173).

SCORE (Standard care vs. COrticosteroid for REtinal vein occlusion) çalışmasında SRVT ve RVDT'ye bağlı maküla ödeminde 1mg, 4mg triamsinolon enjeksiyonu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. SCORE çalışmasının 5. raporunda SRVT için görme keskinliği açısından triamsinolon grubunun kontrol grubuna üstün olduğu bulunmuş, etkinin 4 ile 24 ay sürdüğü belirtilmiştir. Glokom ve katarakt komplikasyonları açısından 1mg doz daha güvenli bulunmuştur. SCORE çalışmasının 6. raporunda ise RVDT'de 1mg, 4mg triamsinolon ve grid laser grupları arasında görme keskinliği açısından ilk 12 ayda anlamlı fark izlenmezken 36. Ayda grid laser grubu üstün bulunmuştur. Ayrıca glokom ve katarakt komplikasyonları açısından grid laser daha güvenli bulunmuştur (98,174). İntravitreal triamsinolon ile etkinin kısa süreli olduğu ve birden fazla enjeksiyon gerektiği bildirilmiştir (94).

İntravitreal triamsinolon asetonid ve intravitreal bevacizumab'ın NİRVDT ve NİSRVT'deki etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki ilaçla da görme keskinliğinde artış saptanmış ancak NİSRVT grubunda triamsinolon ile daha çok maküla ödemi azalması izlenirken; bevacizumab grubunda glokom ve katarakt gibi komplikasyonların daha az olması nedeniyle bevacizumab grubunda tedaviye uyum daha iyi bulunmuştur. NİRVDT grubunda ise triamsinolon ve bevacizumab grubunda ilk bir yılda benzer maküla ödemi azalması minör komplikasyonlarla izlenmiştir (175,176).

Guthoff ve ark.'ları retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi gelişen olgularda intravitreal bevacizumab ve triamsinolon asetonid enjeksiyonlarını karşılaştırmışlar ve iki tedavi seçeneğinin de santral maküla kalınlığında azalma sağladığını, ancak yalnızca bevacizumab uygulanması sonucu görme keskinliğinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu artış tedaviden sonra 8. haftada belirginken, 13. ayda tedavi etkinliği azalmıştır (177).

RVDT'si olan ve grid laser fotokoagülasyonu yapılan 99 hastanın bir grubuna intravitreal triamsinolon asetonid diğer grubuna ise intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmış ve yapılan karşılaştırmada 2 yıl sonunda iki grup arasında görme keskinliği artışı ve maküla kalınlığı azalması açısından fark bulunmamış; bevacizumab

grubunda daha fazla enjeksiyon oranı, triamsinolon grubunda ise daha yüksek komplikasyon oranı bulunmuştur (178).

SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavilerini araştıran bir metanalizde triamsinolonun diğer intravitreal ilaçlarla karşılaştırıldığında düşük maliyette olduğu ancak yan etki profili nedeniyle psüdoafak ya da katarakt operasyonu planlanacak hastalara uygulanmasının uygun olduğu belirtilmiştir (179).

DEX implant içinde bulunan uzun salınımlı intravitreal deksametazon ile yapılan Geneva çalışmasında hem RVDT hem de SRVT'de görme keskinliği düzelme hız ve miktarında kontrol grubuna göre artış saptanmıştır (104). Gado ve ark.'larının maküla ödemi olan 60 NİSRVT hastasında deksametazon implant ve intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu karşılaştırmışlardır. İlk 6 ay sonunda görme keskinliği artışı ve maküla kalınlığı azalması açısından fark izlememişler ancak deksametazon grubunda bevacizumab grubuna kıyasla anlamlı göz içi basınç artışı izlemişlerdir (180). Retina ven tıkanıklığı ve maküla ödemi olan 33 hastaya kombine bevacizumab ve deksametazon implantın uygulandığı çalışmada ise kombinasyon tedavisinin görme keskinliği üzerine sinerjistik etkisi olduğu ve enjeksiyonlar arasındaki zamanı uzattığı bildirilmiştir (181).

SRVT ve maküla ödemi olan hastalarda fluokinolon asetonid implantın 1 yıl sonunda görme keskinliğini arttırdığı ve maküla ödemi azalttığı belirlenmiş ancak yüksek oranda glokom ve katarakt komplikasyonu gelişmiştir (182).

VEGF'in hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde anjiogeneze ve damar geçirgenliği açısından önemi bilinmektedir (114). VEGF damar geçirgenliğini histamine oranla 50.000 kat fazla arttırmaktadır (183). Ayrıca VEGF hücre proliferasyonu, göçü, koriokapillaris bütünlüğünün sağlanması, retina nöronlarının ve damarlarının gelişimi ve korunmasında rol oynar (184).

VEGF üretimini tetikleyen en önemli faktör hipoksidir. Bu yüzden retina ven oklüzyonu gibi retina perfüzyonunun bozulduğu patolojilerde önem kazanır (185). Aközde ve vitreusta bulunan VEGF miktarı ile maküla ödemi doğru orantılı görme keskinliği ise ters orantılı bulunmuştur (186).

Ranibizumab anjiogenezden asıl sorumlu olan VEGF A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini bloke eden bir anti-VEGF'tir. CRUISE çalışması (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Central Retinal Vein Occlusion) ve BRAVO çalışması (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion) ile ranibizumab'ın SRVT ve RVDT'ye bağlı maküla ödemindeki etkisine bakılmış ve kontrol grubuna göre maküla ödeminde anlamlı azalma, görme keskinliğinde ise anlamlı artış izlenmiştir. Ancak BRAVO ve CRUISE çalışmalarında 10 disk ve üzerinde iskemi içeren hasta grubu bulunmamaktadır (133,134).

Singer ve ark.'ları retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan 64 hastayı iki gruba ayırmışlar bir gruba intravitreal bevacizumab diğer gruba ise intravitreal ranibizumab tedavisi uygulamışlar ve 2 hafta sonunda ranibizumab grubunda maküla ödeminde bevacizumab grubuna kıyasla daha fazla azalma izlemişler ve ranibizumab'ın kısa vadede bevacizumab'a üstün olduğunu bildirmişlerdir (187).

Yuan ve ark.'ları retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan 81 hastayı iki gruba ayırmışlar, bir gruba intravitreal bevacizumab diğer gruba ise intravitreal ranibizumab tedavisi uygulamışlar ve 6 ay sonunda iki grubun benzer görsel ve anatomik sonuçları olduğunu bildirmişleridir. Her iki grupta da görme keskinliği artmış ve maküla ödemi azalmıştır. İlaçlar birbiri ile değiştirildiğinde ek bir görme keskinliği artışı elde edilmemiştir (188).

Aflibercept ise tüm VEGF-A izoformları ve plasental growth faktör'ü etkisiz hale getiren bir anti-VEGF'tir. Yapılan bir çalışmaya göre afliberceptin VEGF'e bağlanma afinitesinin bevacizumab ve ranibizumabtan daha güçlü olduğu bildirilmiştir (189). SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan 177 hastada yapılan randomize, prospektif faz 3 çalışmasında 1 yıl sonunda sham enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında 2mg intravitreal aflibercept tedavisi ile %60,2 hastada 15 harf ve üstü kazanç izlenirken; sham grubunda bu oran %32,4 olarak bulunmuştur. Aflibercept grubunda sham grubuna göre görme keskinliğinde anlamlı artış ve maküla ödeminde anlamlı azalma tespit edilmiştir. Aflibercept grubunda %17,3 oranında göz içi basıncında yükselme izlenmiştir (190).

Bevacizumab ise VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur.

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada bevacizumabın vitreustaki yarı ömrü 4,32 gün iken ranibizumabın vitreus yarı ömrü 2,88 gün olarak saptanmıştır (191). Vitrektomi yapılmamış gözlerde tek doz 1.5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun aközdeki yarı ömrünün ortalama 9.82 gün olduğu bulunmuştur (127).

Pan-Amerikan Kollaborative Retina Çalışma Grubu 6 aylık takip sonunda 2.5 mg intravitreal bevacizumab dozunu 1.25 mg dozuna göre görme keskinliği artışında ve maküla ödeminin azalmasında daha etkili bulmuştur fakat bu çalışmanın kontrol grubu bulunmamaktadır. 24 ay sonunda ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (192,193).

Ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi nedeniyle intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası rebound maküla ödemi izlenebilir. Bevacizumab'ın retina VEGF reseptörlerinde upregülasyona yol açtığı ve endotel hücrelerinde VEGF'ye karşı sensitivitenin artması nedeniyle rebound maküla ödeminin görüldüğü sanılmaktadır. Reboundu önlemek için sık enjeksiyon yapılması gerekliliği dezavantaj olabilir. Bizim çalışmamızda hastaların intravitreal enjeksiyon sayıları ortalama $4,62 \pm 2,89$ (3-16 enjeksiyon) olarak tespit edildi (194).

Ahn ve ark.'ları RVDT'ye bağlı maküla ödemi ve OCT ile 300 µm üzerinde maküla kalınlığı saptanan 69 hastada başlangıç tedavisi olarak ilk üç ay, aylık intravitreal bevacizumab (1.25mg/0.05ml) tedavisi ile ilk doz sonrası OCT'de 300 µm üzerinde maküla kalınlığı olan ya da görme keskinliği 20/40 altında olan hastalara enjeksiyon kararının verildiği protokolü karşılaştırmışlar ve iki grup arasında 6 ay sonunda görme keskinliği ya da maküla kalınlığı iyileşmesi açısından fark izlememişlerdir (195).

Pikkel ve ark.'larının çalışmalarında İSRVT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalardaki intravitreal bevacizumab protokolü incelenmiş ve ilk dozu tanı sonrası ilk ayda yapılmak üzere ilk 3 ay, 3 doz enjeksiyon yapılan hastalarda görme keskinliğindeki artışı en fazla olarak tespit edilmiştir (196). Bizim çalışmamızda tüm hastalara ilk 3 ay aylık intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmıştır.

RVDT'si olan 25 hastaya intravitreal bevacizumab yapıldıktan 6-8 hafta sonra fovea avasküler zonda (FAZ) genişleme izlenmiştir. Ancak bu çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır ve etkinin geçici olup olmadığı hakkında veri belirtilmemiştir (197).

RVDT hastalarına intravitreal bevacizumab'ın uygulandığı başka bir çalışmada ise kapiller non-perfüzyon alanında değişiklik izlenmemiştir (198). Bizim serimizde ise 3 RVDT hastasında enjeksiyon öncesi FAZ genişliği mevcuttu ancak enjeksiyon sonrasında FAZ genişliğinde artış tespit edilmedi. İki SRVT hastasında ise enjeksiyon sonrası son kontrollerinde FAZ genişlemesi tespit edildi. Ancak bu iki hasta NİSRVT'den İSRVT'ye dönen hastalardı.

Demir ve ark.'ları yaş ortalaması $55,30 \pm 9,62$ olan RVDT'ye bağlı maküla ödemi tanılı 31 hastayı 12 ay süreyle takip etmişler ve ortalama enjeksiyon sayısını 5,3 olarak bildirmişlerdir. Başlangıç en iyi görme keskinliği ortalama $0,66 \pm 0,20$ logMAR iken son muayenede $0,22 \pm 0,13$ logMAR saptanmıştır. Ortalama maküla kalınlığı ise başlangıçta $494,15 \pm 104,6$ μm iken son muayenede $261,79 \pm 45,36$ μm olarak bildirilmiştir. İntravitreal bevacizumab ile görme keskinliğinde anlamlı artış ve maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit edilmiştir. İntravitreal bevacizumab kullanımına bağlı oküler yan etki izlenmemiştir. Yazarlar en önemli dezavantajın anatomik ve görsel iyileşmeyi sağlamak için multiple enjeksiyonlara gereksinim olduğunu belirtmişlerdir (199). Siegel ve ark.'ları yaş ortalaması $70,7 \pm 8,5$ olan RVDT'ye bağlı maküla ödemi tanılı 45 hastayı ortalama $18,8 \pm 8,3$ ay takip etmiş; ilk 3 ay aylık ve daha sonra 6 hafta ara ile yapılan takiplerde maküla ödemi devam eden hastalara ek doz intravitreal bevacizumab ($1,25\text{mg}/0,05\text{ml}$) uygulamış ve enjeksiyon sayısını ortalama $8,8 \pm 3,8$ olarak tespit etmişlerdir. Otuz yedi hastaya grid laser fotokoagülasyonu uygulanmış ve Snellen eşeli ile başlangıç en iyi görme keskinliği ortalama $0,63 \pm 0,43$ logMAR iken son muayenede $0,4 \pm 0,43$ logMAR saptanmıştır. Ortalama maküla kalınlığı ise başlangıçta ortalama $382,2 \pm 155,6$ μm iken son muayenede $320,5 \pm 172,8$ μm saptanmış; intravitreal bevacizumab ile görme keskinliğinde anlamlı artış ve maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada grid laser fotokoagülasyon yapılan hastalar çoğunluğu oluşturmalarına rağmen enjeksiyon sayılarının çokluğu dikkat çekmektedir (200).

Gregori ve ark. yaş ortalamaları 70 olan 52 RVDT'ye bağlı maküla ödemi tanısı olan hastayı 1 yıl takip etmişler, ortalama 3,3 enjeksiyon sonucunda görme keskinliğinde 15 harflik artış, maküla ödeminde 205 μm azalma tespit etmişlerdir. Sadece bir hastada tedavi ile düzelen 10mmHg üstünde göz içi basıncı artışı izlemişlerdir (201). RVDT'ye bağlı maküla ödemi saptanan, yaş ortalaması 65 ± 11 olan

89 hastanın intravitreal bevacizumab (1,25mg/0,05ml) tedavisi ile 2 yıl izlendiği başka bir çalışmada görme keskinliğinde Landolt halka eşeli ile başlangıç görme keskinliğine (ortalama 0.64 ± 0.24 logMAR) oranla 1. ayda anlamlı artış saptandığı bildirilmiş, 1. yıl (ortalama 0.33 ± 0.21 logMAR) ve 2.yıl sonunda da (ortalama 0.34 ± 0.21 logMAR) başlangıca göre anlamlı artış tespit edilmiştir. Maküla kalınlığında ise görme keskinliğine paralel bir azalma izlenmiştir. Başlangıçta 572 ± 134 µm olan ortalama maküla kalınlığı 1. ayda 212 ± 77 µm'e düşmüş; birinci yılda (ortalama 211 ± 45 µm) ve 2. yılda (ortalama 220 ± 82 µm) başlangıca göre azalmış ortalama maküla kalınlığı tespit edilmiştir. Ortalama enjeksiyon sayısı ise 3.8 ± 1.5 olarak saptanmıştır. İlk 3 ay, aylık yapılan intravitreal enjeksiyon sonrasında 250 µm üzerinde maküla kalınlığı olan, persiste ya da tekrar eden maküla ödemi saptanan hastalara enjeksiyon tekrarı yapılmıştır. Hiçbir hastada endoftalmi, üveit, glokom, katarakt izlenmemiştir. Ancak bu çalışmanın en önemli eksikliği kontrol grubu olmamasıdır (202).

Küsbeci ve ark.'ları altı ay ve daha uzun süreli retina ven dal tıkanıklığı öyküsü ile başvuran ve maküla ödemi nedeniyle görmesi azalmış yaşları ortalama $59,7 \pm 6,3$ (49-71 yıl) yıl olan 20 hastanın 20 gözüne intravitreal bevacizumab uygulamışlardır. Ortalama enjeksiyon sayısını $2,35 \pm 0,9$ olarak tespit etmişler ve başlangıç görme keskinliği ile karşılaştırdıklarında 1. hafta, 1. ay, 3.ay, 12.ay ve 18. ayda olmak üzere tüm takiplerde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit etmişlerdir (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,003$, $p=0,006$.) (203).

Özmen ve ark'ları ise RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan 23 hastaya bevacizumab uygulamışlar ve ortalama 14 aylık takip sonunda görme keskinliğinde anlamlı artış, maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit etmişlerdir ($P<0,05$) (204)

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmaktaydı. RVDT'ye bağlı maküla ödemi saptanan yaş ortalaması 60 ± 11 olan 26 hastaya intravitreal bevacizumab (1,25mg/0,05ml) uygulanmış ve ortalama $26,50 \pm 35,1$ ay takip edilmişti. Ortalama $3,85 \pm 1,22$ enjeksiyon yapılmıştı. ETDRS eşeli ile ölçülen başlangıç ortalama görme keskinliğine ($0,80 \pm 0,40$ logMAR) oranla birinci ay ortalama görme keskinliği ($0,53 \pm 0,44$ logMAR) istatistiksel olarak artmış tespit edildi. Dördüncü ay ($0,37 \pm 0,34$ logMAR), altıncı ay ($0,37 \pm 0,33$ logMAR) ve son ay ($0,36 \pm 0,34$ logMAR) ortalama görme keskinliklerinde de başlangıç ortalama görme keskinliğine göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi (**Grafik-10**). Ortalama maküla kalınlığında başlangıca

göre ($445,88 \pm 31,27 \mu\text{m}$) 1. ay ($346,65 \pm 32,98 \mu\text{m}$), 4.ay ($309,0 \pm 22,15 \mu\text{m}$) , 6. ay ($285 \pm 18,74 \mu\text{m}$) ve son ayda ($281,42 \pm 19,85 \mu\text{m}$) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (**Grafik-14**).

Epstein ve ark.'ları prospektif çalışmalarında SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan 60 hastayı 2 gruba ayırmış; ilk 6 ay bir gruba sham enjeksiyonu diğer gruba ise 6 haftada bir intravitreal bevacizumab ($1,25\text{mg}/0,05\text{ml}$) uygulamışlar ve 6 ay sonunda her iki gruba 6 haftada bir intravitreal bevacizumab 6 ay boyunca uygulamışlardır. Bir yıllık takip sonunda bevacizumab grubunda %60 hastada 15 harf ve üstü kazanç izlerken; sham grubunda bu oranın %33,3 olduğunu tespit etmişlerdir. Sham grubundaki hastaların %16'sında bevacizumab enjeksiyonu ile gerileyen iris neovaskülarizasyonu saptamışlardır. Sham grubundayken bevacizumab uygulanan bir hastada geçici iskemik atak saptanmış ve bevacizumab enjeksiyonu durdurulmuştur (205). DeCroos ve ark.'ları SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan 48 hastaya intravitreal bevacizumab uygulamış ve 1 yıl takip etmişlerdir. Ortalama enjeksiyon sayısı 3,7 olarak saptanmıştır. Ortalama görme keskinliği başlangıçta 20/288 iken 1 yıl sonunda 20/214'e yükselmiştir. Ortalama maküla kalınlığı ise $591 \mu\text{m}$ 'dan $339 \mu\text{m}$ 'a düşmüştür. Ortalama görme keskinliğinde anlamlı artış saptanmazken ($p=0,07$); ortalama maküla kalınlığında anlamlı azalma ($p=0,003$) tespit edilmiştir. İSRVT ve NİSRVT arasında ise intravitreal bevacizumab etkinliği açısından fark bulunmamıştır (206).

Çalışmamızda da görme keskinliği açısından benzer sonuçlar bulunmaktaydı. Yaş ortalaması $58,11 \pm 13,4$ (34-82) olan SRVT'ye bağlı maküla ödemi tanılı 19 hasta ortalama $21,42 \pm 18,48$ ay takip edilmişti. Ortalama $5,68 \pm 4,04$ enjeksiyon yapılmıştı. ETDRS eşeli ile ölçülen başlangıç ortalama görme keskinliğine ($0,91 \pm 0,50$) oranla birinci ay ortalama görme keskinliği ($0,78 \pm 0,55 \log\text{MAR}$) artmıştı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dördüncü ay ($0,72 \pm 0,43 \log\text{MAR}$), altıncı ay ($0,68 \pm 0,47 \log\text{MAR}$) ve son ay ($0,77 \pm 0,60 \log\text{MAR}$) ortalama görme keskinlikleri de başlangıç ortalama görme keskinliğine göre artmış tespit edildi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (**Grafik-12**). İSRVT hastalarının başlangıç ortalama görme keskinliğinin logMAR değeri NİSRVT hastalarından düşük bulundu. 1. ay, 4.ay, 6. ay ve son aya bakıldığında ise NİSRVT hastalarının ortalama görme keskinliğinin logMAR değeri daha düşük bulundu ancak başlangıç ortalama görme keskinlikleri, 1. ay, 4. ay, 6. ay ve son ay ortalama görme keskinlikleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. OCT ile ölçülen ortalama maküla kalınlığı başlangıca göre ($520,78 \pm 45,87 \mu\text{m}$) 1. ay ($440,52 \pm 50,28 \mu\text{m}$), 4. ay ($416,47 \pm 49,99 \mu\text{m}$), 6. ay ($363 \pm 53,80 \mu\text{m}$) ve son ayda ($382,10 \pm 52,03 \mu\text{m}$) azalmış tespit edildi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Grafik-15**). DeCroos ve ark.'ları maküla kalınlığında azalmaya rağmen görme keskinliğinde artış saptamamışlardır ve maküla kalınlığında azalmanın her zaman görsel prognozu iyileştirmediği sonucuna varmışlardır; bizim çalışmamızda ise hem maküla kalınlığı hem de görme keskinliğinde anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Lim ve ark.'ları SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan görme keskinliği 20/200 altında 38 hastayı iki gruba ayırmışlar; bir gruba intravitreal bevacizumab (1.25 mg) diğer gruba ise triamsinolon (4mg) uygulamışlardır. Bir yıllık takip sonucunda ortalama görme keskinliği $1.03 \pm 0.39 \log\text{MAR}$ 'dan $0.92 \pm 0.39 \log\text{MAR}$ 'a düşmüş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P = 0.374$). Ortalama maküla kalınlığı ise $713.6 \pm 179.3 \mu\text{m}$ 'dan $310.8 \pm 205.2 \mu\text{m}$ 'a düşmüş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($P = 0.000$). Başlangıç görme keskinliği düşük olan SRVT hastalarında maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab ve triamsinolon arasında görme keskinliği ya da maküla kalınlığı açısından fark izlenmezken, intravitreal triamsinolon grubunda 2 hastada neovasküler glokom izlenmiştir (207).

Bazı hastalarda maküla ödemi tam olarak gerilese bile görme keskinliğinde anlamlı artış izlenmemektedir. Ota ve ark.'ları SRVT'ye bağlı maküla ödemi gerilemiş hastalarda IS/OS tabakasındaki hasarın görme keskinliği üzerinde kötü prognoz oluşturduğunu belirtmişlerdir (208). Murakami ve ark.'ları ise benzer sonuçları RVDT'ye bağlı maküla ödemi gerileyen hastalarda tespit etmişlerdir (209). Bizim serimizde ise SRVT'si olan hastaların %47,3'ünde ve RVDT'si olan hastaların %23,07'sinde İS/OS bandında düzensizlik saptandı. İSRVT ve NİSRVT arasında ya da İRVDT ve NİRVDT arasında anlamlı fark bulunmadı. Tüm gruplar için tedavi öncesi ve sonrası IS/OS bandı değişikliğinde anlamlı fark bulunmadı.

Sensoryal retinanın retina yırtığı olmadan meydana gelen dekolmanı bilinen bir durumdur. Retinal ya da koroidal dolaşım kaynaklı sıvının pompa mekanizmaları tarafından boşaltılamaması ana problemdir. Birçok iskemik, inflamatuvar, neoplastik ve idiopatik patoloji submaküler dekolmana yol açabilir (210). Tsujikawa ve ark.'ları retina ven tıkanıklığı olan 91 hastanın % 83,5'inde submaküler dekolman tespit

etmişlerdir (211). Cinal ve ark.'ları ise SRVT'ye bağlı submaküler dekolmanı olan 19 hastaya (15 hasta NİSRVT) intravitreal bevacizumab uygulamışlardır. Hastaların yaş ortalaması 65,6, ortalama takip süresi 21,6 ay ve ortalama enjeksiyon sayısı 5,9'dur. Hastaların ortalama görme keskinliği 1.20 ± 0.45 logMAR'dan (20/317) 0.90 ± 0.54 logMAR'a (20/160) yükselmiştir. Ortalama maküla kalınlığı ise 918 ± 280 μm 'dan 432 ± 281 μm 'a düşmüştür. On altı hastada submaküler dekolmanın intravitreal enjeksiyonlar ile kaybolduğu tespit edilmiştir. Submaküler dekolmanın devam ettiği 3 hasta ise NİSRVT grubunda izlenmiştir (212).

Bizim serimizde ise SRVT'si olan hastaların %57,8'inde ve RVDT'si olan hastaların %23,07'sinde submaküler dekolman saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,039$). Hem İSRVT ve NİSRVT arasında hem de İRVDT ve NİRVDT arasında submaküler dekolman açısından fark saptanmadı. Intravitreal bevacizumab enjeksiyonları sonucunda 8 SRVT hastasında submaküler dekolmanın kaybolduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. RVDT hastalarında ise intravitreal bevacizumab enjeksiyonları sonucunda 4 hastada submaküler dekolmanın kaybolduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Marticorena ve ark.'ları yaş ortalaması 64 ± 14 olan 25 retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tanılı hastaya 2.5mg/0.1ml intravitreal bevacizumab uygulamışlar ve ortalama 8,3 ay takip etmişlerdir. Son muayenede anlamlı görme keskinliği artışı tespit etmişlerdir. Dört hastada enjeksiyon sonrasında ilk 7 haftada epiretinal membran oluşumu izlenmiş ancak ek herhangi bir görme problemi yaratmadığı görülmüştür(213). Bizim serimizde hiçbir hastada enjeksiyon sonrası epiretinal membran tespit edilmedi.

Intravitreal bevacizumab ile hemorajik maküla infarktı gelişebileceği bildirilmiştir (214). Ancak serimizde böyle bir komplikasyon saptanmamıştır.

Higashiyama ve ark.'ları RVDT'ye bağlı maküla ödemi saptanan 22 hastaya 1,25 mg bevacizumab uygulamışlar, başlangıçta 13.7 ± 3.0 mmHg olan ortalama göz içi basıncını 1 yıl sonunda 13.9 ± 2.7 mmHg olarak saptamış ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir ($p=0,663$) . İki hastada ilaç tedavisine yanıt veren 21mmHg üstünde göz içi basıncı yüksekliği saptanmıştır (215).

Bizim çalışmamızda RVDT'si olan olguların intravitreal bevacizumab uygulaması öncesi göz içi basıncı ortalama $14,92 \pm 0,66$ mmHg (13-16mmHg) olarak saptandı. Ortalama $26,50 \pm 35,1$ ay takip süresinde ölçülen göz içi basıncı ortalama $15,00 \pm 0,71$ mmHg (13-16mmHg) olarak saptandı ve başlangıç göz içi basıncı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. İntravitreal enjeksiyon sonrası 21mmHg üzerinde göz içi basıncı ölçümleri nedeniyle üç hastaya anti-glokomatöz ilaç başlanmıştı ve medikal tedavi ile göz içi basınç ölçümleri 16 mmHg altına gerilemişti.

Algvere ve ark.'ları SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan 13 hastaya 6 ay boyunca 4 kez intravitreal bevacizumab uygulamışlar ve başlangıç ortalama göz içi basıncını 15,2mmHg (12-20mmHg), 6 ay sonundaki ortalama göz içi basıncını ise 17,3mmHg (10-24mmHg) olarak tespit etmişlerdir (216).

Bizim çalışmamızda SRVT'si olan olguların intravitreal bevacizumab uygulaması öncesi ölçülen göz içi basınçları ortalama $14,63 \pm 0,58$ mmHg (13-16mmHg) olarak saptandı. Ortalama $21,42 \pm 18,48$ ay sonunda ölçülen göz içi basınçları $14,21 \pm 0,66$ mmHg (13-16mmHg) olarak saptandı ve başlangıç göz içi basıncı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Hastaların 2'sine intravitreal enjeksiyon sonrası 21mmHg üzerinde göz içi basıncı ölçümü nedeniyle anti-glokomatöz ilaç başlanmıştı ve medikal tedavi ile göz içi basınç ölçümleri 16 mmHg altına gerilemişti.

Bevacizumabın kolorektal kanserlerde intravenöz kullanımı sonucu arterial tromboembolizm, gastrointestinal sistem perforasyonu, hemoraji, hipertansif kriz ve nefrotik sendrom gibi önemli yan etkileri bildirilmesine rağmen; sistemik olarak sağlıklı göz hastalarında intravenöz kullanıldığında risk daha az bulunmuştur (217). İntravitreal bevacizumab ise off-label olarak sistemik dozun 1/400'ü kadar kullanılmış ve beklenmedik sistemik yan etki izlenmemiştir. RVDT'ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise VEP ve ERG'nin yapıldığı elektrofizyolojik testler sonucunda hiçbir yan etki ve oküler toksisite gözlenmemiştir (121).

Intravitreal bevacizumab uygulanan 1173 hasta 12 ay takip edilmiş ve hastaların 18'inde (%1,5) sistemik yan etki bildirilmiştir. 7 hastada ani kan basıncı yükselmesi, 6

hastada inme, 5 hastada miyokart infarktüsü, 5 hastada ölüm izlenmiştir. Oküler komplikasyonlara bakıldığında 7 hastada bakteriyal endoftalmi (%0,16), 7 hastada traksiyonel retina dekolmanı, 4 hastada üveit, 1 hastada vitreus içi kanama izlenmiştir (218). Multi-sentirik çalışmalarda intravitreal enjeksiyon başına 0.02% ve 1.6% arasında endoftalmi oranı verilmiştir (219). İntravitreal bevacizumab için bu oran %0,16 olarak belirtilmiştir (218).

İntravitreal enjeksiyon sayısı 7113 olan çalışmada ise 3,5 aylık takip sonunda %0,01 oranında endoftalmi, %0,21 oranında akut kan basıncı yükselmesi, %0,07 oranında inme, %0,03 oranında ölüm bildirilmiştir (220). Demirçelik ve ark.'ları Aralık 2006 ile Ekim 2009 tarihleri arasında farklı göz patolojileri nedeniyle intravitreal bevacizumab uygulanmış 383 hastayı ve 1285 enjeksiyonu değerlendirmiş; en sık göz komplikasyonlarını subkonjontival hemoraji, ön kamara inflamasyonu ve göz içi basıncı artışı olarak tespit etmişlerdir. İki hastada ise geçici iskemik atak tespit etmişlerdir. (221)

Bizim serimizde ise sistemik hiçbir komplikasyon ya da ölüm tespit edilmezken; bir SRVT hastasında tedavi ile gerileyen steril endoftalmi tespit edildi ancak %2,2'lik bu oran literatürden yüksek bulundu.

7. SONUÇ

1-RVDT ve SRVT riski ileri yaşlarda artmaktadır ve ven tıkanıklığına birçok oküler ve sistemik hastalık eşlik edebilir bu yüzden RVT hastalarının sistemik ve oküler risk faktörleri açısından tetkiki önemlidir.

2- Çalışmamızda hipertansiyon en sık eşlik eden sistemik hastalık, glokom ve üveit ise en sık eşlik eden göz hastalıkları olarak tespit edilmiştir.

3- RVDT ve SRVT'ye bağlı meydana gelen maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab önemli bir tedavi seçeneğidir ancak etki süresi kısadır ve re-enjeksiyonlar gerekmektedir.

4-RVDT hastalarında tekrarlanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonları ile istatistiksel olarak anlamlı görme keskinliği artışı ve maküla kalınlığı azalması bulunmuştur.

5-SRVT hastalarında görme keskinliği artışı ve maküla kalınlığı azalması istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir.

6- İntravitreal bevacizumab enjeksiyonları sonucunda hem RVDT hem de SRVT hastalarında anlamlı göz içi basıncı yükselmesi izlenmemiş hiçbir hastada neovasküler glokom gelişmemiştir.

7-Sadece bir SRVT hastasında gelişen steril endoftalmi ise medikal tedavi ile tamamen gerilemiştir.

8-Hiçbir hastada sistemik yan etki izlenmemiştir.

9- İntravitreal bevacizumab tedavisi düşük yan etki profili ile görme keskinliği artışı ve maküla kalınlığının azalması bakımından RVDT hastalarında SRVT hastalarına göre daha iyi sonuç vermektedir.

8. ÖZET

AMAÇ: Retina ven dal tıkanıklığına (RVDT) ve santral retina ve tıkanıklığına (SRVT) bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası maküla kalınlığı, görme keskinliği, göz içi basıncı değişikliklerinin, komplikasyonların ve risk faktörlerinin belirlenmesi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmada retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 45 hastanın (26 hasta RVDT, 19 hasta SRVT idi) 45 gözü incelendi. Hastaların enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ay, 4. ay, 6.ay ve son ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), maküla kalınlığı ve göz içi basıncı değişiklikleri, demografik verileri ve komplikasyonlar değerlendirildi.

BULGULAR: Hipertansiyon (%59,9) en sık izlenen sistemik hastalık; glokom (%11,1) en sık izlenen göz hastalığıydı. RVDT olgularının intravitreal bevacizumab uygulaması öncesi ortalama EDGK'si ve ortalama maküla kalınlıkları ile 1.ay, 4.ay, 6.ay ve son ay ortalama EDGK'si arasında istatistiksel anlamlı artış, ortalama maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit edildi. ($p<0,05$). SRVT olgularının ise intravitreal bevacizumab uygulaması öncesi ortalama EDGK'si ve ortalama maküla kalınlığı ölçümleri ile 1.ay, 4.ay, 6. ay ve son ay ortalama EDGK'si ve ortalama maküla kalınlığı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). RVDT ve SRVT olgularında intravitreal bevacizumab öncesi göz içi basınç ölçümleri ile 1.ay, 4.ay, 6.ay ve son ay göz içi basınç ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

SONUÇ: RVDT ve SRVT hastalarının sistemik ve oküler risk faktörleri açısından tetkiki önemlidir. RVDT hastalarında tekrarlanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonları ile istatistiksel olarak anlamlı düzelme, SRVT hastalarında ise anlamsız görme keskinliği ve maküla kalınlığı değişikliği tespit edilmesi, SRVT hastalarında etkinin daha kısıtlı olduğunu düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Retina ven tıkanıklığı, Maküler ödem-kistoid, intravitreal bevacizumab.

9. ABSTRACT

PURPOSE: The objectives were to evaluate visual acuity, macular thickness and intraocular pressure after intravitreal bevacizumab injection for macular edema due to branch retinal vein occlusion (BRVO) and central retinal vein occlusion (CRVO) and role of risk factors in the development RVO.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively studied 45 eyes of 45 patients (26 BRVO, 19 CRVO patients) with macular edema secondary to BRVO and CRVO, who were treated with intravitreal bevacizumab. Each patient had ophthalmological examination including best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness and intraocular pressure measurement before and after the injections. One month, 4 month, 6 month, and the last visit was recorded. Retinal vein occlusion risk factors, complications and change in visual acuity, central macular thickness and intraocular pressure were recorded.

RESULTS: Hypertension was determined the most common systemic disease (59,9%), glaucoma was determined the most common eye disease (11,1%).

In BRVO group after intravitreal bevacizumab both BCVA and mean central foveal thickness significantly improved ($P < 0.05$) at each follow-up but in CRVO group, there was no statistically significant improvement of BCVA and mean central foveal thickness ($p > 0.05$) before intravitreal bevacizumab and after intravitreal bevacizumab at each follow up. Both BRVO and CRVO patients, there was no statistically significant change of intraocular pressure ($p > 0.05$).

DISCUSSION: The results indicate that specialized systemic and ocular diagnostic examinations are necessary in light of the potential risk factors. Intravitreal bevacizumab injection doesn't seem to be as effective as CRVO patients when compared with BRVO patients.

KEY WORDS: Retinal vein occlusion, Macular edema-cystoid, intravitreal bevacizumab.

10. KAYNAKLAR

- 1-David R, Zangwill L, Badarna M, et al. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica* 1988;197:69.
- 2- Orth DH, Patz A. Retinal branch vein occlusion. *Sarv Ophthalmol* 1978;22:357.
- 3- Bardak Y, Çakmak T. Retinanın tıkalıcı vasküler hastalıkları. *Ret-Vit* 2012;20:28-34.
- 4- Hoerauf H. Branch retinal vein occlusion. In: Jousen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ, eds. *Retinal Vascular Disease*. Philadelphia: Springer; 2007:467–506.
- 5- Demircan N. Retina ven tıkanıklığı tedavisi. *Ret-Vit* 2010;18:101-107.
- 6- Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina* 2007;27:141–149.
- 7- Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:518–52.
- 8-Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS. Basic Anatomy. In: Tanaka S, eds. *Basic and Clinical Science Course Section 12*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2008.p.7-18.
- 9- Barışhak YB, Spierer A. Embryology of the posterior segment and developmental disorders. In: Hatnett ME, eds. *Pediatric Retina*. Philadelphia: Lippicott:Williams and Wilkins; 2005.p.3-9.
- 10- Apaydın C. Anatomi. In: Aydın P, eds. *Temel Göz Hastalıkları*. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi; 2001.p.3-25.
- 11- Konno S, Akiba J, Yoshida A. Retinal thickness measurements with optical coherence tomography and the scanning retinal thickness analyzer. *Retina* 2001;21:57.

- 12- Schubert HD. Structure and function of the neural retina . In: Yanoff M, Duker JS,eds. Yanoff & Duker Ophthalmology.Philadelphia: Mosby Elsevier;2009.p.511-14.
- 13- Thomson A: The Anatomy of the Human Eye. Oxford: Clarendon Press, 1912.
- 14- Newmana E, Reichenbachb A. The Müller cell: a functional element of the retina. Trends Neurosci 1996;19:307–12.
- 15-Mc Donnell JM. Ocular embryology and anatomy. In Ryan SJ,eds. Retina.Toronto: The CV Mosby Company;1989.p.13-6.
- 16- İlhan B, Eldem B. Retina Fizyolojisi. Ret-Vit 1998;6:68-3.
- 17-Guyton AC,Hall JE. The eye:II. Receptor and nuclear function of the retina.In Guyton AC,Hall JE,eds.Textbook of Medical Physiology. Pennsylvania: W.B. Saunders; 1996.p.637-50.
- 18- Ogden TE.Topography of the retina .In Ryan SJ,eds. Retina. Baltimore-Totronto :The Mosby Company;1989.p.32-6.
- 19-Finkelstein D. Ischemic macular edema.Recognition and favourable natural history in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol 1992;110:1427-34.
- 20-Avunduk A, Dinç H. Arterial blood flow characteristics in central retinal vein occluston and effects of panretinal photocoagulation treatment: an investigation by color doppler imaging. Br Jb Ophtalmol 1999;83:50-3.
- 21- Roh S, Welter SS. Retinal and Choroidal Circulation. In:Yanoff M, Duker JS,eds. Yanoff & Duker Ophthalmology.Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.p.518-20.
- 22-Browning DJ. Anatomy and Pathologic Anatomy of Retinal Vein Occlusions. In: Browning DJ,eds. Retinal Vein Occlusions Evidence-Based Management.NewYork :Springer; 2012.p.7-10.
- 23- Augustin A, Loewenstein A. General Pathophysiology. In: Coscas G,eds.Macular Edema: A Practical Approach.Basel: Karger;2010.p.10-2.

- 24- Pe'er J, Shweiki D, Itin A, et al. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest* 1995;72:638-45.
- 25- Rehak M, Hollborn M, Iandiev I, et al. Retinal gene expression and Müller cell responses after branch retinal vein occlusion in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2359-67.
- 26- Johnson MW. Etiology and Treatment of Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2009;147:11-21.
- 27-Akabatur HH. Maküla Ödemi Sınıflama. *Ret-Vit* 2000;8:4-6.
- 28- Ossewaarde-van Norel A, Rothova A. Clinical Review: Update on Treatment of Inflammatory Macular Edema. *Ocular Immunology and Inflammation* 2011;19:75-83.
- 29- Bandello F, Pognuz R, Polito A, et al. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol* 2003;18:251-58.
- 30-Branch Vein Occlusion Study Group Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion *Am J Ophthalmol* 1984;98:271–82.
- 31-Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243–47.
- 32-Duker JS: Retina and Vitreous. In: Yanoff M, Duker JS, eds. Yanoff & Duker Ophthalmology. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2004.p.8.
- 33-Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 1993;100:423-28.
- 34- Lang GE, Freissler K. Clinical and fluorescein angiography findings in patients with retinal vein occlusion. A unicenter study of 211 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992;201:234–39.
- 35-Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, et al. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980;87:91-8.

- 36-Franzco ILM. Central retinal vein occlusion: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2012;40:48-58.
- 37-Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J* 2010;1:253–61.
- 38- Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1993;100:423-28.
- 39- Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol* 1993;21:213-17.
- 40- Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 2002;70:126-32.
- 41- Kuhli C, Hattenbach LO, Scharrer I, et al. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:163-68.
- 42- Gottlieb JL, Blice JP, Mestichelli B, et al. Activated protein C resistance, factor V Leiden, and central retinal vein occlusion in young adults. *Arch Ophthalmol* 1998;116:577-79.
- 43-Ates O. The deficiencies of protein C, protein S and antithrombin III in patients with retinal vein occlusion: A Turkish sample. *Clin Lab Haematol* 2006;28:391-92.
- 44-Kalayci D, Gurgey A, Guven D, et al. Factor V Leiden and prothrombin 20210 A mutations in patients with central and branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:622-24.
- 45- Wahl DG, Guillemin F, De Maistre E, et al. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998;7:15-22.
- 46-Yau JW, Lee P, Wong TY, et al. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008;38:904-910.

- 47-Di Capua M, Coppola A, Albisinni R, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30:16-22.
- 48- Sperduto RD, Hiller R, Chew E, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: The eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105:765-71.
- 49- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313–19.
- 50- Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:545-54.
- 51- Recchia FM, Brown GC. Systemic disorders associated with retinal vascular occlusion. *Current Opinion in Ophthalmology* 2000;11:462-67.
- 52- Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. Retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 2003;100:561-77.
- 53- Jaulim A,Ahmed B,Khanam T,et al.Branch Retinal Vein Occlusion Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, Clinical Features, Diagnosis, and Complications. An Update of the Literature. *Retina* 2013;33:901–10.
- 54-Ozdal PC, Ortaç S, Taskintuna I,et al. Posterior segment involvement in ocular Behçet’s disease. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:424-31.
- 55- Brown MM, Brown GC. Menduke H. Central retinal vein obstruction and axial length. *Ophthalmic Surg* 1990;21:623-24.
- 56- Arıtürk N, Öge Y, Erkan D,et al. Relation between retinal vein occlusions and axial length. *Br J Ophthalmol* 1996;80:633-6.
- 57- Brodsky MC. Congenital optic disc anomalies. In: Yanoff M, Duker JS, eds. Yanoff & Duker *Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company; 1998.p.1255-8.
- 58-Agarwal S, Shanmugam MP, Gopal L,et al. Necrotic melanocytoma of optic disk with central vascular obstruction. *Retina* 2005;25:364-7.

- 59- Thapa R, Paudyal G, Bernstein PS. Demographic characteristics, patterns and risk factors for retinal vein occlusion in Nepal: a hospital-based case-control study. Clin Experiment Ophthalmol 2010;38:583-90.
- 60- Birchall CH, Harris GS, Drance SM, et al. Visual field changes in branch retinal 'vein' occlusion. Arch Ophthalmol 1976;94:747-54.
- 61- Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, et al. Differentiation of ischemic from nonischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1990;228:201-17.
- 62- Clarkson JG. Central retinal vein occlusion. In Ryan SJ, eds. Retina. Louis:CV Mosby Co St; 1989.p.421-6.
- 63- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and hemorrhage in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol. 1986;104:34-41.
- 64- Bayraktar MZ. Santral retinal ven oklüzyonu. T Klin Oftalmoloji 1993;2:51-6.
- 65- Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. Arch Ophthalmology 1995;113:1019-29.
- 66- Özçetin H. Optik Koherens Tomografi. Ankara: Basım, POZTF Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi Ticaret Ltd. Şti; 2007 s.1-14
- 67- Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK, Jr., Gross NE. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. Retina 2003;23:343-47.
- 68- Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. Retina 2006;26:1029-33.
- 69- Hayreh SS, Rocas P, Pothajsky P, et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion .III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. Ophthalmology 1983;90:488-506.
- 70- Müftüoğlu G, Oral Y, Akar S, et al. Retina Ven Tıkanıklarında Nadir Görülen bir komplikasyon: Retina yırtıkları. Ret-Vit 1993;1:63-6.

- 71-Aras C,Özdamar A, Erçıkan C. Retina Ven Tıkanıklığı Sonucu Gelişen Retina Dekolmanı. Ret-Vit 1999;8:144-8.
- 72-Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. Am J Ophthalmol 1994;118:421-29.
- 73-Yamamoto T, Kamei M, Yokoi N, et al. Comparative effect of antiplatelet therapy in retinal vein occlusion evaluated by the particle-counting method using light scattering. Am J Ophthalmol 2004; 138:809-17.
- 74- Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion.A randomized, double blind, controlled study. Thromb Res 2010;125:137-41.
- 75- Farahvash MS, Farahvash MM, Moradimogadam M,et al. Long-term effect of dalteparin in the prevention of neovascularization of iris in recent-onset central retinal vein occlusion. Arch Iran Med 2008;11:539-43.
- 76- Farahvash MS, Moradimogadam M, Farahvash MM,et al. Dalteparin versus aspirin in recent-onset branch retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. Arch Iran Med 2008;11:418-22.
- 77- Lazo-Langner A, Hawell J, Ageno W,et al. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Haematologica 2010;95:1587-93.
- 78- Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, et al. Treatment of recent onset central vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. Br J Ophthalmol 2000;84:609-13.
- 79- Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R,et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-doserecombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. Retina 2009;29:932-40.

- 80- Hansen LL, Danisevskis P, Arnts HR, et al. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1985;69:108-16.
- 81- Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998;82:162-7.
- 82- Shahid H, Hossain P, Amoaku WM. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br J Ophthalmol* 2006;90:627-639.
- 83- McIntosh R, Orthop B, Journ GD, et al. Interventions for Branch Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology* 2007;114:835-46.
- 84- Stefánsson E. The Mechanism of Retinal Photocoagulation – How Does the Laser Work? *European Ophthalmic Review* 2009;2:76-9.
- 85- The Central Vein Occlusion Study Group: A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The central retinal vein occlusion study group N report. *Ophthalmology*. 1995;102:1434-44.
- 86- Battaglia Parodi M, Saviano S, Bergamini L, et al. Grid laser treatment of macular edema in macular branch retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 1999;97:427-31.
- 87- Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion. The central retinal vein occlusion study group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
- 88- Sivaprasad S, Elagouz M, McHugh D, et al. Micropulsed Diode Laser Therapy: Evaluation and Clinical Applications. *Survey of Ophthalmology* 2010;55:516-53.
- 89- Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005;19:65-71.
- 90- Sze PY, Iqbal Z. Glucocorticoid action on depolarization-dependent calcium influx in brain synaptosomes. *Neuroendocrinology* 1994;59:457-65.
- 91- Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA. Resolution of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide treatment of patients with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:856-60.

- 92- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-27.
- 93-Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-7.
- 94- Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:247-48.
- 95- Degenring RF, Komppeter B, Keissig I, et al. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica Scand* 2003; 81:399-401.
- 96- Lattanzio R, Gimeno AT, Parodi MB, et al. Retinal Vein Occlusion: Current Treatment. *Ophthalmologica* 2011;225:135-43.
- 97- Gewaily D, Greenberg PB. Intravitreal steroid versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion (review). *Cochrane Database Syst Rev* DOI: 10.1002/14651858.CD007324.pub2.
- 98- SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
- 99- Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122:336-40.
- 100- Cakir M, Dogan M, Bayraktar Z, et al. Efficacy of intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in eyes with and without grid laser photocoagulation. *Retina* 2008;28:465-72.
- 101- Opremcak AM, Rehmar AJ, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy with adjunctive intraocular triamcinolone for central retinal vein occlusion: 63 cases. *Retina* 2006;26:306-13.

- 102- Ma J, Yao K, Zhang Z, et al. 25-Gauge vitrectomy and triamcinolone acetonide-assisted internal limiting membrane peeling for chronic cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2008;28:947-56.
- 103- Jain N, Stinnett SS, Jaffe GJ. Prospective Study of a Fluocinolone Acetonide Implant for Chronic Macular Edema from Central Retinal Vein Occlusion : Thirty-Six-Month Results. *Ophthalmology* 2012;119:132-7.
- 104- Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.
- 105- Pichi F, Specchia C, Vitale L, et al. Combination Therapy with Dexamethasone Intravitreal Implant and Macular Grid Laser in Patients with Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014;157:607-15.
- 106-Michelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for central retinal diseases. *Eye* 1948;136-80.
- 107-Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-6.
- 108- Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8.
- 109-Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.
- 110-Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309-12.
- 111- Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266:11947-54.
- 112-Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.

- 113- Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.
- 114- Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye* 2008;22:1330-6.
- 115- He H, Venema VJ, Gu X, et al. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. *J Biol Chem* 1999;274:25130-5.
- 116- Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1644-50.
- 117- Bennet MD. Pegaptanib for the treatment of ischemic retinopathy in patients with diabetes and retinal vascular occlusive disorders. *Retina* 2009;4:63-6.
- 118- Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR: Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149: 147-54.
- 119- Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:1-12.
- 120- Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:270-4.
- 121- Pai SA, Shetty R, Vijayan PB et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143:601-6.
- 122- Gunther JB, MD, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Ocular Disease. *Surv Ophthalmol* 2009;54:372-400.
- 123- Marmor MF, Megi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res* 1985;40:687-96.

- 124- Julien S, Heiduschka P, Hofmeister S et al. Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye: implication for the treatment of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1424-8.
- 125- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-9.
- 126- Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:234-8.
- 127- Krohne TU, Eter N, Holz FG et al. Intraocular Pharmacokinetics of Bevacizumab. After a Single Intravitreal Injection in Humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-12.
- 128- Douat J, Auriol S, Mahieu-Durringer L, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular glaucoma. Report of 20 cases. *J Fr Ophtalmol* 2009;32:652-63.
- 129- Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *Oncologist* 2004;9:11-8.
- 130- Kim KS, Chang HR, Song S. Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular oedema secondary to non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008;86:925-7.
- 131- Von Hanno T, Kinge B, Fossen K. Retinal artery occlusion following intravitreal anti VEGF therapy. *Acta Ophthalmol* 2009;10:1755.
- 132- Gaudreault J, Fei D, Rusit J et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-33.
- 133-Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, BRAVO Investigators et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study . *Ophthalmology* 2010;117:1102-12.
- 134-Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, CRUISE Investigators et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33.

- 135-Heier JS, Yau L, Li Z, HORIZON Investigators et al. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions:Long-term Follow-up in the HORIZON Trial. *Ophthalmology* 2012;119:802-9.
- 136- Wu Z, Sadda SR. Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:591-3.
- 137- Boyer D, Heier J, Brown DM, COPERNICUS Investigators et al. Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion:Six-Month Results of the Phase 3 COPERNICUS Study. *Ophthalmology* 2012;119:1024-32.
- 138- McAllister IL, Douglas JP, Constable IJ & Yu DY. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for non-ischaemic central retinal vein occlusion: evaluation of the complications and their risk factors. *Am J Ophthalmol* 1998;126:219-29.
- 139-Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica* 2005;219:267-71.
- 140- Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. A retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 2001;21:408-15.
- 141- Opremcak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurz DE. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* 2006;26:297-305.
- 142- Hasselbach HC, Ruefer F, Feltgen N et al. Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1145-56.
- 143- Berker N, Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:245-52.
- 144- Peyman GA, Kishore K & Conway MD. Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischaemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:605-14.

- 145- Quiroz-Mercado H, Sanchez-Buenfil E, Guerrero- Naranjo JL, et al. Successful erbium:YAG laserinduced chorioretinal venous anastomosis for the management of ischaemic central retinal vein occlusion. A report of two cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:872-5.
- 146- Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, et al. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:729-32.
- 147-Yamamoto S, Saito W, Yagi F, et al. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheath-otomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;138: 907-14.
- 148- Mandelcorn MS & Nrusimhadevara RK. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular oedema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina* 2004;24:348-55.
- 149- Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1329-32.
- 150- Radetzky S, Walter P, Fauser S, et al. Visual outcome of patients with macular oedema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:273-8.
- 151- Weiss JN & Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2003;108:2249-57.
- 152-Ehlers J, Fekrat S. Retinal Vein Occlusion: Beyond the Acute Event. *Surv Ophthalmol* 2011;56:281-99
- 153-Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4297-302.

- 154- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:133-41.
- 155-Hayreh SS: The ophthalmic artery, Part 3 Branches. *Br J Ophthalmology* 1962;46:212-47.
- 156-Green WR. Retinal ischemia: Vascular and circulatory conditions and diseases. In: Spencer WH, eds. *Ophthalmic Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1985.p.655-710.
- 157- Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24:493-519.
- 158-Hayreh SS, Zimmerman B, Mark J, et al. Systemic Diseases Associated With Various Types of Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.
- 159-Müftüoğlu G, Akar S, Ocakoğlu Ö, et al. Glokomlu olgularda meydana gelen ven tıkanıklarının incelenmesi. *Ret-vit* 1997;5:13-5.
- 160- Weinberg DV, Seddon JM. Venous Occlusive Diseases Of The Retina. In: Albert DM, Jacobiec FA, eds. *Principles and Practice Of Ophthalmology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994.p.735-46.
- 161- Atmaca L, Uçakhan ÇÖ, Batioğlu F. Retina ven tıkanıklarında tanı ve klinik bulgular. *Ret-Vit* 1995;3:343-53.
- 162- Hofman P, Van Blijswijk BC, Gaillard PJ, et al. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch Ophthalmol* 2001;119:861-6.
- 163-Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (avastin) treatment. *Retina* 2006;26:352.
- 164-Glacet-bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
- 165- Esrick E, Subramanian ML, Heir JS, et al. Multiple treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005;139:653-57.

- 166-Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective trial. *Ophthalmologica* 1993;206:1-14.
- 167-Bresnick GH. Diabetic retinopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-17.
- 168-Spandau U, Wickenhäuser A, Rensch F, et al. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:118-9.
- 169-Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion. The central retinal vein occlusion study group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
- 170-Leitritz MA, Gelissen F, Ziemssen F, et al. Grid laser photocoagulation for macular oedema due to branch retinal vein occlusion in the age of bevacizumab? Results of a prospective study with crossover design. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:215-9.
- 171-Donati S, Barosi P, Bianchi M, et al. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:607-14.
- 172-Saatci AO. Diabetik makulapatide medikal tedavi. *Ret-Vit* 2004;12:267-70.
- 173-Jonas JB, Degenring R, Kreissig I, et al. Safety of intravitreal high-dose reinjections of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2004;138:1054-5.
- 174-The SCORE Study Research Group: A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
- 175- Tao Y, Hou J, Jiang YR, et al. Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye* 2010;24:810-5.
- 176-Hou J, Tao Y, Jiang Y, et al. Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetonide for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Chin Med J* 2009;122:2695-3699.

- 177-Guthoff R, Meigen T, Hennemann K, et al. Comparison of bevacizumab and triamcinolone for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in a pair-matched analysis. *Ophthalmologica* 2010;224:319-24.
- 178- Ozkaya A, Celik U, Alkin Z, et al. Comparison between Intravitreal Triamcinolone with Grid Laser Photocoagulation versus Bevacizumab with Grid Laser Photocoagulation Combinations for Branch Retinal Vein Occlusion. *ISRN Ophthalmol* 2013;2013:1412-79.
- 179- Ford JA, Clar C, Lois N, et al. Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e004120. doi:10.1136/bmjopen-2013- 004120.
- 180- Gado AS¹, Macky TA. Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomized comparison. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014 Mar 10. doi: 10.1111/ceo.12311.
- 181- Singer MA¹, Bell DJ, Woods P, Pollard J, Boord T, Herro A, Porbandarwalla S. Effect of combination therapy with bevacizumab and dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion. *Retina* 2012;32:1289-94.
- 182- Ramchandran RS, Fekrat S, Stinnett SS, et al. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. *Am J Ophthalmol* 2008;146:285-91.
- 183-Ozaki H, Hayashi H, Viores SA, et al. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood–retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res* 1997;64:505-17.
- 184-Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol* 2005;167:1451-9.
- 185- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002;133:70-7.

- 186- Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:309-15.
- 187-Singer MA, Cohen SR, Groth SL, et al. Comparing bevacizumab and ranibizumab for initial reduction of central macular thickness in patients with retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1377-83.
- 188-Yuan A, Ahmad BU, Xu D, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2014;18:86-91.
- 189- Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15:171-85.
- 190-Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Lorenz K, Honda M, Vitti R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology* 2014;121:202-8.
- 191-Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114:2179-82.
- 192-Wu L, Arevalo JF, Roca JA, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group at 6 months of follow-up. *Retina* 2008;28: 212-19.
- 193-Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results from the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group at 24 months. *Retina* 2009;29:1396-403.

- 194-Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, et al. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 2007;27:426-31.
- 195-Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, et al. Initial dose of three monthly intravitreal injections versus PRN intravitreal injections of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Biomed Res Int* 2013;2013:209735. doi: 10.1155/2013/209735.
- 196-Pikkel J, Chassid O, Busool Y, et al. Bevacizumab for CRVO Associated CME: Effect of Timing and Frequency of Injections on Final Visual Outcome. *J Ophthalmol* 2013;2013:974670. doi: 10.1155/2013/974670.
- 197-Feucht N, Schönbach EM, Lanzl I, et al. Changes in the foveal microstructure after intravitreal bevacizumab application in patients with retinal vascular disease. *Clin Ophthalmol* 2013;7:173-8.
- 198-Terui T, Kondo M, Sugita T, et al. Changes in areas of capillary nonperfusion after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31:1068-74.
- 199- Demir M, Oba E, Gulkilik G, et al. Intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion: 12-month results. *Clin Ophthalmol* 2011;5:745-9.
- 200- Siegel RA, Dreznik A, Mimouni K, et al. Intravitreal bevacizumab treatment for macular edema due to branch retinal vein occlusion in a clinical setting. *Curr Eye Res* 2012;37:823-9.
- 201-Gregori NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, et al. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 2009;29:913-25.
- 202- Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2014;98:195-9.

- 203- K sbeci T, İnan    , Yavaş G. Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde intravitreal bevacizumab (Avastin) enjeksiyonunun uzun dönem sonuçları. Ret-Vit 2009;17:88-92.
- 204-  zmen M.C.,  zdek ř, Tuncay FY. Retina Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Gelişen Maküla  demi Tedavisinde İntavitreal Bevacizumab: 12 Aylık Takip Sonu ları. Ret-Vit 2012;20:291-4.
- 205-Epstein DLJ, Algvere PV, von Wendt G, et al. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. Ophthalmology 2012;119:1184-9.
- 206-DeCroos FC, Ehlers JP, Stinnett S, et al. Intravitreal bevacizumab for macular edema due to central retinal vein occlusion: perfused vs. ischemic and early vs. late treatment. Curr Eye Res. 2011;36:1164-70.
- 207-Lim JW, Na KL. A comparative study between intravitreal triamcinolone and bevacizumab for macular edema due to central retinal vein occlusion with poor vision. Indian J Ophthalmol 2011 Mar;59:93-6.
- 208-Ota M, Tsujikawa A, Kita M, et al. Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. Retina 2008;28:1502-08.
- 209-Murakami T, Tsujikawa A, Ohta M, et al. Photoreceptor status after resolved macular edema in branch retinal vein occlusion treated with tissue plasminogen activator. Am J Ophthalmol 2007;143: 171-3.
- 210-Weinberg D, Jampol LM, Schatz H, et al. Exudative retinal detachment following central and hemicentral retinal vein occlusions. Arch Ophthalmol 1990;108:271-5.
- 211-Tsujikawa A, Sakamoto A, Ota M, et al. Serous retinal detachment associated with retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2010;149:291–301.
- 212-Cinal A, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of serous macular detachment in central retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011 Apr;249:513-20.

- 213-Marticorena J, Romano MR, Heimann H, Stappler T, et al. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect? *Br J Ophthalmol* 2011;95:391-5.
- 214-Furino C, Boscia F, Cardascia N, et al. Hemorrhagic macular infarction after intravitreal bevacizumab for central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;9:1-2.
- 215-Higashiyama T, Sawada O, Kakinoki M, et al. Prospective comparisons of intravitreal injections of triamcinolone acetonide and bevacizumab for macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2013;91:318-24.
- 216-Algvere PV1, Von Wendt G, Gudmundsson J, et al. Visual improvement in central retinal vein occlusion (CRVO) following intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®). *Acta Ophthalmol* 2010;88:836-41.
- 217-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 clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
- 218-Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al for the Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.
- 219-Englander M, Chen TC, Paschalis EI, et al. Intravitreal injections at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary: analysis of treatment indications and postinjection endophthalmitis rates. *Br J Ophthalmol* 2013;97:460-5.
- 220-Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.
- 221-Demirçelik G, Önen M, Yazar Z. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ilişkili göze ait ve sistemik komplikasyonlar. *Ret-Vit* 2009;17:269-72.