

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RETİNA VEN TIKANIKLIKLARINDA ANTİ-VEGF TEDAVİ
SONUÇLARI**

Dr. Murat KURT

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Figen ŞERMET**

**ANKARA
2016**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Murat Kurt	Sınav tarihi: 25 / 12 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: Göz Hastalıkları ABD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Figen Şermet	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: Retina Ven Tıkanıklıklarında Anti-VEGF Tedavi Sonuçları		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3	

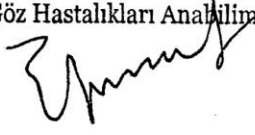
III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>	

Prof.Dr.Figen Şermet
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı



Prof.Dr.Emin Özmert
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı



Doç.Dr.Nurten Ünlü
Jüri Üyesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göz Kliniği



ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım, klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Teksin Eryılmaz, Prof. Dr. Ayfer Kanpolat, Prof. Dr. Kudret Dürük, Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Huban Atilla, Prof. Dr. Kaan Gündüz, Prof. Dr. Oya Tekeli, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Banu Hoşal, Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ ve Yrd. Doç. Dr. Sibel Demirel'e;

Tezimin hazırlanma aşamasında desteğini ve ilgisini her zaman hissettiğim, ayrıca asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Figen Şermet'e;

Dört yıl boyunca, iyi ve kötü her anımda yanımda olan, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz sekreter, hemşire ve personeline;

Sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, her anımda beni sabırla destekleyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anne ve babama;

İyi ve kötü günümde her şeyimi paylaştığım, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim hayat arkadaşım Dr. Aslıhan Kurt'a

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RETİNA	3
2.1.1. Retina Anatomisi	3
2.1.2. Retina Kan Dolaşımı	4
2.1.2.1. Arterler	4
2.1.2.2. Venler	5
2.2. MAKULA ÖDEMİ	6
2.2.1. Makulanın Anatomisi	6
2.2.2. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi	7
2.2.3. Makula Ödeminin Etyopatogenezi	9
2.3. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI	10
2.4. SANTRAL RETİNA VEN TIKANIKLIĞI	12
2.4.1. Santral Retina Ven Tıkanıklığı Patogenezi	13
2.4.1.1. Lokal Risk Faktörleri	13
2.4.1.2. Sistemik Risk Faktörleri	13
2.4.1.3. Hematolojik Risk Faktörleri	15
2.4.2. Santral Retina Ven Tıkanıklığının Klinik Tipleri	15
2.5. RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI	17
2.5.1. Retina Ven Dal Tıkanıklığında Risk Faktörleri	17

2.6. RETİNA VEN TIKANIKLIĞINDA KLİNİK BULGULAR VE TANI.....	19
2.6.1. Oftalmoskopi	19
2.6.2. Optik Koherens Tomografi	21
2.6.3. Fundus Flöresein Anjiografi	23
2.7. RETİNA VEN TIKANIKLIKLARINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ	26
2.7.1. İskemi ve Komplikasyonlarının Tedavisi	27
2.7.1.1. Antikoagülasyon	27
2.7.1.2. Sistemik ve İntravitreal Doku Plazminojen Aktivatörü (TPA)	27
2.7.1.3. Hemodilüsyon	28
2.7.2. Retina Ven Tıkanıklıklarında Makula Ödeminin Tedavisi	28
2.7.2.1. Laser Fotokoagülasyon	28
2.7.2.2. Cerrahi Tedavi	31
2.7.2.2.1. Arteriovenöz Şitotomi İle Birlikte Vitrektomi	31
2.7.2.2.2. Radyal Optik Nörotomi (RON)	31
2.7.2.2.3. Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması	32
2.7.2.2.4. Vitreomaküler Ayrıştırma ile Birlikte Vitrektomi	32
2.7.2.3. Farmakolojik Tedavi	32
2.7.2.3.1. Kortikosteroidler	32
2.7.2.4. Anti-VEGF Tedavi	34
2.7.2.4.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	34
2.7.2.4.2. Anti-VEGF Ajanlar	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	61

6. SONUÇLAR	70
7. ÖZET	72
8. SUMMARY	74
9. KAYNAKLAR.....	76
EK. ETİK KURUL ONAYI.....	94

KISALTMALAR

RVT	: Retina Ven Tıkanıklığı
SRVT	: Santral Retina Ven Tıkanıklığı
RVDT	: Retinal Ven Dal Tıkanıklığı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
RPE	: Retina Pigment Epiteli
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
ICAM	: Intersellüler Hücre Adezyon Molekülü
RMG	: Retina Müller Glia
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
IL	: Interlökin
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
A/V	: Arteriovenöz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
OKT	: Optik Koherens Tomografi
FFA	: Fundus Flöresein Anjiyografi
PPV	: Pars Plana Vitrektomi
ILM	: İnternan Limitan Membran
TPA	: Doku Plasminojen Aktivatörü
RON	: Radyal Optik Nörotomi
BVOS	: Branch Vein Occlusion Study
CVOS	: Central Vein Occlusion Study

PDEF	: Pigment Epithelium Derived Factor
NO	: Nitrik Oksit
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
PDR	: Proliferatif Diabetik Retinopati
RNA	: Ribonükleik Asit
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
SMK	: Santral Makula Kalınlığı
ERM	: Epiretinal Membran
IVTA	: İntravitreal Triamsinolon
PLGF	: Plasental Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Makula anatomisi	7
Şekil 2.2.	Santral retina ven tıkanıklığı fundus görüntüsü	20
Şekil 2.3.	Retina ven dal tıkanıklığı fundus görüntüsü	21
Şekil 2.4.	Retina ven tıkanıklığına bağlı OKT görüntüsü.....	22
Şekil 2.5.	Retina ven dal tıkanıklığı FFA görüntüsü	24
Şekil 2.6.	Santral retina ven tıkanıklığı FFA görüntüsü	24
Şekil 2.7.	İskemik retina ven dal tıkanıklığı FFA görüntüsü	25
Şekil 2.8.	İskemik santral retina ven tıkanıklığı FFA görüntüsü	26
Şekil 4.1.	Aylara göre santral makula kalınlığı değişimleri	47
Şekil 4.2.	Aylara göre görme keskinliği (logMAR) değişimleri.....	48
Şekil 4.3.	Tedavi öncesi	48
Şekil 4.4.	Enjeksiyon sonrası 6.ay	49
Şekil 4.5.	Enjeksiyon sonrası 12.ay	48
Şekil 4.6.	Enjeksiyon sonrası 18.ay	49
Şekil 4.7.	Tedavi öncesi	49
Şekil 4.8.	Enjeksiyon sonrası 6.ay	50
Şekil 4.9.	Enjeksiyon sonrası 12. ay	49
Şekil 4.10.	Enjeksiyon sonrası 18.ay	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 4.1.	SRVT ve RVDT Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	44
Tablo 4.2.	SRVT ve RVDT Gruplarına Göre Olguların Diğer Özellikleri	45
Tablo 4.3.	SRVT ve RVDT Gruplarına Göre Olguların Diğer Özellikleri	45
Tablo 4.4.	Tüm Olguların Ortalama Santral Makula Kalınlığı ve Görme Keskinliği (logMAR) Değişimleri, Epiretinal Membran Görülme Sıklığı	46
Tablo 4.5.	SRVT ve RVDT Gruplarında İzlem Zamanlarına Göre Ortalama SMK ve Görme Keskinliği (logMAR) Değişimleri.....	51
Tablo 4.6.	İskemik ve Non-iskemik Gruplarda İzlem Zamanlarına Göre Ortalama Santral Makula Kalınlığı ve Görme Keskinliği (logMAR) Değişimi	52
Tablo 4.7.	SRVT ve RVDT Gruplarında Tedavi Öncesi Ortalama SMK ve Görme Keskinliğinin Diğer İzlem Zamanlarındaki Ölçüm Değişimleriyle Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.8.	SRVT Grubunda İskemik ve Non-iskemik Olguların İzlem Zamanlarına Göre Ortalama SMK ve Görme Keskinliği (logMAR) Değişimi	54
Tablo 4.9.	RVDT Grubunda İskemik ve Non-iskemik Olguların İzlem Zamanlarına Göre Ortalama SMK ve Görme Keskinliği (logMAR) Değişimi	55
Tablo 4.10.	Gruplar ve İskemi Durumu Açısından Tedavi Öncesine Göre Diğer İzlem Zamanlarındaki Ortalama Santral Makula Kalınlıklarındaki Değişim	56
Tablo 4.11.	Gruplar ve İskemi Durumu Açısından Tedavi Öncesine Göre Diğer İzlem Zamanlarındaki Görme Keskinliği (logMAR) Ölçümlerindeki Değişim	58

Tablo 4.12.	Gruplar ve İskemi Durumu Açısından Tedavi Öncesine Göre Diğer İzlem Zamanlarında Yeni Ortaya Çıkan ERM Sıklığı Yönünden Yapılan Karşılaştırmalar	59
--------------------	--	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinanın vasküler hastalığı olup, önemli bir görme kaybı nedenidir. Daha çok orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkar. Retina ven tıkanıklıkları, tıkanıklığın yerine göre retinal venin lamina kribroza seviyesinde tıkanması ile oluşan santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal venin dallarından birinin tıkanması ile oluşan retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) olmak üzere 2'ye ayrılır (1). Retina ven tıkanıklığında görme keskinliğindeki azalma; maküler kapillerlerde perfüzyon kaybı, makula ödemi, retinal hemoraji, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi veya neovasküler glokom nedeniyle olabilir.

Retina ven dal tıkanıklığına (RVDT) bağlı makula ödemi tedavisinde grid laser fotokoagülasyon kullanımının etkin bir tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir. Ancak bu tedavi seçeneğinin santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) tedavisinde önerilmemesi, iatrojenik parasantral skotom oluşturma riski ve bazı gözlerin tedaviye dirençli oluşu grid laser uygulamasını sınırlandıran faktörlerdir (2). Son yıllarda ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde bir takım cerrahi yaklaşımlar tanımlanmıştır; yapılan çalışmalarda bu yöntemlerin seçilmiş vakalarda etkin olduğu görülmesine karşın yararları ve komplikasyonları ile ilgili kontrollü çalışmalar henüz yapılmamıştır (3,4). İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ise minimal girişimsel bir yöntem olarak tedavide oldukça sık kullanılmış, ancak ümit verici tedavi sonuçları elde edilmesine karşın kortikosteroidlere bağlı yan etkiler nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır (5).

Retina ven tıkanıklığı sonrasında vitreusta vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin arttığı bilinmektedir. VEGF vasküler geçirgenliği arttıran bir faktör olduğundan VEGF salınımı ile intersitisyel alana protein sızıntısı olur ve anjiogenezisde artış görülür (6). Bu değişiklikler nedeni ile makula ödemi retina ven tıkanıklıklarında sık rastlanan bir klinik bulgudur. Bu

nedenden dolayı anti-VEGF ilaçların RVT'ye bağlı makula ödeminde kullanılabileceği ortaya konmuştur (6,7). Rabena ve ark. ven dal tıkanıklığı olgularında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile makula ödeminin azaldığını bildirmişlerdir (7).

Çalışmamızın amacı retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminde intravitreal ranibizumabın görme keskinliği, OKT bulguları, OKT'de santral makula kalınlığı ve flöresein anjiografi bulguları üzerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA

2.1.1. Retina Anatomisi

Retina gözün en iç tabakasıdır ve nöroektodermden gelişir. Dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina olmak üzere 2 katmandan oluşur. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, "subretinal alan" denir. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir. Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferik (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makulanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur. Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür. İçten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir:

- 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

2.1.2. Retina Kan Dolaşımı

2.1.2.1. Arterler

İnternal karotid arterden ayrılan oftalmik arter, optik kanalda optik sinirin alt ve dış yanından geçerek optik siniri üstten çaprazlar, iç yana geçer ve dallanır. Santral retinal arter (SRA) globun 8–15 mm gerisinden optik sinire penetre olur ve optik sinirin ortasından geçerek glob içine doğru uzanır (8). Santral retinal arter lamina kribrozadan geçince retina içinde dallara ayrılır ve bu dallar genellikle sinir ağına uygun dağılım gösterir. SRA lamina kribrozadan geçtikten sonra internal elastik tabaka hızla kaybolur ve kas tabakası inceliyor ortadan kalkar. Santral retinal arter optik sinir başında santral retinal venin (SRV) nazalindedir ve optik sinire santral retinal ven ile aynı düzeyde veya onun önünde penetre olur (8). Santral retinal arterin optik sinir içindeki seyri sırasında iç çapı 200 mikron, duvar kalınlığı 35 mikrondur. Diğer musküler arterlerde olduğu gibi ateroskleroz plakları ve dev hücreli arterit, arterin sinir içindeki bölümünde kısmi veya tam tıkanma meydana getirebilir. Ateroskleroz, arterin hem sinir içi, hem de göz içi bölümlerinde ortaya çıkabilir. Hyalinizasyon ise arterin göz içi bölümlerinde meydana gelir. İkinci darlık olan lamina kribroza bölgesi trombosit agregasyonu yönünden önemli bir bölgedir. Retina boyunca sinir lifleri tabakasında iç limitan membranın hemen altında ve genellikle venlerin üzerinde seyrederek.

Tipik olarak optik diskten çıktıktan sonra santral retinal arter superior ve inferior papiller dallara ayrılır, bu dallar da daha sonra temporal ve nazal dallara ayrılır. Retina arterlerinin süperior ve inferior dallara ayrılması genellikle retina boyunca devam eder. Normal retina damarları nadiren horizontal hattı geçer. Kollaterallerin orta hattı geçmesi venöz oklüzif hastalığın bir bulgusudur. Major dal arterleri disk sınırını çaprazlarken yaklaşık 100 µm çapındadır. Arterler retinanın sinir lifi ve ganglion hücre tabakası içerisinde seyrederek. Genellikle birinci ayrımdan sonra elastik fibril ve internal limitan membran içermez, bu yüzden de arteriol terimi daha uygundur. Retina arterleri ve arteriolleri iç tabakada kalır, sadece kapillerler

derinleşerek iç nükleer tabakaya geçer. Retina venöz drenajı genellikle arteriyel dallanmayı takip eder. Arteriovenöz çaprazlanma noktalarında genellikle arter veni önden çaprazlar. Çaprazlaşma bölgeleri en sık retina ven oklüzyon bölgeleri olduğu için önemlidir (9).

2.1.2.2. Venler

Optik sinir içinde arterin temporalinde yer alan santral retinal venin göz küresine giriş yerinde çapı 200 mikron ve duvar kalınlığı 35 mikrondur. Duvarın mitoz yapma potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Böylece vasküler hasardan sonra kan-retina bariyerinin yeniden oluşmasına yardımcı olur. Kapiller ağ afferent arteriol, efferent venül ve arada kalan kanaldan meydana gelir. Retina dolaşımında iki ayrı kapiller ağ mevcuttur. Derin kapillerler iç nükleer tabakada, yüzeyel kapillerler ise sinir lifleri ve ganglion hücre tabakaları arasında yer alırlar. Retina kapillerleri laminer ağ biçiminde düzenlenirler. Laminer ağ kalınlığı retina kalınlığı ile bağlantılı olarak arka kutupta 3 tabakadan periferde 1 tabakaya kadar değişir.

Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve terminal barlarla birbirine bağlı olup kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu hücrelerden, bazal membranları ile ayrılan ve perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır.

Kan-Retina Bariyeri

1. Dış Kan-Retina Bariyeri: Retina pigment epiteli (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (zonula okludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.
2. İç Kan-Retina Bariyeri: Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar.

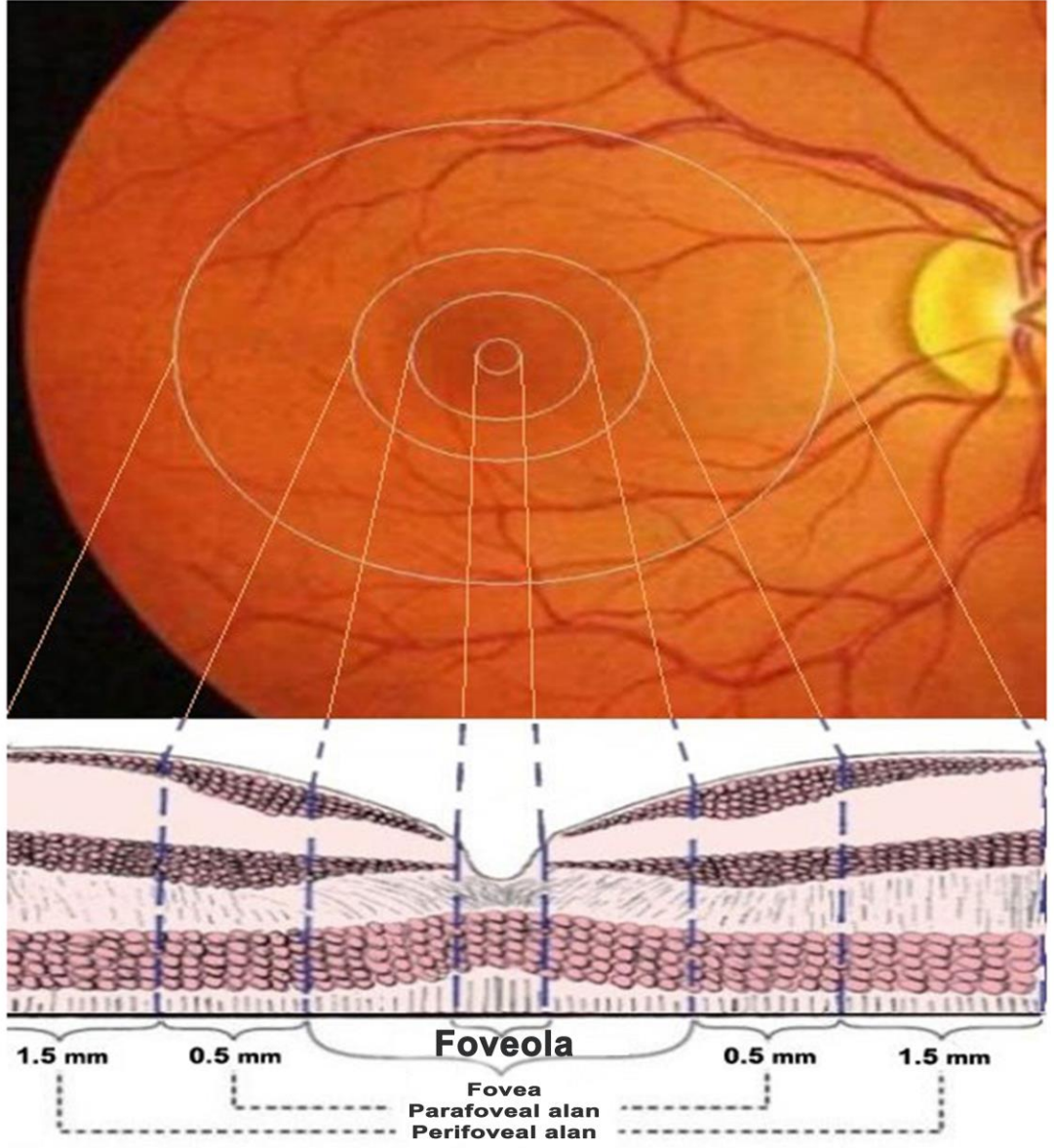
Retina venleri de esas olarak arterlerin dağılımını izlerler. Az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Arterlerin çaprazladığı bölgelerde aynı adventisyayı paylaşırlar. Santral retinal ven, arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Optik sinir etrafındaki meningeal kılıfları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

2.2. MAKULA ÖDEMİ

2.2.1. Makulanın Anatomisi

Temporal damar ağlarıyla sınırlanan, foveayı çevreleyen ve horizontal çapı 5.5 mm olan santral retina alanı makula olarak tanımlanmıştır. Histolojik açıdan periferik retinadan farklı olarak bu bölgede ganglion hücrelerinin birden fazla nükleus katmanı bulunmaktadır.

Makulanın merkezindeki fovea, göz küresinin optik ekseninde, optik sinir başı merkezinden 4.0 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yer alan 1.5 mm çapındaki bölgedir. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir girinti oluşur (clivus). Bu bölgede retina kalınlığı 0.25 mm kadardır. Fovea kenarı biyomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklinde refle olarak gözlenir. Foveanın merkezine ise foveola (foveal pit) denir. Fovealoda retina kalınlığı 150 µm'ye kadar inmiştir. Yaklaşık olarak 0.35 mm çapındadır. Kırmızı-yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz (10,11).



Şekil 2.1. Makula anatomisi

2.2.2. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi

Normalde ekstrasellüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış kan-retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstrasellüler hacim genişler.

Makulanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makulanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makulaya yerleşik olarak oluşan retina ödemi makula ödemi denir (12).

Yapılan çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı gösterilmiştir. Bu sıvı, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedir. Kronik dönemde daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat makula deliğiyle sonuçlanabilir (13). Kistoid makula ödeminin nedeni tam olarak gösterilememekle beraber inflamatuvar mediatörler suçlanmıştır. VEGF tarafından tetiklenen süreç ve vasküler geçirgenliğin artması sonucu retinanın pleksiform tabakası dışında, intersellüler alanda sıvı birikimiyle karakterize kistoid maküler ödem meydana gelmektedir. Makula ödemi de kan-retina bariyerinin bozulmasına ve kapiller endotelde çökmeye neden olmaktadır (14,15). Makula ödeminin patogenezinin açıklanmasına rağmen makula ödeminin retina ven tıkanıklığıyla ilişkisi hala net olarak anlaşılamamıştır. Ateroskleroz sonucu çaprazlaşma yerindeki arterde rijiditenin artması ve alttaki vene baskı yapması sonucu kan akımının türbülansının bozulduğu, endotel hasarı ve trombüs formasyonu olduğu tahmin edilmektedir (16). Ateroskleroz, vasküler duvardaki inflamasyonun oluşumunda rol oynayan ve makula ödemi gelişmesine neden olan kronik inflamatuvar bir bozukluktur (17, 18). Trombüs oluşumu ile gelişen retinal iskeminin tetiklediği VEGF salınımı da makula ödemi gelişmesinde rol almaktadır (16, 18). İnflamatuvar mediatörler, serbest radikaller ve prostaglandinlerin artması durumunda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, endotelial intersellüler bağlantılarda bozulma, perisit kaybı, retinal damarlarda lökostaz meydana gelir ve iç kan-retina bariyeri bozulur (15).

Vinore ve ark. iskemik ve inflamatuvar oküler patolojilerdeki makula ödeminde VEGF'le beraber anjiyotensin 2, prostaglandinler, matriks metalloproteinazlar, interlökinler, selektinler ve VCAM-1, ICAM-1 gibi

intersellüler adhezyon moleküllerini tanımlasalar da henüz bu mediatörlerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır (19). Fakat özellikle yapılan çalışmalarda RVDT’de makula ödemi olan olgulardaki İnterlökin-6 düzeyinin makula ödeminin şiddetiyle korele olduğu da gösterilmiştir (20). Vitreal sitokin miktarlarını rutin muayenelerde ölçmek mümkün değildir. Yapılan çalışmalarda; diyabetik makula ödemi ile retina ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödemlerindeki sitokin miktarları ölçülebilseydi, VEGF konsantrasyonlarının her 2 grupta da benzer olacağı düşünülmüştür (21).

Retina müller glia (RMG) hücreleri ise ekstrasellüler sıvı volümünün ayarlanmasında, su-iyon dengesinde ve kan-retina bariyerinin korunmasında kritik role sahiptir. Aşırı sıvının absorpsiyonu retina pigment epitelyumu ve RMG hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Absorpsiyonu sağlayan başlıca su kanalları ise aquaporin-1 ve RMG hücreleri tarafından sentezlenen aquaporin-4’tür (22,23). Yine inflamasyon ve hipoksi sonucu RMG hücreleri tarafından üretilen VEGF, TNF- α , IL-1 β ve prostaglandinler retinal vasküler permeabilitenin artmasına neden olmaktadır (24). Bazı çalışmalarda makula ödeminde kullanılan glukokortikoidlerin etki mekanizması, RMG hücreleri tarafından sentezlenen glukokortikoid reseptörleri ve mineralokortikoid reseptörleri ile açıklanmıştır (25).

2.2.3. Makula Ödeminin Etyopatogenezi

Kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açarak makula ödemi gelişmesinde; metabolik, iskemik, mekanik, hidrostatik, inflamatuvar, herediter ve toksik faktörler rol oynamaktadır (26). Diyabetik retinopatide glukoz homeostazının değişmesi sonucu, iç kan-retina bariyerinin bozulması ile fokal mikroanevrizmalardan ve anormal retina kapillerlerinden sıvı sızması sonucu makulada fokal veya diffüz kalınlaşma meydana gelmektedir. Epiretinal membran mekanik etki ile retina kapillerlerinde çekinti yaparak makula ödeminde neden olur. Malign hipertansiyonda olduğu gibi intravasküler basıncın artması ya da hipotonide olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncın

düşmesi hem iç hem de dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve makula ödemeine yol açar.

Retinitis pigmentosa gibi herediter hastalıklarda da, perifoveal retina kapillerlerinden ve retina pigment epitelinden nedeni tam bilinmeyen bir sızma olmaktadır. Epinefrin ve diğer bazı ilaçlar afak hastalarda muhtemelen prostaglandin sentez ve salınımını arttırarak iç kan-retina bariyerini bozmak suretiyle makula ödemeine yol açmaktadır. Bir retina ven ya da dalının tıkanıklığına bağlı iskemi sonucu iç kan-retina bariyerinin bozulması ile de distal kapiller yataktan sızma olur ve makula ödemi oluşur.

2.3. RETİNA VEN TIKANIKLIĞI

Retina ven tıkanıklığı ilk defa 1854 yılında Leibreich tarafından tanımlanmış ve “retinal apopleksi” olarak adlandırılmıştır. 1877’de retina ven tıkanıklığını tanımlayan Leber, bu durumu “hemorajik retinit” olarak adlandırmıştır (27). Retina ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen vasküler retina hastalığıdır (1). Hastalık daha çok 60-70 yaşlar gibi orta ve ileri yaşlarda görülür. İnsidansı %0.7-1.6 olarak bulunmuştur. Erkekler ve kadınlar eşit sıklıkta etkilenir. Çoğunlukla arter-ven çaprazlaşma yerinde meydana gelir. Bunun nedeni ise arter ve venin bu bölgelerde aynı adventisya içinde yer almalarıdır (28). Retina ven tıkanıklıkları, tıkanıklığın yerine göre ikiye ayrılır: retinal venin lamina kribroza seviyesinde tıkanması ile oluşan santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal venin dallarından birinin tıkanması ile oluşan retina ven dal tıkanıklığı (RVDT). Ven dal tıkanıklığı santral tıkanıklığa göre 3 kat daha sık görülür. Ven dal tıkanıklıklarının %98’i temporal kadranda, bunların %63’ü ise arteriovenöz çaprazlaşmaların sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşur. Diğer olgularda da alt temporal ven dalları etkilenir (29).

Retina ven tıkanıklığı sonrasında vitreusta vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin arttığı bilinmektedir (30). VEGF vasküler geçirgenliği

arttıran bir faktör olduğundan VEGF salınımı ile interstisyel alana protein sızıntısı olur ve anjiogenezisde artış görülür. Bu değişiklikler nedeni ile de makula ödemi retina ven tıkanıklıklarında sık rastlanan bir klinik bulgudur (31).

2.3.1. Retina Ven Tıkanıklığı Patogenezi

Retina ven tıkanıklığının patogenezi multifaktöriyeldir. Çok çeşitli nedenlere bağlı gelişebilmesine rağmen RVT üç temel mekanizma ile gelişmektedir:

1. Arteriovenöz kesişme noktasında venin basıya maruz kalması:

İlk defa Koyanagi tarafından 1928'de tanımlanan arteriovenöz kesişme noktası ve RVDT ilişkisi günümüzde anatomik ve histolojik çalışmalarla pekiştirilmiştir (32). Venöz lümenin bu kesişme noktasındaki daralma RVDT patogenezinde önemli bir faktördür. Bu kesişme noktasında retinal arter ve ven ortak bir adventisyal kılıfa sahiptirler.

Anatomik olarak sert duvarlı arter ile çok sayıda hücre içeren nispeten sert retina arasında kaldığı durumda venin özellikle sklerotik arter tarafından basıya uğradığı bildirilmiştir. Her ne kadar, Zhao ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, RVDT olan 109 göz incelenmiş ve arteriovenöz kesişme noktasında %99 oranında venin arterin arkasında yer aldığı bildirilmiş olsa da aynı çalışmada RVDT bulunmayan gözlerdeki arteriovenöz kesişme noktaları incelendiğinde retinal venin %60 oranında arterin arkasında seyrettiği görülmüştür. Sonuçta bu durumun mutlak olmadığı ve patogenezin çok faktörlü olduğu bilinmelidir (33).

SRVT için de benzer bir durum söz konusudur ve lamina kribrozanın hemen gerisinde ortak adventisyal kılıfa sahip santral retinal arter ile santral retinal venin bulunduğu ve bu noktada santral retinal vende tromboz geliştiği bilinmektedir (34).

2. Damar duvarında dejeneratif değişikliklerin oluşması: Basiya uğrayan venin endotel ve intima tabakasında histolojik olarak tanımlanmış değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişikliklerin temelde türbülant kan akımına bağlı olduğu düşünülmektedir (35). Seitz ve ark. RVDT patogenezinin temelinde, arterin basısına uğrayan venin endotel ve intima tabakasında gelişen değişikliklerin yattığını bildirmişlerdir (36). Bu durumda trombüs oluşumu sekonder olarak izlenmektedir (37). RVT olgularında sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz ve sigara kullanımı gibi damar duvarında dejenerasyona neden olan durumların normal popülasyondan daha fazla izlendiği de bildirilmiştir (38).

3. Anormal hematolojik faktörler: Yapılan çalışmalarda, RVT ile hematokrit yüksekliğine bağlı hiperviskozite durumunun ilişkili olduğu bildirilmiştir (39). Kan viskozitesi, düşük kan akımı ve eritrosit agregasyonu ile artmaktadır. Viskozite temelde hematokrite ve plazma fibrinojenine bağlıdır. RVT ile ilişkilendirilen bir başka durum da tromboz-fibrinoliz dengesinin bozulmasıdır. Bu denge birçok faktöre bağlıdır. Yapılan çalışmalarda koagülasyon faktörleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir ve halen RVT ve koagülasyon faktörleri arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır (40). Literatür tarandığında bu faktörlerden sadece serum homosistein artışının RVT için bağımsız risk faktörü olarak belirlendiği izlenmektedir (41).

2.4. SANTRAL RETİNA VEN TIKANIKLIĞI

Santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) retina ven dal tıkanıklığı ile birlikte diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen vasküler retina hastalığıdır. İnsidansı yaşla birlikte artmakta, özellikle 50 yaş ve üzeri bireylerde görülmektedir. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmektedir. %0.1-0.4 insanda görüldüğü tahmin edilmektedir (42). Genellikle semptomu tek gözde ortaya çıkan ani ağrısız görme kaybı olmasına rağmen bazen minimal görme kaybı ile de karşımıza çıkmaktadır (14). Tedavideki tüm ilerlemelere karşın

körlükle sonuçlanabilir. Görmeyi etkileyen en önemli unsur ise başlangıç görmedir (42).

SRVT gelişiminde lokal, sistemik ve hematolojik çeşitli faktörlerin varlığı yıllardır bildirilmektedir. Bunlar kişiden kişiye çok geniş bir yelpaze içinde değişim göstermektedir. Bir olguda bir faktörün varlığı yeterli olmayıp, sistemik, lokal ve hemodinamik birçok faktörün birlikte varlığından da SRVT oluşmaktadır. Aynı zamanda bilateral arteri ve veni ilgilendiren kök ya da dal tutulumları da olabilmektedir.

2.4.1. Santral Retina Ven Tıkanıklığı Patogenezi

2.4.1.1. Lokal Risk Faktörleri

1. Sklerotik komşu dokular (santral retinal arter ve fibröz kılıf) tarafından vene dıştan bası yapılması, lümen içinde türbülant bir akımın oluşması ve sekonder endotel proliferasyonu (43).
2. Venöz duvarın primer dejeneratif ya da inflamatuvar hastalığı
3. Santral retinal arterdeki subendotelyal ateromatöz lezyonlar, arteriyel spazm, kan basıncındaki ani düşmeler ve kan hastalıkları gibi faktörlerle oluşan hemodinamik bozukluklar ve bunlara arteriosklerozun eşlik etmesiyle akımın daha da kötüleşmesi sonucu vendeki akımın yavaşlaması olarak açıklama getirilmektedir (43).

2.4.1.2. Sistemik Risk Faktörleri

Literatürde SRVT olan olgularda en sık rastlanan risk faktörleri hipertansiyon ve diabetes mellitustur (44). Diabetes mellitusta arterioskleroz ve fibröz kılıfta kalınlaşma ile birlikte hiperlipidemi, fibrinojen düzeyinin artışı,

trombosit agregasyonunda artış, endotel fonksiyonunda bozulma sebebiyle venöz tıkanıklığa eğilim daha da artmaktadır.

Etkili risk faktörleri aşağıda gösterilmektedir (44)

- * Sistemik hipertansiyon
- * Diabetes Mellitus
- * Kardiyovasküler sistem hastalıkları
- * Fibrinojen düzeyinin artması
- * Alfa 1 globulinlerin artması
- * Crohn hastalığı
- * Graves hastalığı
- * Oral kontraseptif kullanımı
- * Sarkoidoz
- * Sifiliz
- * Tüberküloz
- * Karotikokavernöz fistül
- * Hepatit B aşısı
- * AIDS
- * Pulmoner hipertansiyon
- * Renal yetmezlik
- * Sistemik lupus eritematosus (SLE)
- * Kanda homosistein düzeylerinin artması

2.4.1.3. Hematolojik Risk Faktörleri

Damar yatağında bir trombüsün oluşmaması için sağlıklı yani fonksiyonları tam olan endotel hücrelerinin varlığı ve bütünlüğü ile birlikte koagülasyon mekanizmasında rol oynayan faktörlerin aktivasyonları da önemlidir. Aksi halde çok iyi bilinen pıhtılaşma mekanizmasının tetiği çekilmekte ve sonunda damar duvarına yapışmış trombositlere fibrin katılmasıyla trombüs oluşmaktadır. Damarlarda trombüs oluşmasını kolaylaştıran faktörler aşağıda gösterilmiştir:

- * Protein C azalması
- * Protein S azalması
- * Antitrombin III azalması
- * Aktive protein C rezistansı
- * Yüksek kan viskozitesi
- * Von Willebrand Faktör
- * Plazminojen aktivatör inhibitörünün artması
- * Faktör V leiden mutasyonu
- * Lupus antikoagülanları
- * Antifosfolipid antikorları
- * Plazmada homosistein artışı (45)

2.4.2. Santral Retina Ven Tıkanıklığının Klinik Tipleri

Klinik tipleri değişik şekillerde tanımlanmıştır (14);

İskemik / Non-perfüze

Non-iskemik / Perfüze

Papilloflobit

Günümüzde yaygın olarak iskemik ve non-iskemik tanımlaması ya da fundus flöresein anjiyografi bulgularına göre perfüze ve non-perfüze tanımlaması yapılmaktadır. İskemik tip yaklaşık %25 civarında görülür. İskemik ya da non-perfüze tipte tüm kadrantlarda yaygın retinal hemorajiler ve yumuşak eksüdalar bulunmaktadır. Retinal venlerde belirgin dolgunluk ve kıvrım artışı görülür. Olguların tümünde makula ödemi vardır. İskemik tipte görme oldukça düşüktür. Olguların yaklaşık %90'ında görme 1/10'un altındadır. Körlük, persistan makula ödemi, makulada iskemi, oküler neovaskülarizasyon (%0-60) ve sekonder glokom gelişimi gibi görsel morbidite insidanslarına da iskemik tipte daha sıktır (46). Makulada iskemi bulgusu görsel kötü prognoz ile beraberdir. Bunun yanında iskemik tip için belirleyici özelliklerden birisi de etkilenen gözde relatif afferent pupil defektidir (47). Flöresein anjiyografi bulguları içinde kapiller non-perfüzyon öne çıkar. FFA'da 10 disk çapı üzerindeki kapiller non-perfüze alanların bulunması iskemik tip için genel olarak belirleyici kabul edilir (48). Ancak yaygın hemorajiler bulunan olgularda bu ayrımı yapmak mümkün değildir. İskeminin diğer anjiyografik bulguları olarak retinal venlerde boyanma görülür. Venöz akımdaki bozulmaya bağlı olarak da arteriyel kanın göze girişi yavaşlamış ve arteriovenöz geçiş zamanı uzamıştır. Yaygın hemorajiler nedeni ile perfüzyon durumu belirlenemeyenler de non-perfüze tip olarak değerlendirilir.

Olguların yaklaşık %75'i ise non-iskemik tiptedir. Non-iskemik tipte görsel sonuçlar iskemik tipe göre daha iyidir ve retina da 4 kadranda mum alevi tarzı kanamalar, disk ve makula ödemi izlenir. Flöresein anjiyografide iskemi yoktur. Makula ödemi gibi diğer komplikasyonlar günler hatta aylar sonra gelişmektedir (14). Başlangıçta görmesi iyi olan olgularda görme artışı sağlanabilir. Santral retina ven tıkanıklığı çalışma grubu non-iskemik olguların %15'inin 4 ay içinde, %35'inin ise 3 yıl içinde iskemik tipe döndüğünü bildirmiştir (48). Santral retina ven tıkanıklığı çalışma grubu görme keskinliğini; non-iskemik tipin %58'inde, iskemik tipin %1.7'sinde 20/200'den büyük, non-iskemik tipin %81'inde, iskemik tipin %7'sinde 20/400'den büyük ve non-iskemik tipin %19'unda, iskemik tipin ise %93'ünde 20/400'den küçük bulmuşlardır (49).

Retina ven tıkanıklığının neden olduğu iskemi sonucu vitreus içi VEGF salınımı olmaktadır. Retina damar hastalıkları içerisinde en yüksek vitreus içi VEGF salınımı santral retina ven tıkanıklığında bulunmuştur. Ayrıca vitreus içi VEGF düzeyi ile klinik tablonun ağırlığının paralellik gösterdiği de vurgulanmıştır (30).

2.5. RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI

Retina ven dal tıkanıklığı, santral retina ven tıkanıklığına göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülür ve hastalık 5.-6. dekatlarda daha sık gelişir. Ven tıkanıklıkları hemen her zaman arter ve venin ortak bir adventisya kılıfını paylaştığı arteriovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşur. Ven dal tıkanıklıklarının %98'i temporal kadranda, bunların %63'ü ise arteriovenöz çaprazlaşmaların sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşur (26,50). Diğer olgularda alt temporal ven dalları etkilenir. Bütün ven dal tıkanıklıklarının yaklaşık %17'si makulayı drene eden küçük damarların tıkanıklıkları ile oluşur. Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklıklarının asemptomatik olmasından dolayı az oranda (%1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. Olguların %5-10'unda diğer gözde de ven dal tıkanıklığı gelişir (1,51). RVDT 'nin iskemik ve iskemik olmayan iki tipi mevcuttur. Olguların yaklaşık 1/3'ünü iskemik tip oluşturur. FFA'da 5 disk çapından büyük non-perfüze alanların bulunması iskemik tip için belirleyici kabul edilir. RVDT'de görülen makula ödemi oranı %0-60, retinal neovaskülarizasyon gelişim oranı ise %0-25'dir (51).

2.5.1. Retina Ven Dal Tıkanıklığında Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda retina ven dal tıkanıklığının gelişmesinde sistemik hipertansiyonun en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (52). Diğer risk faktörleri:

Diabetes Mellitus

Hiperlipidemi

Ateroskleroz

Kardiyovasküler sistem hastalığı

Sigara kullanımı

Artmış serum α -2 globulin düzeyi

Artmış vücut kitle indeksi ($>24 \text{ kg/m}^2$)

Açık açılı glokom

Hipermetropidir.

Bunun yanında yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinin yüksek olması ve hafif- orta düzeyde alkol tüketimi retina ven dal tıkanıklığı riskini azaltan faktörlerdir. Periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, tiroid ve gastrointestinal hastalıklar ven dal tıkanıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Ven dal tıkanıklığı geçiren olgularda 10 yıl sonra koroner kalp hastalığı gelişme riskinin arttığı da bulunmuştur. Ven dal tıkanıklığı geçiren gözlerde hipermetropi sık görülmüş olsa da kısa aksiyel uzunluk ve ven dal tıkanıklığı arasındaki ilişki net olarak kanıtlanmamıştır (52). Antifosfolipid antikorların, artmış plazma homosistein seviyelerinin ve düşük serum folat değerlerinin, faktör XII eksikliğinin, aktive protein C rezistansı, faktör V Leiden yüksekliğinin de ven dal tıkanıklığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (52).

Retina ven dal tıkanıklığının histolojik bulgusu olarak genellikle arterle venin çaprazlaşma yerindeki trombüs bulunsa da Seitz ve Frangeih tek nedenin trombüs olmadığını, venin endotelyum ve intimasındaki değişikliklerin de (hipertrofi) tıkanıklığa neden olabileceği hipotezini savunmuşlardır (36,53).

2.6. RETİNA VEN TIKANIKLIĞINDA KLİNİK BULGULAR VE TANI

Genellikle akut retina ven tıkanıklığı tanısı, klinik muayenede oftalmoskopik olarak tıkanan bir retina ven bölgesinde retina hemorajilerinin ve/veya makula ödeminin görülmesi ile konulur. Fundus flöresein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) anatomik ve iskemik değişikliklerin ve makula ödeminin daha iyi görüntülenmesini sağlar.

Retina ven dal tıkanıklığı olan hastalar genellikle ani başlangıçlı görme bulanıklığı ve görme alanı defektinden şikayet ederler. Daha nadir olarak saniyeler-dakikalar süren geçici görme kaybı şikayeti de görülebilir. Ven dal tıkanıklığının makuler komplikasyonlarında, kronik makula ödemi, makuler non-perfüzyon, epiretinal membran, küçük foveal hemorajiler ve sert eksüdalar karşımıza çıkar. Rogers ve ark.nın 1608 RVDOT olgusunu içeren review sonuçlarına göre makuler ödem rezolüsyonu ortalama 7-8 ay arasında %41 olguda tespit edilmiştir (54).

Non-iskemik santral retina ven tıkanıklığında; görme bulanıklığı ve görme alanı defekti, mevcut santral retinal venin tüm dallarında hafif genişleme, kıvrımlarda artış ve retinanın tüm kadrantlarında nokta-alev tarzında kanamalar görülür. Optik disk ödemi ile ortaya çıkabilen ve görmede azalmaya neden olan makula ödemi her olguda gözlenmeyebilir. İskemik SRVT'de ise venlerde ciddi genişleme, daha yaygın dört kadranda kanama, makula ödemi, daha belirgin ve sıkça değişen sayılarda atılmış pamuk tarzında eksüda izlenir (55). Bu şikayetlerin haftalar sonra görme kaybına ilerlemesinin, kısmi tıkanıklığı olan venin zamanla tam tıkanması sonucu olduğu düşünülmektedir (55).

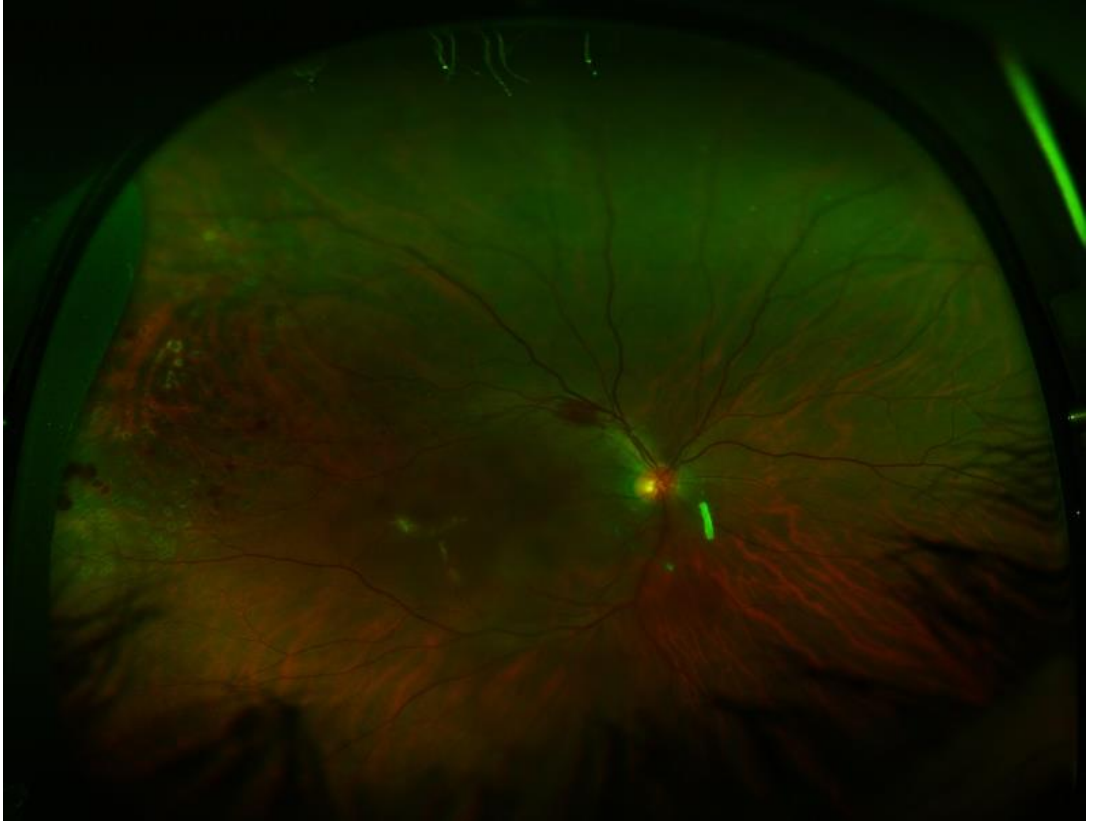
2.6.1. Oftalmoskopi

Arteriovenöz çaprazlaşma bölgesinin üzerinde venöz dilatasyon ve kıvrım artışı, retinada venin dağılımına sınırlı alev şekilli ve nokta-benek

hemorajiler, retinal eksüdalar ve etkilenen retina bölümünde makula ödemi RVDT için karakteristiktir (56). Dağılım nedeniyle, üst köşesi tıkanma noktasında olmak üzere, hemorajiler genellikle üçgen şeklindedir. Alev şekilli hemorajiler sıklıkla görülür. Kısmi tıkanıklıklarda nispeten daha az hemoraji görülür. Tam tıkanıklıklarda yaygın intraretinal hemorajiler, yumuşak eksüdalar ve yaygın kapiller perfüzyon bozukluğu görülür (Şekil 2.2). Bazen minimal hemoraji ve ödem ile birlikte kısmi RVDT, hemoraji ve ödemde artma, görme keskinliğinde düşme ile tam tıkanıklığa ilerleyebilir. Eğer makula etkilenmezse retina ven tıkanıklığı asemptomatik olabilir ve rutin fundus muayenesinde tesadüfen bulunur. Makuler ven dal tıkanıklığında ise belirgin oftalmoskopik bulgular görülür ve görme keskinliği düşer (57). Etkilenen alanın drenajına yardım etmek için kollateral damarlar gelişir. İntraretinal hemorajinin dağılımını ven tıkanıklığının yeri belirler. Ven tıkanıklığı optik sinir başında ise iki kadrant etkilenir. Optik disk periferinde tıkanıklık olmuşsa bir kadranda intraretinal hemoraji görülür (58).



Şekil 2.2. Santral retina ven tıkanıklığı fundus görüntüsü



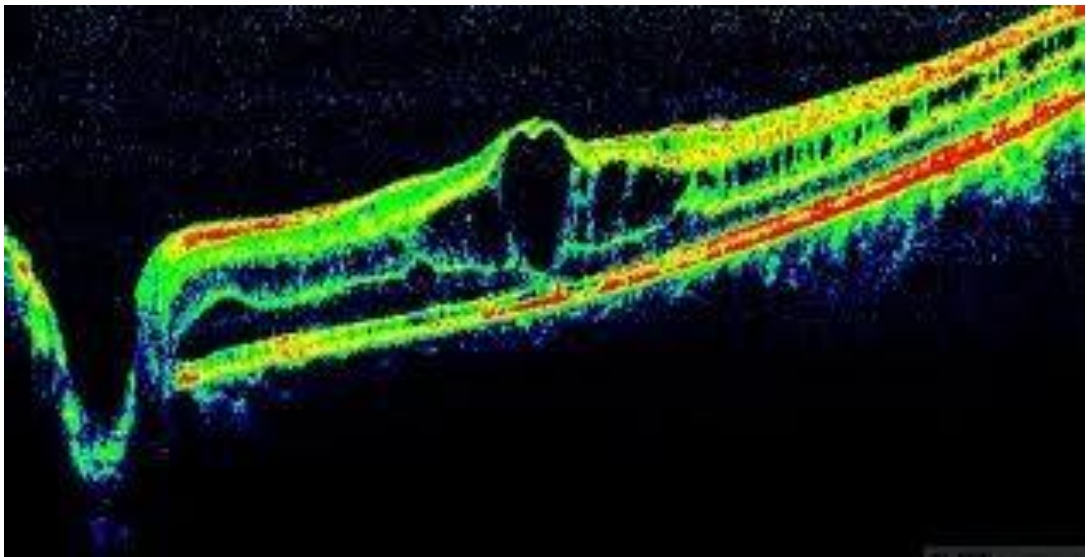
Şekil 2.3. Retina ven dal tıkanıklığı fundus görüntüsü

2.6.2. Optik Koherens Tomografi

OKT dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü bir methoddur. OKT makula kalınlığının değerlendirilmesinde niceliksel ve objektif bir yöntemdir ve görme keskinliği ile yüksek oranda ilişkilidir. Non-invaziv ve non-kontakt bir teknik olan OKT ile niceliksel ölçümler yapılabilir (59). Laser diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan infrarede yakın dalga boyunda ışık (~830nm) kullanılır. Aslında B mod ultrasonografi analogudur (60). Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür. Görüntüler sahte bir renk skalası kullanılarak gösterilir; parlak renkler (kırmızı- beyaz) yüksek optik yansıtıcılığı, sarı yeşil orta yansıtıcılığı, koyu renkler (mavi-siyah) göreceli olarak yansıtıcılığı minimal olan ya da yansıtıcılığı olmayan alanları gösterir. Sağlıklı bir gözde alınan OKT kesitlerinde vitreus-retina aralığı yansıtıcılığı olmayan vitreus ile retinanın yansıtıcı yüzeyi arasındaki zıtlık ile belirlenir (61). Sinir lifi tabakası

tüm nöral retina tabakaları arasında en yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Fovea bölgesi, tomogramda retinal incelme olarak görülür ve fotoreseptörlerin arasındaki retina katlarının yana doğru kaydığı saptanır. Yüksek yansıtıcılı kırmızı tabaka tomogramda retinanın arka sınırını belirtmektedir. Burası RPE ve koryokapillaris uymaktadır. Bu arka tabaka lamina kribrozada sirkülasyonun sonlanması ile uygun olarak optik disk kenarında sonlanır. RPE ve koryokapillaristen geçtikten sonra işaret zayıfladığı için çok zayıf bir saçılma, derin koroid ve skleradan geri döner. Düşük yansıtıcılığı belirten siyah tabaka koryokapillaris tabakasının hemen önünde görülmektedir ve burası retinal fotoreseptörlerin dış segmentlerine uyar. Bu tabakanın önündeki retinanın orta tabakaları orta derecede geri saçıcılık gösterir. Retinanın iç kenarı parlak geri saçılım gösteren diğer bir bölgedir ki bu kırmızı tabakalı bölge yerleşim ve anatomik varyasyon olarak retina sinir lifi tabakasına uyar. Retinanın kan damarları tomogramda RPE ve koryokapillaristen kaynaklanan yansımaların gölgelenmesi ve damarların artmış geri saçılımları ile belirlenir.

Makula ödeminde; düşük yansıtıcılığa sahip intraretinal sıvı ve foveal bölgede kubbe şeklinde elevasyon yapan yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid boşluklar görülebilir (61,62). OKT'de RVT'nin akut fazında kistik değişikliklerin olduğu makula ödemi görülür (Şekil 2.4).

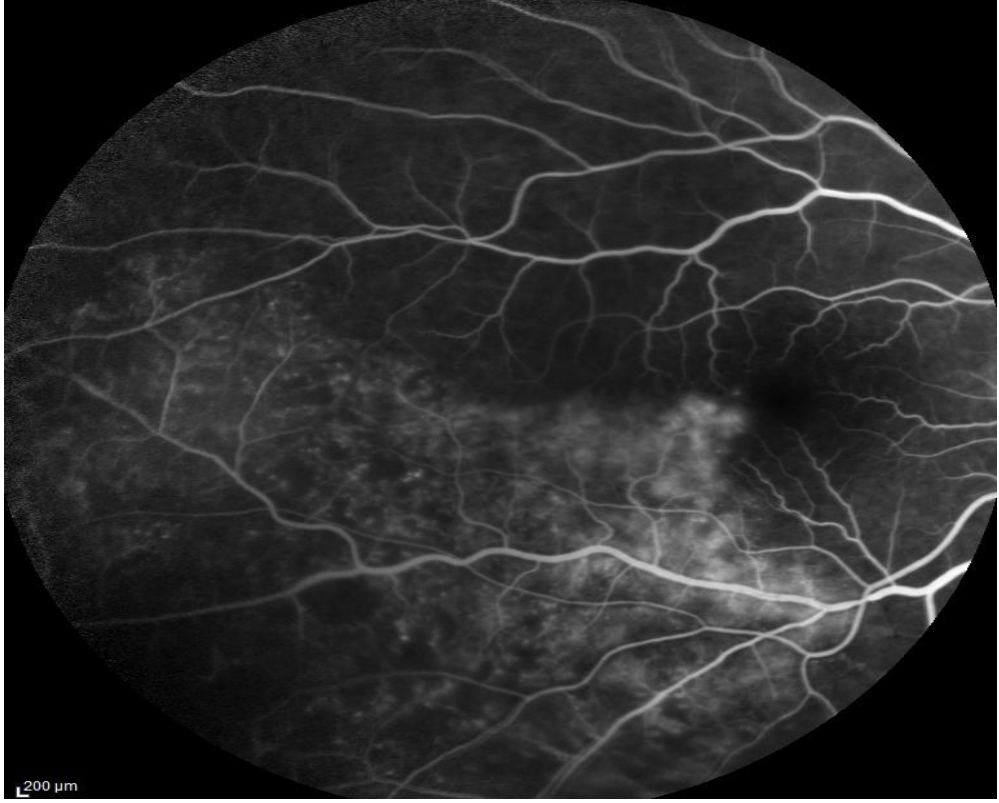


Şekil 2.4. Retina ven tıkanıklığına bağlı OKT görüntüsü

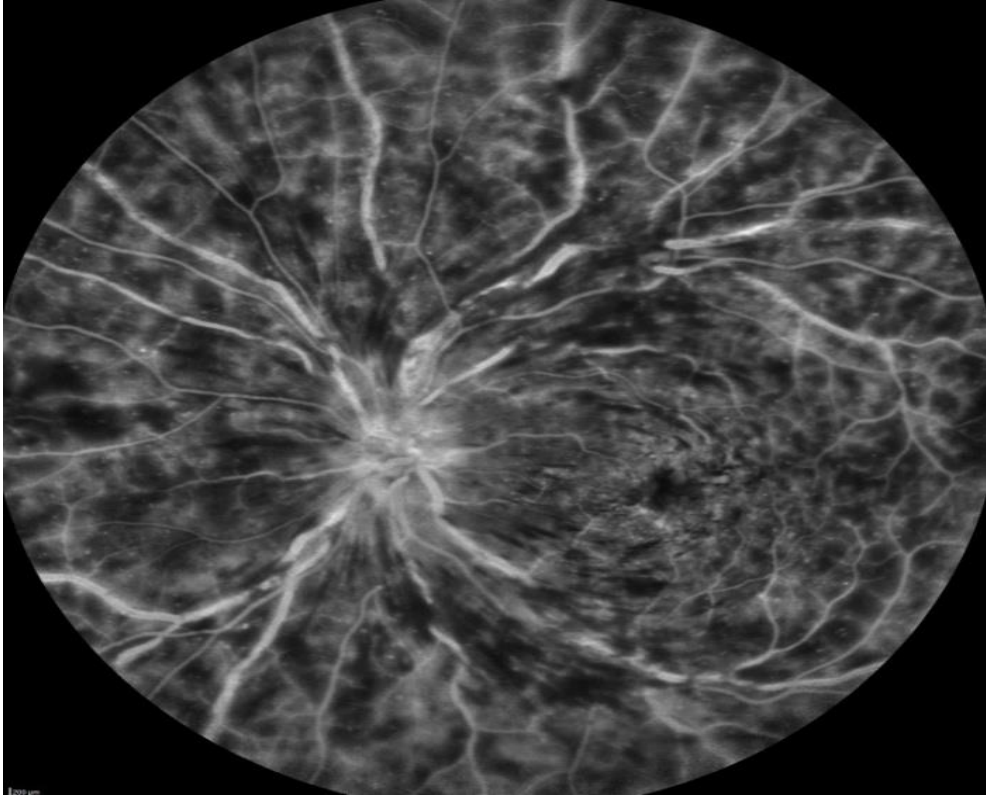
Fovea santralinden geçen vertikal OKT kesitinde ödemli ve normal retina arasında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi ven dal tıkanıklığı için patognomoniktir (62,63). OKT başlangıç makula ödeminin miktarının bilinmesi, tedavide girişimin gerekliliğinin tespiti ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Ven dal tıkanıklığının kronik fazında intraretinal hemorajiler absorbe olduktan sonra etkilenen retina bölgesinde segmental dağılım gösteren mikrovasküler anomaliler ve kollateraller gözlenir. Retinal ven, tıkanıklığın proksimalinde sklerotik ve fibrotik hale gelebilir. Kollateral damarlar genellikle horizontal rafeyi çaprazlar. Etkilenen alanı besleyen retina arteri daralabilir ve kılıflanabilir. Olguların yaklaşık %20'sinde kapiller perfüzyon yokluğu ile ilişkili arteryel, venöz veya kapiller makroanevrizmalar gelişebilir (64).

2.6.3. Fundus Flöresein Anjiografi

Tanı ve tedaviyi yönlendirmek için akut fazda çekilen flöresein anjiografide hemoraji alanında dolum defekti, etkilenen damarda venöz dolumda gecikme izlenir. Hemoraji ve kapiller perfüzyon yokluğu nedeniyle hipoflöresans yaygın bulgulardır, genişlemiş ve kıvrımları artmış kapiller damarlar görülür (56). Arteriovenöz çaprazlaşma yerinin proksimalinde ven duvarının boyanması ve flöresein sızıntısı görülebilir (şekil 2.5).



Şekil 2.5. Retina ven dal tıkanıklığı FFA görüntüsü



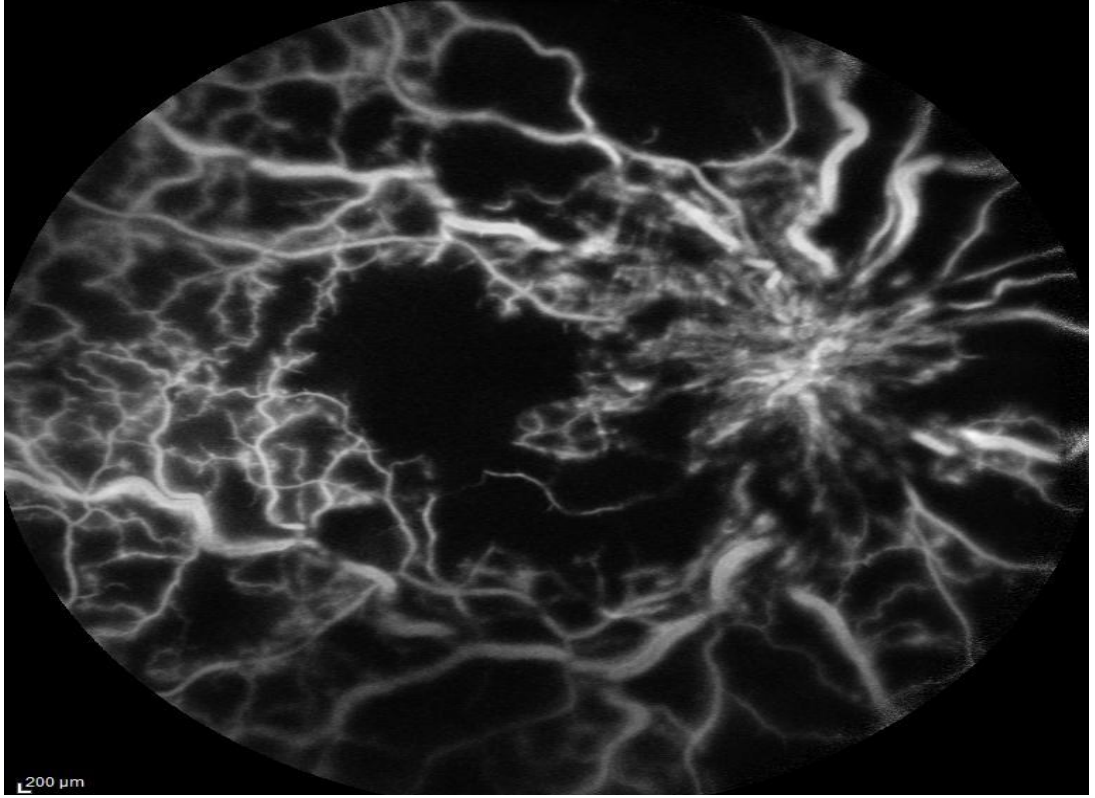
Şekil 2.6. Santral retina ven tıkanıklığı FFA görüntüsü

Kollateral damarlar horizontal rafeyi çaprazlayabilir. Özellikle ven duvarları olmak üzere retina damarları flöresein ile boyanabilir. Tıkanıklık makulayı etkilemişse kapiller perfüzyon yokluğu ve makula ödemi görülür. Anjiyografik olarak görülmeyen fakat klinik olarak fark edilen makula ödemi iskemiye gösterebilir.

Geç fazlarda petaloid kistoid makula ödemi gözlenir. Hemorajiler çekilmeye başladıktan sonra kollateral kapillerler görülebilir. Kollateral damarlar neovasküler damarların aksine flöresein sızdırmaz. İskemik-noniskemik ayırımında FA çok yararlıdır. Özellikle geniş açılı anjiyografilerle periferik iskemi değerlendirilebilmektedir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. İskemik retina ven dal tıkanıklığı FFA görüntüsü



Şekil 2.8. İskemik santral retina ven tıkanıklığı FFA görüntüsü

2.7. RETİNA VEN TIKANIKLIKLARINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Günümüzde RVT'de tedavi seçenekleri, tıkanıklığın olduğu bölgedeki sekonder değişiklikler üzerinde odaklanmıştır. Makula ödemi, epiretinal membranlar, traksiyonel retina dekolmanları ve neovaskülarizasyonlara sekonder gelişen vitreus hemorajileri ve göz içi basınç artışları tedavideki temel nedenleri oluşturmaktadır.

RVT'da tedavi seçenekleri genel olarak 2 başlık halinde incelenebilir:

- 1. İskemi ve komplikasyonlarının tedavisi*
- 2. Makula ödeminin tedavisi*

2.7.1. İskemi ve Komplikasyonlarının Tedavisi

2.7.1.1. Antikoagülasyon

SRVT’de sistemik antikoagülan tedavide heparin vb. antikoagülanların yararı gösterilmemiştir. Hayreh’in gözlemlerine göre sistemik antikoagülan tedavi verilen olgularda retinal hemorajiler artabilir bu da nöral doku hasarını artırır. Bu nedenle kontraendike olduğu söylenebilir (65).

RVDT’de sistemik antikoagülan kullanımı ile sistemik yan etkilerin görüldüğü ve akut dönemde intraretinal kanamanın artabileceği düşünüldüğü için bu tedavi önerilmemektedir. Yapılan bir çalışmada flavonoid olan troxerutin kapiller geçirgenliği ve makula ödemi azalttığı, görmeyi ve retinal dolaşımı artırdığı gösterilmiştir (66). Diğer bir çalışmada ven dal tıkanıklığında artmış olan trombosit kümelerinin antitrombosit etkisi olan tiklopidin ve beraprost kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir (67). Ancak bu çalışmalarda sistemik antikoagülasyonun ven dal tıkanıklığı tedavisinde etkinliği henüz bilinmemektedir (67).

2.7.1.2. Sistemik ve İntravitreal Doku Plazminojen Aktivatörü (TPA)

Elman MJ ve ark.’nın çalışmalarında 100 mg TPA intravenöz olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada 6 ayda %42 olguda Snellen’de en az üç sıra artış bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre yararlı gibi gözükse de yan etki olarak sistemik kanama ve ölüm bildirilmiştir. Bu nedenle sistemik TPA yerine intravitreal uygulama daha güvenlidir (68).

Trombolitik etki trombüsün yaşına bağlıdır bu nedenle intravitreal TPA erken uygulanırsa yararlı olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ilk 3 günde 50 µg TPA ile olumlu sonuç alınmıştır. Non-perfüze olgularda ise kalıcı retinal hasar nedeni ile iyileşme olmayabilir (69).

2.7.1.3. Hemodilüsyon

Bu amaçla tam kan alınır ve dekstran verilir, böylelikle hematokrit basamaklı olarak %30-35'e düşürülür. Bu konuda uzun süredir çeşitli uygulamalar yapılmış ancak net sonuçlar bildirilmemiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise ilk iki haftada hemodilüsyon uygulanan olgularda olumlu sonuç alındığı bildirilmektedir (70). Ancak hemodilüsyonun yararı şüphelidir. Hemodilüsyon sonrası viskozite iki haftada eski değerine ulaşır ancak SRVT kronik bir olaydır ve hematokritin kısa süreli düzeltilmesi bu risk faktörünü kalıcı olarak yok etmez.

Ven dal tıkanıklığında da hematokrit değerlerinin ve kan viskozitesinin artmış olduğu görüldükten sonra tedavide hemodilüsyonun etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Chen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada randomize hasta grubuna 6 haftada bir plazma verilmiş ve 1 yıllık takip sonunda kontrol grubuna göre daha iyi görme keskinliği seviyeleri elde edilmiştir (71).

2.7.2. Retina Ven Tıkanıklıklarında Makula Ödeminin Tedavisi

2.7.2.1. Laser Fotokoagülasyon

1995 yılında yapılan santral ven tıkanıklığı çalışma grubunun aradığı soru grid laserin makula ödemi nedeni ile oluşan görme kaybını düzeltip düzeltemeyeceğidir. Bu çalışmadan ortaya çıkan sonuç, makula ödemi grid laser sonrası anjiyografik olarak azalma gösterse de görme artışı yönünden önemli fark olmadığıdır. Bu nedenle grid laser bu çalışmanın sonuçlarına göre önerilmez (2).

Profilaktik olarak fotokoagülasyon yapılanlarda iris ve açığı neovaskülerizasyonu gelişmesi yönünden fark olmadığı görülmüştür. İris ve açığı neovaskülerizasyonu gelişen gözlerde fotokoagülasyonun hızlı gerilemeye yol açtığı belirlenmiştir. Profilaktik fotokoagülasyon yapılanlarda

ise gerileme daha geç olmuştur. Bu nedenle profilaktik fotokoagülasyon çok merkezli santral ven tıkanıklığı çalışma grubu sonuçlarına göre önerilmemektedir (2).

Panretinal fotokoagülasyon neovasküler glokomu önlemek için tek yoldur ancak periferik görme alanını tahrip ettiğini de unutmamak gerekir. Neovaskülerizasyonda ise panretinal fotokoagülasyon altın standart olarak bulunmuştur (72). Santral görmenin SRVT olgularında makula ödemi nedeni ile bozulduğu düşünülürse periferik görmenin mümkün olduğunca korunması gerekliliği ortaya çıkar. Bu nedenle izlenmesi gereken yol neovaskülerizasyonun yakın izlenmesi ve ilk bulguda fotokoagülasyona başlanmasıdır. Uygun izleme aralıkları ilk iki ay için haftada bir daha sonra ki 6-8 ay ise ayda birdir. Her izlemede; görme keskinliği, göz içi basıncı, pupilla genişletilmeden önce biyomikroskopi ve gonyoskopi, pupilla genişletilerek göz dibi incelemesi yapılmalıdır. Bazı olgularda iris neovaskülerizasyonu olmadan açılabilir neovaskülerizasyonun başlayabileceği akılda tutulmalıdır (49).

1984 yılında yapılan ven dal tıkanıklığı çalışması ise makula ödemi tedavisinde grid-pattern argon laser fotokoagülasyonun etkinliğinin araştırıldığı en kapsamlı çalışmadır ve profilaktik laser fotokoagülasyonun neovaskülerizasyon gelişimini azalttığını göstermiştir (73). Geniş non-perfüze alanlara laser fotokoagülasyon uygulandığında neovaskülerizasyon gelişme riski %40'tan %20'ye düşmektedir. Ancak tüm non-perfüze retina ven dal tıkanıklıklarına profilaktik periferik laser fotokoagülasyon yapıldığında neovaskülerizasyon geliştirmeyecek çoğu gözün (%60) gereksiz laser tedavisi almış olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle neovaskülerizasyon geliştikten sonra laser tedavisi önerilmektedir. Çekilen flöresein anjiyografi ile kapiller non-perfüzyon alanlar tespit edilir. Eğer 5 disk çapından daha fazla non-perfüze alan varsa hasta neovaskülerizasyon gelişiminin takibi için 4 ay aralıklarla muayene edilir. Eğer neovaskülerizasyon gelişirse laser fotokoagülasyon ile 200-500 mikronluk, orta düzeyde yanık oluşturularak birer spot boşlukla tüm tutulan segment kapatılır. Neovaskülerizasyon gelişen gözlerle saçılmış paternde laser fotokoagülasyon uygulandığında vitreus

hemorajisi gelişme riski %60'tan %30'a düşmektedir. Eğer neovaskülarizasyon ilerlemeye devam eder veya vitreus hemorajisi gelişirse boşlukları doldurucu laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanabilir. Gerilemeyen vitreus hemorajisi, epiretinal membran ve makulaya uzanan traksiyonel retina dekolmanı için vitreus cerrahisi gerekir (73).

Ven dal tıkanıklığı sonrası akut dönemde (ilk 3-6 ay) genellikle makula ve fovea önünde yaygın intraretinal hemoraji bulunur. Bu nedenle akut dönemde görmenin artıp artmayacağı konusunda bir yorum yapılamamakta ve hasta hemoraji çekilene kadar 2-3 ayda bir izlenmektedir. Hemoraji çekildikten sonra görmenin azalması makula ödemi ya da iskemiye bağlı olabilir. Hemorajinin çekilmesi genellikle 3-6 ay kadar sürmektedir ve bu sürenin sonunda çekilen flöresein anjiyografide makula ödemi ve makuler perfüzyon değerlendirilmektedir. Makula perfüzyonu iyi olan ve kistoid makula ödemi bulunan ven dal tıkanıklığı olgularının 1/3'ünde görme keskinliğinde spontan düzelme görülür. Ancak makula ödemiye bağlı düşük görme 1 yıldan fazla sürmüş ise spontan düzelme pek olası değildir (73). Çalışmada flöresein anjiyografide perfüze makula ödemi ve foveal merkezden intraretinal hemorajileri çekilmiş olan ve görme keskinliği 20/40'ın altında, yeni ven dal tıkanıklığı geçiren gözler 3-18 ay incelenmiştir. Grid laser fotokoagülasyon kapiller sızıntı olan ödem bölgesine 100 mikronluk ve her biri 0.1 saniye süreli orta şiddette yanıklar oluşturacak şekilde uygulanmıştır. Görme keskinliği ve makula ödemi kendiliğinden düzelebileceğinden ven dal tıkanıklığı geçirdikten sonraki ilk 3 ay hastalar laserle tedavi edilmemiştir. Üç yıllık takip süresi sonunda laser tedavisi uygulanan hastaların %65'inde, tedavisiz izlenen hastaların ise %37'sinde görme keskinliğinde iki sıra veya daha fazla artış gözlenmiştir. İki sıradan fazla görme kaybı görülen gözlerin sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Üç yıl sonunda kontrol grubunda görme keskinliğindeki ortalama bir sıra daha fazla düzelme, sonucun ilk görme düzeyine bağlı olduğunu düşündürmüştür (73). Makuler ven dal tıkanıklığında laser tedavisinin görme keskinliğinin düzelmesinde etkili olmamasının, iskemik hasar nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (57).

Laser tedavisinin makula ödemi azaltma mekanizması araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada laser fotokoagülasyon sonrası koroidden retinaya artan oksijen akımı retinal arteriollerde vazokonstriksiyona neden olmuştur ve buna bağlı azalmış hidrostatik basınç sonucunda sızıntının azaldığı öne sürülmüştür (74). Diğer bir çalışmada laser tedavisi sonrası VEGF seviyesinin azaldığı bulunmuştur (75). Başka bir çalışmada laser tedavisinin VEGF etkisiyle oluşan endotel hücre migrasyonunu azaltan, fotoreseptör hücreler ve Müller hücreleri üzerinde nöroprotektif etkisi olan PEDF düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (76).

2.7.2.2. Cerrahi Tedavi

2.7.2.2.1. Arteriovenöz Şitotomi İle Birlikte Vitrektomi

Ven dal tıkanıklığının arteriovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşması etyolojisine dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart 3 portlu pars plana vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulması sonrası adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması uygulanmaktadır. Bu teknik ile görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, makula ödeminde azalma ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (77).

2.7.2.2.2. Radyal Optik Nörotomi (RON)

Elastik olmayan skleral çıkışta optik siniri sıkıştıran kompartman sendromunu düzeltmek amacı ile lamina kribrozaya kesi yapılması Opremcak EM ve ark. tarafından SRVT tedavisinde uygulamaya konulmuştur (78). Bu teknikte pars plana vitrektomiyi arka hyaloidin ayrılması izler. Uygulama intravitreal triamsinolon ile sonlandırılabilir. Opremcak ve ark. anatomik ve görsel olarak oldukça olumlu sonuçlar bildirmişlerdir. Ancak benzer birçok çalışmada sonuçlar çelişkilidir ve bu yöntem ile ilgili oldukça ciddi eleştiriler vardır.

2.7.2.2.3. Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Laser ile koroid ve retinal dolaşımın arasında bağlantı sağlanması ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (79). Bu işlem başarılı bulunmamış ve vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, neovaskülarizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonların görülebileceği bildirilmiştir (79).

2.7.2.2.4. Vitreomaküler Ayırıştırma ile Birlikte Vitrektomi

Ven dal tıkanıklığında makula ödemi görülme sıklığının posterior hyaloid dekolmanı ile azaldığı gözlenmiştir (80). Saika ve ark. posterior hyaloid ayırıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava enjeksiyonu uygulaması yapılan ven dal tıkanıklığı olan 19 olgunun %53'ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve makula ödeminin azaldığını bildirmişlerdir (81). Posterior vitreus dekolmanının makula ödeminin azaltmasındaki olası mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin alınması, retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması ve kollateral damarların olgunlaşması olarak açıklanmıştır (82).

2.7.2.3. Farmakolojik Tedavi

2.7.2.3.1. Kortikosteroidler

Intravitreal Triamsinolon

Makula ödeminin güncel tedavisinde intravitreal triamsinolon yer almaktadır. Triamsinolon asetonid anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir (83). Intravitreal triamsinolon sonrası makula ödeminde azalma görme artışı ile beraberdir.

Diyabet ve SRVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon tedavisinin uygulandığı çalışmalar ven dal tıkanıklığında da aynı tedavinin uygulanmasına öncülük etmiştir. Özellikle non-iskemik olan olgularda belirgin görme artışı elde edilebilir. İskemik olgularda ise düzelme belirgin değildir ancak retinal kalınlaşmada azalma olur. Bunun yanı sıra intravitreal triamsinolon iris ve açđ neovaskülarizasyonunda azalmaya da yol açabilir (84). Park ve ark. SRVT'ye bağlı kistoid makula ödemi tedavisinde göz içđ triamsinolon asetonid ile tüm olgularda görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma bildirmişlerdir (85). Bu konudaki en kapsamlı çalışmada Hayashi ve ark. şikayetleri başladıktan sonra 12 ay içinde başvuran iskemik makula ödemi olan 60 hastaya rastgele tek doz 4 mg intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu veya tekrarlayan dozlarda 40 mg retrobulber triamsinolon asetonid enjeksiyonu uygulamışlardır. Ortalama 3 aylık takip süresi sonunda intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılan gözlerde görme keskinliği 20/50'den 20/30 düzeyine yükselirken, retrobulber triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılan gözlerde ortalama görme keskinliğinde değişiklik gözlenmemiştir. İntravitreal enjeksiyon yapılan grupta fovea kalınlığında daha fazla azalma görülmüştür. Çalışmada ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemini azaltmada tek doz intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonun tekrarlayan dozlarda retrobulber enjeksiyondan daha etkili olduğu gösterilmiştir (86). İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göz içđ basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı, katarakt ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar görülmüştür (87).

Uzun Salınlımlı İntravitreal Steroid Uygulamasđ

Steroid enjeksiyonlarından ümit verici sonuçların alınması üzerine uzun salınlımlı intravitreal steroid veren cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlar uzun etkili olması ve sabit ilaç seviyesini sağlaması ile intravitreal steroid enjeksiyonlara göre daha avantajlıdır. Uzun salınlımlı intravitreal flusinolon

implant ilk olarak üveit tedavisi için geliştirilmiştir (88). Bu implant cerrahi işlem ile yerleştirilmekte ve etkisi yaklaşık 3 yıl sürmektedir.

Deksametazon intravitreal implant 23-gauge enjektör sistemi ile göze yerleştirilmekte ve bu implant ile 3- 4 ay boyunca arka segmente deksametazon salınımı sağlanmaktadır. Zaman içinde implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine ayrılmaktadır. Katarakt cerrahisi, üveit, ven tıkanıklığı ve diyabete bağlı makula ödemi tedavisinde kullanılmaktadır.

Ven tıkanıklığı olgularında yapılan GENEVA çalışmasında, RVT'ye bağlı makula ödemi olan 1267 hasta 6 ay süreyle takip edilmiş ve 0,7 mg deksametazon implantın etkinliği plasebo enjeksiyonla karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında 3 sıra ve üzeri görme keskinliği kazanım oranı 0,7 mg deksametazon grubunda hastaların %41'inde, plasebo grubunun ise %23'ünde görülmüştür. 3 ay sonunda ortalama santral makula kalınlıklarındaki azalma 0,7 mg deksametazon grubunda 208 µm, plasebo grubunda 85 µm olarak bulunmuştur. 6 ayın sonunda ise santral makula kalınlıklarındaki azalma miktarı arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (89). 1 yılın sonunda glokom ve katarakt cerrahisi oranları 0,7 mg deksametazon grubunda %1.2 olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre, retina ven tıkanıklıklarında intravitreal deksametazon implantın güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği, erken tedavinin daha iyi görsel ve anatomik sonuçlarla birlikte olabileceği gösterilmiştir (89).

2.7.2.4. Anti-VEGF Tedavi

2.7.2.4.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Tümör hücrelerine ve neovasküler dokuya besinleri ve oksijeni taşıyacak damarların gelişimi tümör büyümesi için şarttır. Mevcut kan damarlarından yeni damarların gelişmesi anlamına gelen anjiogenez süreci çeşitli hastalıklarda hayati bir öneme sahiptir, bu da anjiogenezi düzenleyen

faktörlerin yoğun bir şekilde araştırılması ve anjiogenezi etkileyen çeşitli moleküllerin tanımlanmasına yol açmıştır.

Anjiogenez, nitrik oksitle ilgili bir süreç olan vazodilatasyonla başlar. Vasküler geçirgenlik VEGF'e yanıt olarak artar ve plazma proteinleri damar dışına çıkar. Yapısal değişim gösteren hücre dışı matriks ise damar dışına göç eden endotel hücreleri için bir yapı iskelesi görevi görür. Endotel hücrelerinin göçü için endotel hücreleri arasındaki temasların gevşemesi ve periendotelyal hücre desteğinden kurtulmaları gerekir. Endotel hücre göçünde VEGF, plasental büyüme faktörü (PLGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve bunların reseptörleri olan VEGFR2, VEGFR3 ve nörofilin-1 özel öneme sahiptir (90).

VEGF ilk olarak 1983'de vasküler geçirgenliği arttıran tümör kaynaklı bir faktör olarak izole edilmiştir. VEGF geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmaktadır. Gen 14 kb'lık kodlama bölgesini kapsamış olup 6. kromozom (6p21.3) üzerinde bulunur. VEGF molekülü 45 kDa'lık, homodimerik, heparin-bağımlı bir glikoproteindir (90). VEGF'nin çeşitli altgrupları tanımlanmıştır. VEGF A, B, C, D, E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF 121, VEGF 145, VEGF 165, VEGF 183, VEGF 189, VEGF 206 ve gibi izoformları bulunmaktadır. Esas patolojik form VEGF 165'dir.

VEGF başlangıçta damar geçirgenliğini arttıran bir faktör olarak tanımlanmıştır. Endotel hücrelerinin çok sayıdaki biyolojik fonksiyonunu, sitokin sentez 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), VEGF- R2 (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 (91). VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon, ve diferansiyasyonunu sağlar

(92). NO ise angiogenezin VEGF bağımlı bir mediatörüdür. VEGF'in NO sentez enzimi üzerindeki uyarıcı etkisi sonucu oluşan NO endotel hücre migrasyonunda rol alır. Düşük glukoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 de VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır. Ayrıca, VEGF temel anjiogenik faktör olma özelliği yanında; VEGF'e maruz kalan damarlarda, endotel hücreleri arasında fenestrasyon, veziküler organeller ve transselüler gap oluşumuna olanak sağlayarak vasküler geçirgenliği artırır (93).

Deneysel çalışmalarda hipoksiye bağlı retinal iskeminin VEGF sentezini arttırdığı bulunmuştur (94). İlk olarak 1994 yılında proliferatif diyabetik retinopatili insan gözlerinde aköz ve vitreus VEGF seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (94,95). VEGF kan-retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini artırarak retina ödeme, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyon oluşumuna yol açmaktadır (96). Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEGF sentezler. Hipoksi varlığında VEGF'in m-RNA sentezi 30 katına çıkar. Hipoksiye bağlı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEGF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neovaskülarizasyona neden olur.

Bu bilgilere dayanılarak YBMD, SRVT, RVDT, PDR, diyabetik makula ödemi, psödotakik kistoid makula ödemi gibi kan-retina bariyerinin yıkıldığı, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göz içi neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıklar için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi olmuştur (97). VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenabilmektedir (97). Bu mekanizmaların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikolar, VEGF reseptör blokerleridir.

2.7.2.4.2. Anti-VEGF Ajanlar

Pegaptanib Sodyum

Klinik uygulamaya ilk olarak giren anti-VEGF ajandır. 28 baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20 kDa polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan ve VEGF 165'e bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir (98). Pegaptanib vitreus içine enjekte edilmeli ve enjeksiyonlar 6 haftada bir tekrarlanmalıdır. Pegaptanibin en düşük etkili dozunun 0,3 mg olduğu ve bu ilacın görme keskinliğinde artış, santral makula kalınlığında, laser fotokoagülasyon ihtiyacında ve retinal neovaskülarizasyonda belirgin azalma sağladığı çalışmalar ile saptanmıştır (99).

Pegaptanib ile ilgili yapılmış randomize, çok merkezli bir çalışmaya 33 SRVT olgusu dahil edilmiştir. Pegaptanib enjeksiyonu plasebo ile karşılaştırıldığında, 1. haftada ortalama santral makula kalınlığı azalma oranı pegaptanib grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 15 harf ve üzeri görme keskinliğinde azalma oranı da pegaptanib grubunda daha az olarak bulunmuştur (100).

Bevacizumab

Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotelial hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanımına onay verilen ilk anti-anjiogenik ajandır (101). Bevacizumabın molekül ağırlığı 150 kDa olduğundan iç limitan membrandan retinaya, retina altı boşluğa ve retina pigment epiteline geçmesinde sorun olacağı düşünülse de, YBMD olan olgularda koroid neovaskülarizasyonunu geriletmek amacıyla ruhsatsız intravitreal olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bundan sonra da intravitreal kullanımı artmıştır (102). Rosenfeld ve ark.'nın

santral retina ven tıkanıklığı olgularında vitreus içi bevacizumab enjeksiyonunun etkili olduğunu bildirmelerinden sonra bu konuda birçok çalışma yapılmıştır (103).

İntravitreal bevacizumabın retinal toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada tavşan gözlerine 2.5mg/0.1 mL bevacizumab uygulanmıştır. Yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda bevacizumabın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir (104).

Santral retina ven tıkanıklıklarında iskeminin VEGF salgısını arttırdığı düşünülmektedir. Buna yönelik yapılan çalışmalarda retina ven dal tıkanıklığı ve santral retina ven tıkanıklığı olgularında intravitreal bevacizumab ile tedavi edilen gözlerde anatomik ve fonksiyonel iyileşme, makula ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gösterilmiştir (103, 105).

Amerikan çalışma grubu tarafından yapılan çalışmaya 86 SRVT ve 63 RVDT olgusu dahil edilmiştir. 1,25 mg ve 2,5 mg bevacizumabın etkinlikleri karşılaştırılmış ve enjeksiyon sonrası 3, 6, 12 ve 24. aylardaki ortalama görme keskinlikleri (logMAR) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (106, 107).

Literatürde bevacizumab ile ilişkili sistemik yan etkiler; gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, diyare, halsizlik, lökosit sayısında azalma şeklinde sıralanmaktadır (101). Bevacizumabın bu yan etkileri intravenöz kullanımda görülmelerine rağmen, intravitreal kullanımda dolaşımda yan etki oluşturacak düzeyde bevacizumab bulunmamaktadır. Üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, maküler iskeminin artması sözü edilen oküler yan etkilerden birkaçıdır. Retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitreus içi hemoraji gibi oküler problemler ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işlemi ile ilgili bulunmuştur.

Ranibizumab

VEGF'e spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant humanize monoklonal antikordur. VEGF A 1989 yılında Ferrara ve ark. tarafından izole edilmiştir. VEGF A'nın 4 majör izoformu bulunmaktadır (108). VEGF-A'ya bağlanan molekül parçasının gen yapısı prekürsörden ayrılarak Fab oluşturacak şekilde bir vektör içine yerleştirilir. Vektör olarak E.Coli kullanılmaktadır. Böylece mürin antikorunun Fc kısmı çıkarılmış olur ve molekülün insanlara karşı immünolojik potansiyeli azalır. Ayrıca bu süreçte ajanın retinaya geçebilmesini kolaylaştıracak şekilde molekülün boyutları da küçültülmüş olur. Yine molekülün hazırlanması sırasında VEGF-A'ya bağlanma özelliğinin artırılması için afinite maturasyonu yöntemi uygulanır. Bu sayede ranibizumabın ana antikora göre VEGF-A'ya olan afinitesi 5-20 kat artırılır. Çalışmalar bu yöntem sayesinde ranibizumab molekülünün etkinliğinin 30-100 kata kadar arttığını göstermiştir (109). Ranibizumab yaşa bağlı makula dejenerasyonunda kullanım için 2006 yılında, retina ven tıkanıklıklarında kullanım için ise 2010 yılında FDA tarafından onay almıştır.

Ranibizumab oküler kullanıma özel olarak geliştirilmiş bir moleküldür. Retina içine penetrasyonu arttırmak amacıyla bütün antikor olarak değil, antikor parçası olarak üretilmiştir. Ayrıca molekülün antikor parçası olması sistemik eliminasyonunu da hızlandırır. Ranibizumabın tam boy antikordan 100 kat daha hızlı elimine edildiği de bilinmektedir (109). Ranibizumabın tam boy antikorun Fc kısmının çıkarılması ile elde edilmesi de moleküle önemli avantajlar sağlamaktadır. Bunların başında kompleman aracılıklı veya hücreye bağlı sitotoksositeye neden olma potansiyelinin ortadan kaldırılmış olması gelir. Ayrıca molekülün yarılanma ömrü düşmüş olur bu da sistemik yan etki profili açısından önemlidir.

Ranibizumabın VEGF-A165, VEGF-A121 veya indirgenme ürünü VEGF-A110 ile uyarılan insan umblikal veninin endotel hücre

proliferasyonunu baskıladığı bilinmektedir. Ranibizumab ayrıca VEGF-A ile uyarılan damar geçirgenliğini de inhibe etmektedir.

Ranibizumab ile ilgili bilinen en büyük çalışma BRAVO-CRUISE'da ranibizumabın 0,3 ve 0,5 mg dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. BRAVO'da EİDGK'de 15 harften fazla kazanım plaseboda 12 ayda, 0,3 mg ranibizumab'da 4.8 ayda ve 0,5 mg ranibizumab'da 4 ayda görülmüştür. Ranibizumab gruplarındaki harf kazanımları plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CRUISE'da ise EİDGK'de 15 harften fazla kazanım plaseboda 12.2 ayda, 0,3 mg ranibizumab'da 5.9 ayda, 0,5 mg ranibizumab'da da 5.2 ayda görülmüştür. Ranibizumab gruplarındaki harf kazanımları plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak ranibizumabın görme kaybını düzelttiği ve santral makula kalınlığını azalttığı gösterilmiştir. Çalışmada herhangi bir ciddi yan etki gözlenmemiştir (110).

HORIZON çalışması ise, BRAVO-CRUISE çalışmasına dahil edilmiş hastaların 12 daha takip edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Ranibizumabın etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 0,5 mg ranibizumabın enjeksiyon sayısı azaldıkça, RVD'T'de görme keskinliğinin sabit olduğu, SRVT'de ise görme keskinliğinde azalma olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli ranibizumab kullanımına bağlı herhangi yeni bir yan etki gözlenmemiştir (111).

RETAIN çalışmasına da 34 RVD'T, 32 SRVT olgusu olmak üzere toplam 66 hasta dahil edilmiştir. Gereksinim halinde hastalara ranibizumab ve scatter laser fotokoagülasyon uygulanmıştır. Her ne kadar 4 yıldan sonra arasıra enjeksiyon gereksinimi olsa da ranibizumab ile tedavi edilen RVD'T'li hastalarda görsel prognoz çok iyi olduğu gösterilmiştir. SRVT'li hastaların ise %44'ünde ödem rezolüsyonu ve iyi görsel sonuçların olduğu, %56'sında da sık enjeksiyon gereksinimi ve görme potansiyelinde azalma olduğu gösterilmiştir (112).

Spaide ve ark. yaptıkları çalışmada ise 0,5 mg intravitreal ranibizumabın görme keskinliğini iyileştirdiğini ve santral makula kalınlığını azalttığını bulmuşlardır (113).

Aflibercept

VEGF-A, B ve plasental büyüme faktörünün tüm izoformlarına bağlanabilen, çözülebilir bir inhibitör humanize füzyon proteindir. Afliberceptin VEGF'e afinitesinin bevacizumab ve ranibizumab'dan daha yüksek olduğu, bundan dolayı da gözdeki etkisinin daha uzun olduğu düşünülmektedir. İntravitreal aflibercept bazı oküler neovasküler hastalıklar için FDA onayı almıştır.

Afliberceptin etkinliğini göstermek için farklı çalışmalar yapılmıştır. 177 SRVT'ye bağlı makula ödemi olan hastanın incelendiği faz 3 GALILEO ve COPERNICUS çalışmalarında 2 mg intravitreal afliberceptin özellikle erken dönemde kullanılmasının daha iyi anatomik ve görsel sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir (114,115).

VIBRANT çalışmasında da RVDT vakalarında intravitreal afliberceptin grid lasere göre daha iyi görsel sonuçlara ve santral makula kalınlığı değişimlerine neden olduğu gösterilmiştir (116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Kasım 2010- Mayıs 2015 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina ve Vitreus Kliniği'ne başvurmuş ve İndirekt Oftalmoskopi, Optik Kohorens Tomografi ve Flöresein Anjiyografi ile Retina Ven Tıkanıklığına bağlı makula ödemi tanısı konulmuş, tedavi olarak Anti-VEGF ajan (Ranibizumab) uygulanmış ve/veya daha önce RVT'ye bağlı makula ödemi nedeniyle grid laser fotokoagülasyon ve intravitreal kortikosteroid uygulanmış ancak buna rağmen makula ödemi düzelmemiş (grid laser fotokoagülasyondan en az 6 ay geçmesi koşuluyla) ve 18 aylık takipleri kliniğimizde yapılmış olgular dahil edilmiştir. Afak veya ön kamarada intraoküler lensi olan olgular, aktif neovaskülarizasyon, rubeosis iridis bulgusu olanlar, ciddi katarakt ve oküler enfeksiyonu olan olgular, geçirilmiş vitreoretinal cerrahisi olan olgular ve kontrolsüz hipertansiyon ve serebrovasküler hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onamı alınmıştır. Tüm olgular anti-VEGF enjeksiyonu öncesinde ilacın ve uygulamanın yan etkileri konusunda detaylı olarak aydınlatılmış ve uygulama için onam alınmıştır. Anti-VEGF tedavi tüm olgulara steril ameliyathane şartlarında 0.5 mg/0.05 ml dozunda ve intravitreal olarak uygulanmıştır. Enjeksiyon; %0.5 proparakain hidroklorür ve %5 povidon iodine damlatılmasını takiben alt temporal kadrandan, limbustan 3-3.5 mm geriden, 30 gauge enjektör kullanılarak yapılmıştır. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 5 gün süre ile %3 ofloksasin damla kullanmıştır. Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 3., 6., 12. ve 18. aylarda Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ölçülmüş ve logMAR şeklinde kaydedilmiştir. Tüm hastaların enjeksiyon öncesi fundus flöresein anjiyografileri (FFA) yapılmıştır. Tüm hastaların biomikroskopik muayene ve detaylı oftalmoskopik muayeneleri yapılmıştır. Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 3., 6., 12. ve 18. aylarda OKT kullanılarak elde edilen santral makula kalınlık değerleri ölçülmüştür. OKT'de santral makula kalınlığı (SMK) 250 µm ve üzerinde olanlar, başlangıç

en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) 0,1 logMar veya 20/25'den kötü olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli ve kesikli sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher's exact testiyle incelenmiştir.

İzlem zamanları arasında medyan SMK ve görme keskinliği (logMAR) değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Friedman testiyle incelenmiştir. Friedman test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan izlem zamanlarını tespit etmek amacıyla Wilcoxon İşaret testi kullanılmıştır.

İzlem zamanları arasında ERM yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı ise Cochran'ın Q testiyle incelenmiştir. Cochran Q test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan izlem zamanlarını tespit etmek amacıyla McNemar testi kullanılmıştır.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için bu çalışmada Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın demografik verileri ve gruplara göre dağılımları tablo 4.1’de görülmektedir.

Tablo 4.1. SRVT ve RVDT Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	SRVT (n=28)	RVDT (n=52)	p-değeri
Yaş (yıl)	68,1±10,5	62,7±9,0	
Cinsiyet			0,509†
<i>Erkek</i>	14 (%50,0)	30 (%57,7)	
<i>Kadın</i>	14 (%50,0)	22 (%42,3)	
Eşlik eden hastalık	19 (%67,9)	31 (%59,6)	
<i>DM</i>	10 (%35,7)	8 (%15,4)	
<i>HT</i>	14 (%50,0)	27 (%51,9)	
<i>Hiperlipidemi</i>	0 (%0,0)	1 (%1,9)	
<i>Koroner arter hastalığı</i>	2 (%7,1)	2 (%3,8)	
Lokalizasyon			
<i>Sağ</i>	10 (%35,7)	29 (%55,8)	
<i>Sol</i>	18 (%64,3)	23 (%44,2)	

† Student's t testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi, ¶ Fisher's exact test, \$ Mann Whitney U testi.

Çalışmaya katılan toplam 80 hastanın 28'i (%36.5) santral retina ven tıkanıklığı, 52'si (%64.5) ise ven dal tıkanıklığıdır. SRVT olgularının %50'si erkek, %50'si kadın, RVDT olgularının ise %57,7'si erkek, %42,3'ü kadındır. Olgulardaki ortalama yaş SRVT grubunda 68.1 ± 10.5, RVDT grubunda ise 62.7 ± 9.0 olarak bulunmuştur. Diyabet; SRVT grubunun %35,7'sine (10), RVDT grubunun %15,4 'üne (8), hipertansiyon ise SRVT'nin %50'sine (14), RVDT'nin %51,9'una (27) eşlik etmektedir. SRVT'nin %35,7'si (10) sağ gözde, %64,3'ü (18) sol gözde, RVDT'nin ise %55,8'i (29) sağ gözde, %44,2'si sol gözde gelişmiştir (Tablo 4.1)

Tablo 4.2. SRVT ve RVDT Gruplarına Göre Olguların Diğer Özellikleri

Değişkenler	SRVT (n=28)	RVDT (n=52)	p-değeri
FFA			
Non-iskemik	24 (%85,7)	34 (%65,4)	
İskemik	4 (%14,3)	18 (%34,6)	
Ort. IV enjeksiyon sayısı	4 (2-13)	3 (2-13)	
Anti-VEGF öncesi tedavi	10 (%35,7)	20 (%38,4)	0,425†
IVTA	8 (%28,8)	16 (%30,7)	
Grid Laser	2 (%7,1)	4 (%7,6)	

† Pearson'un Ki-Kare testi, ‡ Mann Whitney U testi.

*IVTA: İntravitreal triamsinolon asetonid

Tablo 4.3. SRVT ve RVDT Gruplarına Göre Olguların Diğer Özellikleri

Değişkenler	SRVT (n=28)	RVDT (n=52)	p-değeri
Takip süresi (ay)	24 (18-96)	30 (18-84)	
Tedavi için geçen süre (gün)	11 (0-90)	30 (0-90)	0,002‡
Makula ödeminin kaybolma süresi (ay)	6 (3-36)	6 (3-18)	

† Pearson'un Ki-Kare testi, ‡ Mann Whitney U testi

SRVT olgularının %85,7'si (24), RVDT olgularının %65,4'ü (34) non-iskemik, SRVT olgularının %14,3'ü (4), RVDT olgularının ise %34,6'sı (18) iskemik tip olarak bulunmuştur. SRVT grubunun %35,7'sine, RVDT grubunun ise %38,4'üne ranibizumab enjeksiyonu öncesi farklı tedaviler uygulanmıştır (Tablo 4.2).

İskemik olan tüm olgulara ranibizumab tedavisine ek olarak iskemik alanlara Argon laser siklofotokoagülasyon uygulanmıştır. Ortalama takip süresi SRVT grubunda 24 ay (18-96), RVDT grubunda ise 30 aydır (18-84). SRVT olan olgulara ilk muayeneden 11 gün sonra (0-90), RVDT olan olgulara ise 30 gün sonra (0-90) ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Takip süresi boyunca SRVT grubuna ortalama 4 (2-13), RVDT grubuna ise ortalama 3 (2-13) ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır (Tablo 4.2, 4.3).

SRVT grubundaki 22 hastada (%78.5) makula ödemi 6 ayda kaybolmuş (Olgu 1), 6 hastada (%21.5) 24 aylık takip süresinde değişmemiştir. RVDT

grubunda ise 40 hastada makula ödemi (%76) 6 ay içerisinde kaybolmuş (Olgu 2), 12 hastada (%24) devam etmiştir (Tablo 4.3).

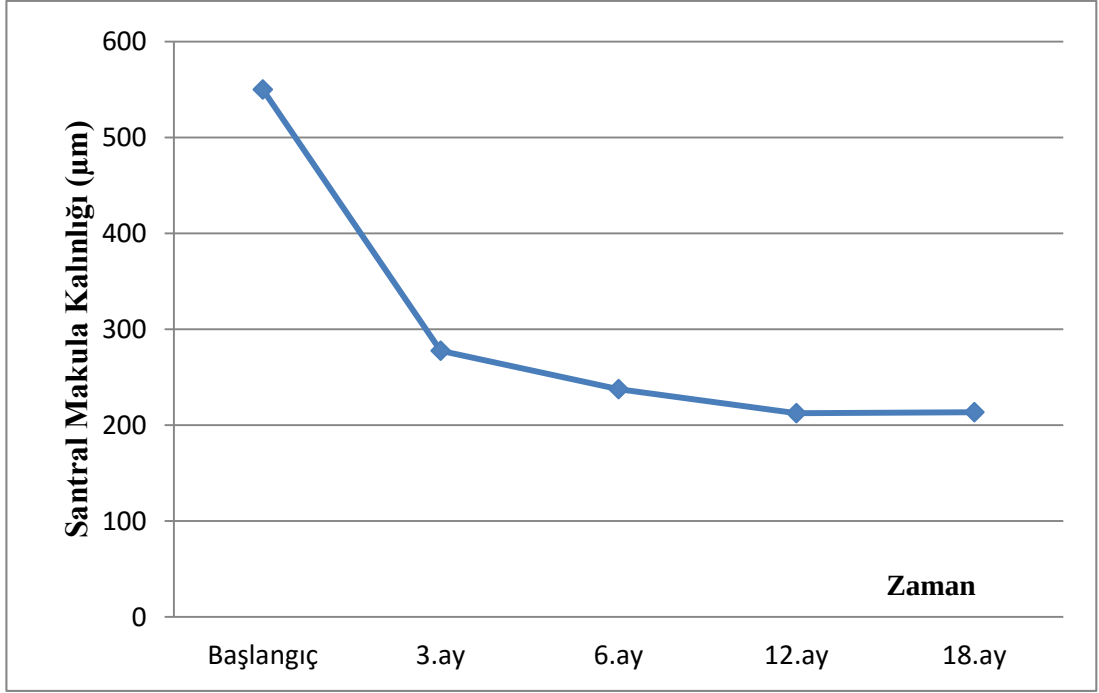
Ortalama GİB değerleri RVDT grubunda tedavi öncesinde 14.1 ± 1.3 , tedavi sonrasında 18. ayda 14.5 ± 1.5 olarak ölçülmüştür. SRVT grubunda ise tedavi öncesinde 15.2 ± 2.1 , tedavi sonrası 18.ayda 15.7 ± 2.6 olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak 2 grupta da tedavi öncesiyle tedavi sonrası GİB ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.4. Tüm Olguların Ortalama Santral Makula Kalınlığı ve Görme Keskinliği (logMAR) Değişimleri, Epiretinal Membran Görülme Sıklığı

Değişkenler	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	12.ay	18.ay	p-değeri
SMK (μm)	550 (267-1350)	277,5 (112-978) ^a	237,5 (87-1100) ^a	212,5 (75-1300) ^{a,b,c}	213,5 (75-1300) ^{a,b,c}	<0,001†
Görme keskinliği (logMAR)	0,7 (2,1 - 0,1)	0,4 (2,1 - 0,0) ^a	0,3 (2,1 - 0,0) ^a	0,3 (3,0 - 0,0) ^{a,b}	0,3 (3,0 - 0,0) ^a	<0,001†
ERM	11 (%13,8)	18 (%22,5)	24 (%30,0) ^a	30 (%37,5) ^{a,b}	32 (%40,0) ^{a,b}	<0,001‡

† Friedman testi, ‡ Cochran Q testi, a: Başlangıç ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), b: 3.ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,005$), c: 6.ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,005$).

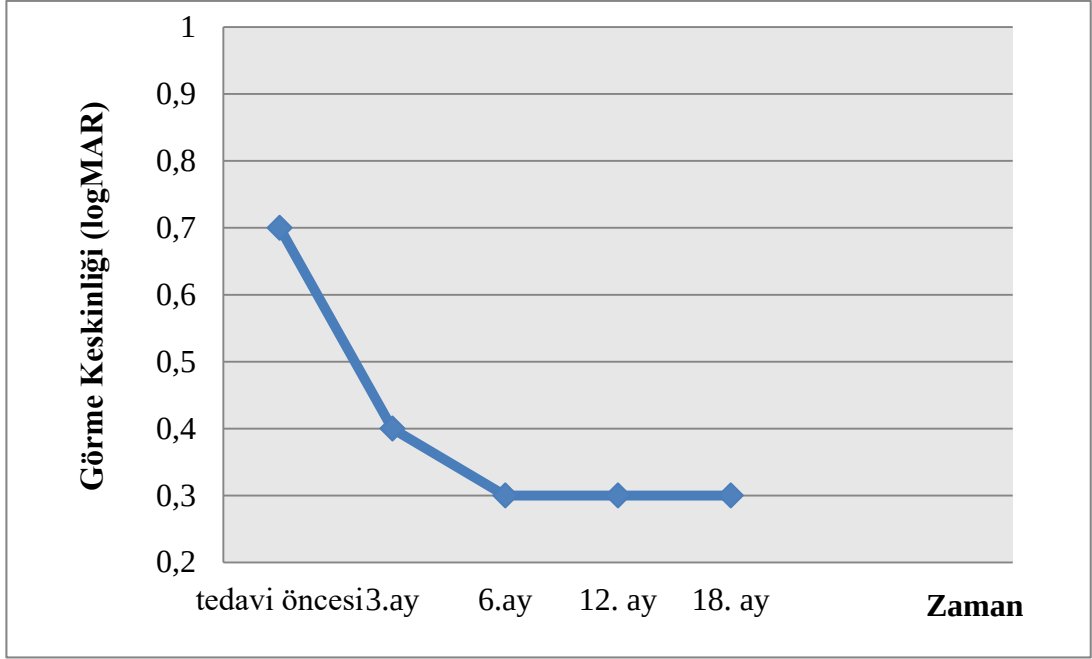
Tedavi öncesi ortalama santral makula kalınlığı $550 \mu\text{m}$ (267-1350), ranibizumab enjeksiyonu sonrası 3. ayda $277,5 \mu\text{m}$ (112-978), 6.ayda $237,5 \mu\text{m}$ (87-1100), 12.ayda $212,5 \mu\text{m}$ (75-1300), 18.ayda ise $213,5 \mu\text{m}$ (75-1300) olarak bulunmuştur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Aylara göre santral makula kalınlığı değişimleri

Tedavi öncesi ortalama SMK ile 3.ve 6.aydaki SMK değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). 12. ve 18. aydaki ortalama SMK değerleri tedavi öncesi, 3.ve 6.aydaki SMK değerleri ile istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 4.4).

Tedavi öncesi ortalama görme keskinliği (logMAR) 0,7 (2,1-0,1) ranibizumab enjeksiyonu sonrası 3. ayda 0,4 (2,1-0,0), 6. ayda 0,3 (2,1-0,0), 12. ayda 0,3 (3,0-0,0), 18. ayda ise 0,3 (3,0-0,0) olarak bulunmuştur (Şekil 4.2). Tedavi öncesi görme keskinliği (logMAR) ile 3., 6. ve 18. aydaki görme keskinliği değişimleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 4.4).

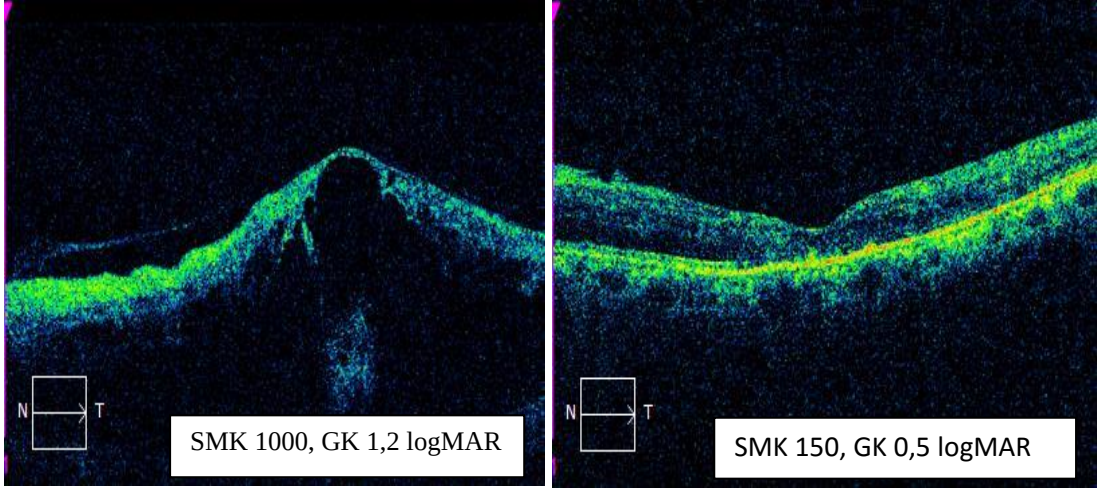


Şekil 4.2. Aylara göre görme keskinliği (logMAR) değişimleri

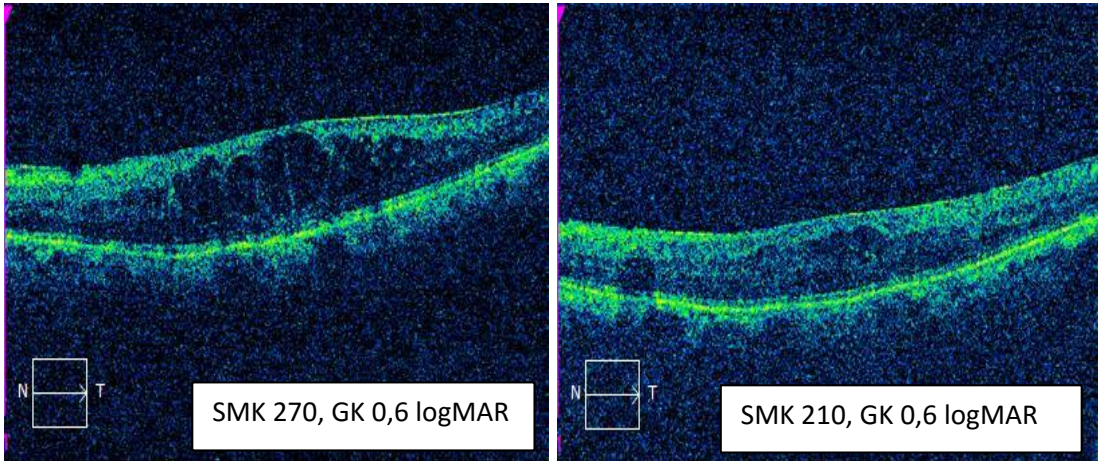
Epiretinal membran tedavi öncesi 11 olguda (%13,8) gözlenirken tedavi sonrası 3. ayda 18 olguda (%22,5) gözlenmiştir. Tedavi sonrası 6. ayda ise 24 olguda (%30) gözlenmiştir ve tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda artmıştır. 12. ayda 30 (%37,5), 18. ayda 32 olguda (%40) görülmüştür, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda artmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.4).

Hastaların hiçbirinde katarakt, göz içi basıncı artışı, retina yırtığı, retina dekolmanı ve endoftalmi gözlenmemiştir. Sadece 4 olguda geçici subkonjonktival kanama gözlenmiştir.

OLGU-1: 74 yaşında kadın hasta, sol santral retina ven tıkanıklığı OKT bulguları

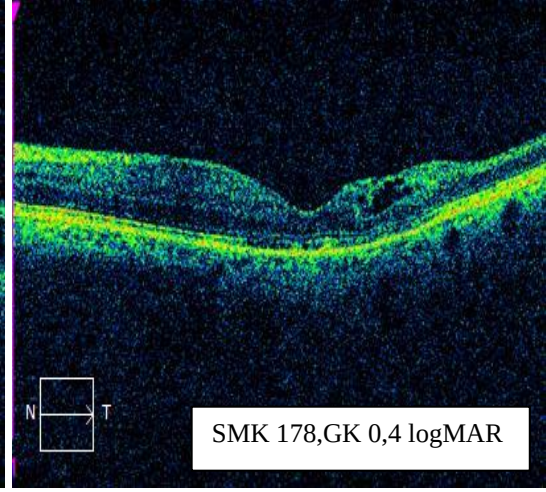
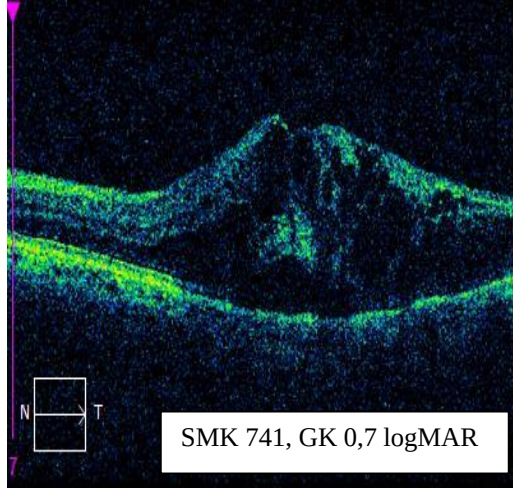


Şekil 4.3. Tedavi öncesi **Şekil 4.4.** Enjeksiyon sonrası 6.ay

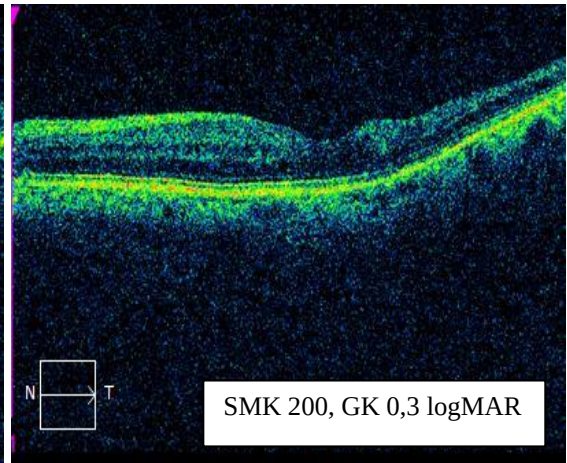
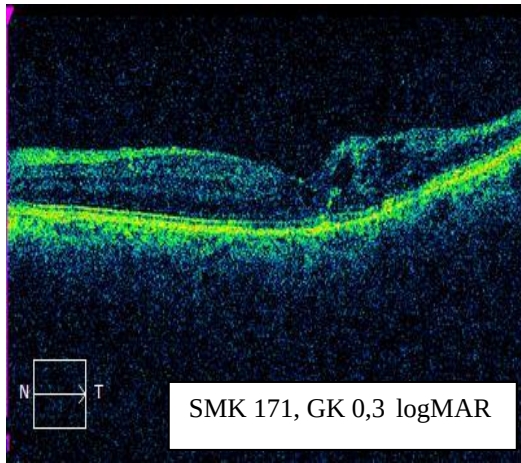


Şekil 4.5. Enjeksiyon sonrası 12.ay **Şekil 4.6.** Enjeksiyon sonrası 18.ay

OLGU-2: 74 yaşında erkek hasta, sol retina ven dal tıkanıklığı OKT bulguları



Şekil 4.7. Tedavi öncesi **Şekil 4.8.** Enjeksiyon sonrası 6.ay



Şekil 4.9. Enjeksiyon sonrası 12. ay **Şekil 4.10.** Enjeksiyon sonrası 18.ay

Tablo 4.5. SRVT ve RVDT Gruplarında İzlem Zamanlarına Göre Ortalama SMK ve Görme Keskinliği (logMAR) Değişimleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi	3.ay	6.ay	12.ay	18.ay	p-değeri
SMK (µm)						
<i>SRVT</i>	565 (290-1350)	262,5 (112-978) ^a	280 (87-1100) ^a	213 (75-1134) ^a	216 (75-780) ^{a,b}	<0,001†
<i>RVDT</i>	529 (267-1026)	288,5 (120-872) ^a	237,5 (137-1053) ^a	212,5 (115-1300) ^{a,c}	212,5 (115-1300) ^a	<0,001†
Görme keskinliği (logMAR)						
<i>SRVT</i>	1,0 (2,1 - 0,2)	0,5 (1,8 - 0,1) ^a	0,7 (1,8 - 0,0) ^a	0,5 (1,9 - 0,0) ^a	0,5 (1,8 - 0,0) ^a	<0,001†
<i>RVDT</i>	0,7 (1,6 - 0,2)	0,4 (2,1 - 0,0) ^a	0,3 (2,1 - 0,0) ^a	0,3 (3,0 - 0,0) ^{a,c}	0,3 (3,0 - 0,0) ^a	<0,001†

† Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Cochran Q testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Başlangıç ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0025$), b: 6.ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,0016$), c: 3.ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0025$).

SRVT olan grupta ortalama santral makula kalınlığı tedavi öncesi 565 µm (290-1350) iken tedavi sonrası 3. ay 262,5 µm (112-978), 6.ay 280 µm (87-1100), 12.ay 213 µm (75-1134) ve 18. ayda 216 µm'dur (75-780). Tedavi öncesi ortalama SMK ile 3., 6., 12. ve 18. aydaki SMK değişimleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0025$) (Tablo 4.5).

RVDT olan grupta ise ortalama santral makula kalınlığı tedavi öncesi 529 µm (267-1026), tedavi sonrası 3. ay 288,5 µm (120-872), 6.ay 237,5 µm (137-1053), 12. ay 212,5 µm (115-1300) ve 18.ayda 212,5 µm'dur (115-1300). Tedavi öncesi ortalama SMK ile 3., 6., 12. ve 18. aydaki SMK değişimleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0025$) (Tablo 4.5).

SRVT olan grupta ortalama görme keskinliği (logMAR) tedavi öncesi 1,0 (2,1-0,2), tedavi sonrası 3.ayda 0,5 (1,8-0,1), 6.ayda 0,7 (1,8-0,1), 12. ayda 0,5 (1,9-0,0) ve 18. ayda ise 0,5 logMAR'dır (1,8-0,0). Tedavi öncesi ortalama görme keskinliği (logMAR) ile 3., 6., 12. ve 18. aydaki görme keskinliği değişimleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0025$) (Tablo 4.5).

RVDT olan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği (logMAR) 0,7 (1,6-0,2), tedavi sonrası 3.ayda 0,4 (2,1-0,0), 6.ayda 0,3 (2,1-0,0), 12. ayda 0,3 (3,0-0,0) ve 18. ayda 0,3 logMAR'dır (3,0-0,0). Tedavi öncesi görme keskinliği (logMAR) ile 3., 6., 12. ve 18. aydaki görme keskinliği değişimleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0025$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. İskemik ve Non-iskemik Gruplarda İzlem Zamanlarına Göre Ortalama Santral Makula Kalınlığı ve Görme Keskinliği (logMAR) Değişimi

Değişkenler	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	12.ay	18.ay	p-değeri
SMK						
<i>Non-iskemik</i>	560 (283-1350)	302 (112-978) ^a	250 (87-1100) ^a	212,5 (75-1300) ^{a,b,c}	213,5 (75-1300) ^{a,b,c}	<0,001†
<i>İskemik</i>	495 (267-1000)	245 (120-794)	230 (137-618) ^a	212,5 (115-795) ^a	215 (115-800) ^a	<0,001†
Görme keskinliği (logMAR)						
<i>Non-iskemik</i>	0,7 (2,1 -0,1)	0,4 (2,1 -0,1) ^a	0,5 (2,1 - 0,0) ^a	0,4 (3,0 - 0,0) ^a	0,4 (3,0 - 0,0) ^a	<0,001†
<i>İskemik</i>	0,5 (1,5 -0,2)	0,3 (1,3 - 0,0) ^a	0,1 (1,6 - 0,0) ^a	0,2 (1,6 - 0,0) ^a	0,2 (1,5 - 0,0) ^a	<0,001†

† Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Cochran Q testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Başlangıç ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0025$), b: 3.ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0025$), c: 6.ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0025$).

Non-iskemik olgularda tedavi öncesi ortalama santral makula kalınlığı 560 μm (283-1350), tedavi sonrası 3. ayda 302 μm (112-978) 6. ayda 250 μm (87-1100), 12. ayda 212,5 μm (75-1300), 18. ayda ise 213,5 μm 'dur (75-1300). Tedavi öncesi ortalama SMK ile 3.ve 6.aydaki SMK değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). 12. ve 18.aydaki ortalama SMK değerleri, tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki SMK değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0025$) (Tablo 4.6).

İskemik grupta ise tedavi öncesi ortalama santral makula kalınlığı 495 μm (267-1000), tedavi sonrası 3. ay 245 μm (120-794), 6.ayda 230 μm (137-618), 12. ayda 212,5 μm (115-795) ve 18. ayda 215 μm 'dur (115-800). Tedavi öncesi

ortalama SMK ile 6., 12. ve 18.aydaki SMK değişimleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0025$) (Tablo 4.6).

Ortalama görme keskinliği (logMAR) non-iskemik grupta tedavi öncesi 0,7 (2,1-0,1) iken tedavi sonrası 3. ay 0,4 (2,1-0,1), 6.ay 0,5 (2,1-0,0), 12. ay 0,4 (3,0-0,0) ve 18. ayda 0,4 logMAR'dır (3,0-0,0). Tedavi öncesi ortalama görme keskinliği ile 3., 6., 12. ve 18.aydaki görme keskinliği değişimleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0025$) (Tablo 4.6).

İskemik grupta ise görme keskinliği (logMAR) tedavi öncesi 0,5 (1,5-0,2) iken tedavi sonrası 3. ayda 0,3 (1,3-0,0), 6.ayda 0,1 (1,6-0,0), 12. ayda 0,2 (1,6-0,0) ve 18. ayda ise 0,2 logMAR'dır (1,5-0,0). Tedavi öncesi ortalama görme keskinliği ile 3., 6., 12. ve 18.aydaki görme keskinliği değişimleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0025$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. SRVT ve RVDT Gruplarında Tedavi Öncesi Ortalama SMK ve Görme Keskinliğinin Diğer İzlem Zamanlarındaki Ölçüm Değişimleriyle Karşılaştırılması

Değişkenler	SRVT (n=28)	RVDT (n=52)	p-değeri \$
SMK (μm)			
3.ay – tedavi öncesi	-281,5 (-808 - 452)	-221,5 (-786 - 275)	0,105†
6.ay - tedavi öncesi	-328 (-1170 - 310)	-238 (-720 - 255)	0,230†
12.ay - tedavi öncesi	-323 (-1190 - 344)	-276,5 (-845 - 425)	0,428†
18.ay - tedavi öncesi	-344 (-1190 - 160)	-280 (-880 - 425)	0,083†
Görme Keskinliği (logMAR)			
3.ay - tedavi öncesi	0,3 (1,1 - 1,1)	0,2 (0,6 - 0,8)	0,124†
6.ay - tedavi öncesi	0,4 (0,8 - 1,3)	0,2 (0,5 - 1,0)	0,182†
12.ay - tedavi öncesi	0,4 (0,6 - 1,2)	0,3 (1,4 - 1,3)	0,596†
18.ay - tedavi öncesi	0,5 (0,5 - 1,2)	0,3 (1,4 - 1,3)	0,230†

† Mann Whitney U testi, ‡ Fisher's exact test, ¶ Pearson'un Ki-Kare testi, \$ Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,005$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SRVT ile RVDT grupları arasında tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 18. ayda ortalama santral makula kalınlıkları ve görme keskinliği (logMAR) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.005$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. SRVT Grubunda İskemik ve Non-iskemik Olguların İzlem Zamanlarına Göre Ortalama SMK ve Görme Keskinliği (logMAR) Değişimi

Değişkenler	Tedavi Öncesi	3.ay	6.ay	12.ay	18.ay	p-değeri
SMK						
<i>İskemi yok</i>	585 (290-1350)	341,5 (112-978) ^a	337 (87-1100) ^a	213 (75-1134) ^a	216 (75-780) ^a	<0,001†
<i>İskemi var</i>	550 (500-998)	230 (215-240)	230 (220-578)	255 (200-728)	260 (190-380)	0,070†
Görme keskinliği (logMAR)						
<i>İskemi yok</i>	1,2 (2,1 -0,2)	0,6 (1,8 -0,1)	0,7 (1,8 - 0,0)	0,6 (1,9 - 0,0)	0,6 (1,8 - 0,0) ^a	<0,001†
<i>İskemi var</i>	0,5 (1,5 - 0,5)	0,1 (1,2 -0,1)	0,1 (1,6 -0,1)	0,2 (1,6 -0,1)	0,2 (1,5 -0,1)	0,151†

† Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Cochran Q testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Başlangıç ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,00125$).

Non-iskemik santral retina ven tıkanıklığı olan olgularda tedavi öncesi ortalama santral makula kalınlığı 585 µm (290-1350), tedavi sonrası 3. ayda 341.5 µm (112-978), 6. ayda 337 µm (87-1100), 12. ayda 213µm (75-1134), 18. ayda 216 µm'dur (75-780). Tedavi öncesi ortalama SMK ile 3., 6., 12. ve 18. aylardaki SMK değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 4.8).

İskemik santral retina ven tıkanıklığı olan olgularda tedavi öncesi ortalama santral makula kalınlığı 550µm (500-998), 3. ayda 230µm (215-240), 6. ayda 230 µm (220-578), 12. ayda 255µm (200-728) ve 18. ayda 260 µm'dur (190-380). Tedavi öncesi ortalama SMK ile 3., 6., 12. ve 18. aylardaki SMK değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.001$) (Tablo 4.8).

Non-iskemik santral retina ven tıkanıklığı olan olgularda görme keskinliği (logMAR) tedavi öncesi 1,2 (2,1-0,2), tedavi sonrası 3. ayda 0,6 (1,8-0,1), 6. ayda 0,7 (1,8-0,0), 12. ayda 0,6 (1,9-0,0) ve 18. ayda 0,6 logMAR'dır (1,8-0,0). Tedavi öncesi görme keskinliğiyle tedavi sonrası 18. ay görme keskinliği istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 4.8).

İskemik santral retina ven tıkanıklığı olan olgularda görme keskinliği (logMAR) tedavi öncesi 0,5 (1,5-0,5), 3. ayda 0,1 (1,2-0,1), 6. ayda 0,1 (1,6-0,1), 12. ayda 0,2 (1,6-0,1), 18. ayda ise 0,2 logMAR'dır (1,5-0,1). Tedavi öncesi görme keskinliği ile 3., 6., 12. ve 18. aydaki görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. RVDT Grubunda İskemik ve Non-iskemik Olguların İzlem Zamanlarına Göre Ortalama SMK ve Görme Keskinliği (logMAR) Değişimi

Değişkenler	Tedavi Öncesi	3.ay	6.ay	12.ay	18.ay	p-değeri
SMK						
<i>İskemi yok</i>	558 (283-1026)	302 (156-872) ^a	240 (142-1053) ^a	212,5 (160-1300) ^a	212,5 (120-1300) ^a	<0,001
<i>İskemi var</i>	460 (267-1000)	281,5 (120-794)	229,5 (137-618)	212,5 (115-795)	215 (115-800)	0,0125
Görme keskinliği (logMAR)						
<i>İskemi yok</i>	0,7 (1,6 -0,2)	0,4 (2,1 -0,1) ^a	0,4 (2,1 -0,1) ^a	0,3 (3,0 - 0,0) ^a	0,3 (3,0 - 0,0) ^a	<0,001
<i>İskemi var</i>	0,4 (1,3 -0,2)	0,3 (1,3 - 0,0)	0,2 (1,3 - 0,0)	0,2 (1,0 - 0,0)	0,2 (1,3 - 0,0)	0,025

† Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Cochran Q testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Başlangıç ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,00125$).

Non-iskemik ven dal tıkanıklığı olan grupta tedavi öncesi ortalama santral makula kalınlığı 558 μm (283-1026), tedavi sonrası 3. ayda 302 μm (156-872), 6. ayda 240 μm (142-1053), 12. ayda 212,5 μm (160-1300), 18. ayda 212,5 μm 'dur (120-1300). Tedavi sonrası değerlerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 4.9).

İskemik ven dal tıkanıklığı olan grupta tedavi öncesi ortalama santral makula kalınlığı 460 μm (267-1000), tedavi sonrası 3. ayda 281,5 μm (120-794), 6. ayda 229,5 μm (137-618), 12. ayda 212,5 μm (115-795), 18. ayda ise 215 μm 'dur (115-800). Tedavi öncesiyle tedavi sonrası ortalama santral

makula kalınlıkları arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.001$) (Tablo 4.9).

Non-iskemik ven dal tıkanıklığı olan grupta ortalama görme keskinliği (logMAR) tedavi öncesi 0,7 (1,6-0,2), tedavi sonrası 3. ayda 0,4 (2,1-0,1), 6. ayda 0,4 (2,1-0,1), 12. ayda 0,3 (3,0-0,0), 18. ayda ise 0,3 logMAR'dır (3,0-0,0). Tedavi sonrası görme keskinliği değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 4.9).

İskemik ven dal tıkanıklığı olan grupta ortalama görme keskinliği (logMAR) tedavi öncesi 0,4 (1,3-0,2), tedavi sonrası 3. ayda 0,3 (1,3-0,0), 6. ayda 0,2 (1,3-0,0), 12. ayda 0,2 (1,0-0,0), 18. ayda ise 0,2 logMAR'dır (1,3-0,0). Tedavi öncesiyle tedavi sonrası görme keskinliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.001$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Gruplar ve İskemi Durumu Açısından Tedavi Öncesine Göre Diğer İzlem Zamanlarındaki Ortalama Santral Makula Kalınlıklarındaki Değişim

Değişkenler	SRVT	RVDT	p-değeri †
3.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	-235,5 (-808 - 452)	-240,5 (-786 -275)	0,528
<i>İskemik</i>	-320 (-783 -260)	-173 (-479 -168)	0,026
p-değeri ‡	0,209	0,226	
6.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	-328 (-1170 - 310)	-239 (-563 -178)	0,412
<i>İskemik</i>	-325 (-420 -270)	-211 (-720 -255)	0,262
p-değeri ‡	0,728	0,715	
12.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	-323 (-1190 - 344)	-335 (-636 - 425)	0,844
<i>İskemik</i>	-305 (-350 -200)	-215 (-845 - 284)	0,342
p-değeri ‡	0,825	0,149	
18.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	-329 (-1190 - 160)	-311 (-766 - 425)	0,331
<i>İskemik</i>	-355 (-618 -180)	-234,5 (-880 - 271)	0,141
p-değeri ‡	0,874	0,197	

† SRVT ve RVDT grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi,
‡ İskemi olan ve iskemi olmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tedavi öncesiyle tedavi sonrası 3. ayda ortalama santral makula kalınlığı değişimi non-iskemik SRVT'de -235,5µm (-808_-452), non iskemik RVDT'de -240,5 µm (-786_-275), iskemik SRVT'de -320 µm (-783_-260), iskemik RVDT'de -173 µm'dur (-479_-168). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.0025$) (Tablo 4.10).

Tedavi öncesiyle tedavi sonrası 6. ayda santral makula kalınlığı değişimi non-iskemik SRVT'de -328 µm (-1170_-310), non-iskemik RVDT'de -239 µm (-563_-178), iskemik SRVT'de -325 µm (-420_-270), iskemik RVDT'de ise -211 µm'dur (-720_-255). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.0025$) (Tablo 4.10).

Tedavi öncesiyle tedavi sonrası 12. ayda ortalama santral makula kalınlığı değişimi non-iskemik SRVT'de -323 µm (-1190_-344), non-iskemik RVDT'de -335 µm (-636_-425), iskemik SRVT'de -305 µm (-350_-200), iskemik RVDT'de -215 µm'dir (-845_-284). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.0025$) (Tablo 4.10).

Tedavi öncesiyle tedavi sonrası 18. ayda ortalama santral makula kalınlığı değişimi non-iskemik SRVT'de -329 µm (-1190_-160), non-iskemik RVDT'de -311 µm (-766_-425), iskemik SRVT'de -355 µm (-618_-180), iskemik RVDT'de -234,5 µm'dur (-880_-271). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.0025$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Gruplar ve İskemi Durumu Açısından Tedavi Öncesine Göre Diğer İzlem Zamanlarındaki Görme Keskinliği (logMAR) Ölçümlerindeki Değişim

Değişkenler	SRVT	RVDT	p-değeri †
3.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	0,3 (1,1 - 1,1)	0,3 (0,6 - 0,8)	0,419
<i>İskemik</i>	0,4 (0,3 - 0,4)	0,2 (0,3 -0,6)	0,118
p-değeri ‡	0,465	0,537	
6.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	0,3 (0,8 - 1,3)	0,2 (0,5 - 1,0)	0,286
<i>İskemik</i>	0,4 (0,1 - 0,4)	0,2 (0,4 - 0,7)	0,342
p-değeri ‡	0,874	0,985	
12.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	0,4 (0,6 - 1,2)	0,3 (1,4 - 1,3)	0,813
<i>İskemik</i>	0,4 (0,1 - 0,4)	0,3 (0,4 - 0,7)	0,902
p-değeri ‡	0,465	0,350	
18.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	0,5 (0,5 - 1,2)	0,3 (1,4 - 1,3)	0,453
<i>İskemik</i>	0,3 (0,0 - 0,5)	0,2 (0,6 - 0,7)	0,652
p-değeri ‡	0,355	0,214	

† SRVT ve RVDT grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ İskemi olan ve iske mi olmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tedavi öncesiyle tedavi sonrası 3. ayda ortalama görme keskinliği (logMAR) değişimi non-iskemik SRVT’de 0,3 (1,1-1,1), non-iskemik RVDT’de 0,3 (0,6-0,8), iskemik SRVT’de 0,4 (0,3-0,4), iskemik RVDT’de 0,2 logMAR’dır (0,3-0,6). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.0025$), (Tablo 4.11).

Tedavi öncesiyle tedavi sonrası 6. ayda ortalama görme keskinliği değişimi non-iskemik SRVT’de 0,3 (0,8-1,3), non-iskemik RVDT’de 0,2 (0,5-1,0), iskemik SRVT’de 0,4 (0,1-0,4), iskemik RVDT’de 0,2 logMAR’dır (0,4-0,7). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.0025$) (Tablo 4.11).

Tedavi öncesiyle tedavi sonrası 12. ayda ortalama görme keskinliği değişimi non-iskemik SRVT'de 0,4 (0,6-1,2), iskemik RVDT'de 0,3 (1,4-1,3), iskemik SRVT'de 0,4 (0,1-0,4), iskemik RVDT'de 0,3 logMAR'dır (0,4-0,7). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.0025$) (Tablo 4.11).

Tedavi öncesiyle tedavi sonrası 18. ayda görme keskinliği değişimi non-iskemik SRVT'de 0,5 (0,5-1,2), non-iskemik RVDT'de 0,3 (1,4-1,3), iskemik SRVT'de 0,3 (0,0-0,5), iskemik RVDT'de 0,2 logMAR'dır (0,6-0,7). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.0025$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. Gruplar ve İskemi Durumu Açısından Tedavi Öncesine Göre Diğer İzlem Zamanlarında Yeni Ortaya Çıkan ERM Sıklığı Yönünden Yapılan Karşılaştırmalar

Değişkenler	SRVT	RVDT	p-değeri †
3.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	2 (%8,3)	5 (%14,7)	0,688¶
<i>İskemik</i>	0 (%0,0)	1 (%5,6)	1,000¶
p-değeri ‡	1,000¶	0,651¶	
6.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	5 (%20,8)	8 (%23,5)	0,808\$
<i>İskemik</i>	0 (%0,0)	1 (%5,6)	1,000¶
p-değeri ‡	1,000¶	0,139¶	
12.ay – tedavi öncesi			
<i>Non-iskemik</i>	6 (%25,0)	11 (%32,4)	0,545\$
<i>İskemik</i>	1 (%25,0)	2 (%11,1)	0,470¶
p-değeri ‡	1,000¶	0,177¶	
18.ay – tedavi öncesi			
<i>İskemi yok</i>	7 (%29,2)	11 (%32,4)	0,796\$
<i>İskemi var</i>	1 (%25,0)	3 (%16,7)	1,000¶
p-değeri ‡	1,000¶	0,329¶	

† SRVT ve RVDT grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ İskemi olan ve iskemik olmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ¶ Fisher's exact test, \$ Pearson'un Ki-Kare testi.

Non-iskemik SRVT ile RVDT arasında tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3, 6, 12, 18. aylarda ERM oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.0025$) (Tablo 4.12).

İskemik SRVT ile RVDT arasında da tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3, 6, 12, 18. aylarda ERM oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.0025$) (Tablo 4.12).

5. TARTIŞMA

Retina ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra 2. sıklıkta görülen ve özellikle 50 yaş üzerinde ortaya çıkan vasküler retina hastalığıdır. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. Retina ven tıkanıklığı; ven dal tıkanıklığı ve santral retina ven tıkanıklığı olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Ven dal tıkanıklığı, santral retina ven tıkanıklığına göre 3 kat daha sık görülmektedir. Çalışmamızda ortalama yaş 64.5, kadın/erkek oranı benzerdir. Olguların %65'i ven dal tıkanıklığı, %35'i de santral retina ven tıkanıklığıdır.

Santral retina ven tıkanıklığında en sık rastlanan risk faktörleri hipertansiyon ve diyabettir. Retina ven dal tıkanıklığında ise sistemik hipertansiyon bilinen en önemli risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bunun yanında diyabet, hiperlipidemi gibi risk faktörleri de yer almaktadır. Ponto ve ark. Alman popülasyonu üzerinde yaptıkları bir çalışmada SRVT'nin ileri yaş ve ailede inme öyküsü ile, RVDT'nin ise arteriyel hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (117). Çalışmamızda santral retina ven tıkanıklığı olan olguların %35'inde diyabet, %50'sinde hipertansiyon bulunmuştur. %7'sinde ise koroner arter hastalığına rastlanmıştır. Ven dal tıkanıklığı olan hastaların %51'inde hipertansiyon, %15'inde ise diyabet bulunmuştur.

Santral retina ven tıkanıklığının klinik tipleri iskemik ve non-iskemik olarak sınıflandırılmaktadır. İskemik tip %25, non-iskemik tip ise %75 civarında görülmektedir. Çalışmamızda da benzer olarak olguların %14'ü iskemik tip, %86'sı ise non-iskemik tip olarak bulunmuştur.

Ven dal tıkanıklığının da iskemik ve iskemik olmayan iki tipi mevcuttur. Olguların yaklaşık 1/3'ünü iskemik tip oluşturmaktadır. Çalışmamızda da 52 RVDT olgusunun 18'inde (%34.6) iskemi saptanmıştır.

Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde grid laser fotokoagülasyonun etkin bir tedavi olduğu bilinmektedir. Yapılan en geniş kapsamlı çalışma olan BVOS'de ven dal tıkanıklığında grid-patern argon laser fotokoagülasyon tedavisinin makula ödemi azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı bulunmuştur (73). Ancak birden fazla seans grid laser fotokoagülasyon tedavisi gerekmekte ve tedavi sonrası görme keskinliğinde sınırlı düzeyde artış görülmektedir (118). Ayrıca makula hemorajilerinin yoğun olduğu olgulara laser uygulanabilmesi için hemorajinin çekilmesini beklemek gerekmektedir. Makulanın iskemik olduğu olgularda ise laser tedavisi etkili olmamaktadır (119). CVOS'de ise santral retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminde grid laserin etkili olmadığı gösterilmiştir (2).

RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile iyi fonksiyonel ve görsel sonuçlar elde edilmiştir (120,121). Ancak tedavi sonrası göz içi basıncı artışı, katarakt gelişmesi ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar gözlenmiştir (121,122). Ayrıca IVTA'nın enjeksiyon sonrası etkinliğinin ne kadar devam ettiği de tam olarak bilinmemektedir (123).

Retina ven tıkanıklığı sonrasında vitreusta vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeyi artmaktadır. VEGF vasküler geçirgenliği arttıran bir faktör olduğundan VEGF salınımı ile intersitisyel alana protein sızıntısı olmakta ve anjiogenezisde artış görülmektedir (6). Retina ven tıkanıklıklarında özellikle de neovaskülarizasyon gelişimi olan olgularda VEGF düzeylerinin artmış olduğu Peer ve ark. tarafından gösterilmiştir (124). Anti-VEGF ajanların kullanımı ile santral retina ven tıkanıklığı oluşturulmuş deneysel hayvan çalışmalarında iris neovaskülarizasyonlarının azaltıldığı ve önlenildiği bilinmektedir (124). Retina ven tıkanıklıklarında VEGF antagonistleri olan pegaptanib, bevacizumab ve ranibizumabın etkinliklerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur.

Rosenfeld ve ark. ilk olarak IVTA sonrası nüks makula ödemi görülen SRVT olan bir olguda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğini

bildirmişlerdir (103). Yine Pai ve ark. tek doz bevacizumab enjeksiyonu ile ortalama görme keskinliğinin 20/400'den 20/80'e yükseldiğini, ortalama santral retina kalınlığının 609 µm'den 280 µm'ye düştüğünü göstermişlerdir (125).

Bu konunun öncü çalışmalarından olan BRAVO ve CRUISE'da 12 ay boyunca takip edilen retina ven dal ve santral retina ven tıkanıklığı olgularına uygulanan 0,3 ve 0,5 mg ranibizumab plasebo ile karşılaştırılmış ve 15 harften fazla düzelme BRAVO grubunda plasebo ile 12 ayda, 0,3 mg ranibizumab ile 4.8 ayda, 0,5 mg ranibizumab ile de 4 ayda gerçekleşmiştir. CRUISE grubunda ise plasebo ile 12.2 ayda, 0,3 mg ranibizumab ile 5.9 ayda, 0,5 mg ranibizumab ile de 5.2 ayda gerçekleşmiştir. Yine BRAVO grubunda 12 ay boyunca 0,3 mg ranibizumab ile hastaların %56'sında, 0,5 mg ranibizumab ile %60.3'ünde ve plasebo ile de %43.9'unda 15 harften daha fazla düzelme gözlenmiştir. CRUISE grubunda ise 0,3 mg ranibizumab ile hastaların %47'sinde, 0,5 mg ile %50.8'inde ve plasebo ile de %33.1'inde düzelme sağlanmıştır (110).

Yine Campochiaro ve ark. BRAVO çalışmasının 6 aylık sonuçlarını incelediklerinde 6 ayda 15 harften fazla düzelme 0,3 mg ranibizumab grubunun %55.2'sinde, 0,5 mg ranibizumab grubunun %61.1'inde ve plasebo grubunun ise %28.8'inde gözlenmiştir. Her 2 ranibizumab grubundaki düzelme oranları plasebo grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). 6 ayda OKT'de santral makula kalınlıkları 0,3 mg ranibizumab grubunda ortalama 337 µm, 0,5 mg ranibizumab grubunda 345 µm ve plasebo grubunda ise 158 µm azalmıştır. Her iki ranibizumab grubundaki ortalama azalma miktarı plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). Yapılan çalışmalar; görsel sonuçların 0,3 ve 0,5 mg ranibizumab grubunda plaseboya göre daha kısa sürede düzeldiğini saptamış ve retina ven tıkanıklığı tanısı konulduktan hemen sonra ranibizumab tedavisine başlamak gerektiğini göstermiştir (126). CRUISE çalışmasının 6 aylık sonuçlarında ise 0,5 mg ranibizumab grubunda ortalama santral makula kalınlığı azalma miktarı 452 µm olarak bulunmuştur (110).

BRAVO-CRUISE çalışmasının 12 aylık sonuçlarına göre SRVT grubunda harf kazanımı 14, RVDT grubunda 18.3 olarak, santral makula kalınlığındaki azalma miktarı ise SRVT grubunda 462 µm, RVDT grubunda 347 µm olarak bulunmuştur (110).

Spaide ve ark tarafından yapılan çalışmaya 20 SRVT olgusu dahil edilmiştir. 0,5 mg ranibizumab ortalama 8.5 doz uygulanmıştır. Çalışmada 6 ayda harf kazanımı 10.4 harf, 12 ayda 18.5 harf olarak, santral makula kalınlığındaki azalma miktarı ise 6 ayda 317 µm, 12 ayda 389 µm olarak bulunmuştur (113).

Alfaro ve ark.'nın yaptıkları başka bir çalışmada 20 RVDT olgusuna ortalama 7 doz ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre; 6 ayda harf kazanımı 15.5, 12 ayda 16.2 olarak, santral makula kalınlığındaki azalma miktarı ise 6 ayda 164 µm, 12 ayda 168 µm olarak bulunmuştur (127).

Wykrota ve ark. ortalama 3 doz 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan 16 retina ven tıkanıklığı olgusunu incelemişlerdir. Sonuç olarak 6 ayda harf kazanımı 13, santral makula kalınlığındaki azalma miktarı da 366 µm olarak bulunmuştur (128).

Kinge ve ark. 32 SRVT olgusuna 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Harf kazanımı 12, santral makula kalınlığındaki azalma miktarı ise 302 µm olarak bulunmuştur (129).

Çalışmamızda SRVT grubuna tanıdan ortalama 11 gün sonra ortalama 4 doz, RVDT grubuna da 30 gün sonra ortalama 3 doz PRN 0,5 mg ranibizumab tedavisi uygulanmıştır. SRVT grubunda 6 ayda harf kazanımı 15, santral makula kalınlığındaki azalma miktarı 328 µm olarak bulunmuştur. 12 ayda ise harf kazanımı 17, santral makula kalınlığı azalma miktarı ise 323 µm'dir. RVDT grubunda 6 ayda harf kazanımı 20, santral makula kalınlığındaki azalma miktarı 238, 12 ayda harf kazanımı 20, santral makula kalınlığındaki azalma miktarı 277 µm olarak bulunmuştur. Her iki grubun

tedavi sonrası santral makula kalınlığındaki azalma miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Yine SRVT ve RVDT gruplarında tedavi öncesine göre tedavi sonrası görme keskinliği (logMAR) ve harf kazanımlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Pieramici ve ark. non-iskemik santral retina ven tıkanıklığı olgularında 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonunun etkilerini karşılaştırmışlardır. 10 hastayı içeren bu çalışmada tedavi sonrası 9. ayda iki doz arasında görme keskinlikleri ve santral makula kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Harf kazanımı 15.5, santral makula kalınlığındaki azalma miktarı ise 88 μm olarak bulunmuştur (130).

Çalışmamızda non-iskemik santral retina ven tıkanıklığı olgularında harf kazanımı 16, santral makula kalınlığındaki azalma miktarı ise 248 μm olarak bulunmuştur ($p<0.001$).

Santral retina ven tıkanıklığının iskemik tipinde görme oldukça düşüktür. Olguların çoğunda görme 1/10'un altında saptanmaktadır. Körlük, persistan makula ödemi, makuler iskemi, oküler neovaskülarizasyon ve sekonder glokom gelişimi gibi görsel morbidite insidansına da iskemik tiplerde daha sık rastlanmaktadır (46).

Rouvas ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 12 SRVT olgusu (9 noniskemik, 3 iskemik) dahil edilmiş ve olgular 12 ay boyunca takip edilmiştir. Tedavi öncesi ortalama santral makula kalınlığı $480\pm 166\ \mu\text{m}$ iken tedavi sonrası $230\pm 33\ \mu\text{m}$ 'ye gerilemiştir. 12 hastanın 8'inde görme keskinliği (logMAR) ortalama 0,3 düzelmiş, 3'ünde aynı kalmış, 1'inde ise daha kötüleşmiştir (131).

Çalışmamızda da santral retina ven tıkanıklığı olan 28 olgunun 4'ünde iskemi saptanmıştır (%14). 10 disk çapı üzerindeki kapiller non-perfüze alanların bulunması iskemik tip için belirleyici kabul edilmiştir. 0,5 mg ranibizumab tedavisi sonrası non-iskemik grupta; tedavi öncesiyle tedavi sonrası görme keskinliği (logMAR) ve santral makula kalınlıkları arasında

anlamalı fark saptanmasına rağmen iskemik grupta anlamalı fark saptanmamıştır. Ven dal tıkanıklığı olgularının da %34,6'sı (n=18) iskemik tip olarak bulunmuştur. Ranibizumab tedavisi sonrası non-iskemik grupta; tedavi öncesiyle tedavi sonrası görme keskinliği ve santral makula kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamalı fark saptanmasına rağmen iskemik grupta anlamalı fark saptanmamıştır.

Sophie ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya 20 SRVT ve 20 RVDT olgusu olmak üzere toplam 40 hasta dahil edilmiştir. Hastalara intravitreal ranibizumab enjeksiyonları ve sonrasında gereksinimi olanlara scatter laser ve grid laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştır. RVDT olan hastaların 9'unda (%45) ranibizumab enjeksiyonundan ortalama 20.2 ay sonra makula ödemi kaybolmuş, 4 hastanın makula ödemi ek laser tedavisinden sonra gerilemiş, 4 hastanın ödemi enjeksiyondan sonra 72 ay geçmesine rağmen geçmemiş ve 3 hastada ödem önceden kaybolmasına rağmen yeniden gelişmiştir. SRVT olan hastaların ise 5'inde (%25) ranibizumab enjeksiyonundan ortalama 14 ay sonra makula ödemi kaybolmuş, 8 hastanın ödemi tedaviden itibaren 72 ay geçmesine ve ek laser tedavisi uygulanmasına rağmen geçmemiştir. 7 hastanın makula ödemi de kaybolduktan sonra tekrar oluşmuştur. Bu çalışma bize SRVT'de ve RVDT'de retinal non-perfüzyon alanların progresyonunun önlenmesinde sık aralıklarla yapılmayan ranibizumab enjeksiyonunun etkili olmadığını göstermiştir (132).

Yuan ve ark. yaptıkları çalışmaya retina ven tıkanıklığına bağlı makuler ödemi olan 81 hastayı dahil etmişlerdir. Ranibizumab ve bevacizumab enjeksiyonlarının etkinliklerini karşılaştırmak için hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Ranibizumab enjeksiyonu öncesi santral makula kalınlığı 489 µm, enjeksiyon sonrası santral makula kalınlığı ise 303 µm olarak ölçülmüştür ve tedavi sonrası santral makula kalınlığındaki azalma miktarı istatistiksel olarak anlamalı bulunmuştur. Fakat ranibizumab ve bevacizumab tedavileri arasında santral makula kalınlıkları ve görme keskinliklerindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamalı fark saptanmamıştır (133).

Yapılan diğerk çalışmalar da intravitreal bevacizumab ile ranibizumabın etkinliğinin benzer olduğunu gösterse de Azad ve ark.'nın yaptığı çalışma bunun aksini iddia etmiştir. Hastalar tek doz intravitreal ranibizumab ve grid laser fotokoagülasyon uygulananlar (grup 1), tek doz intravitreal bevacizumab ve grid laser uygulananlar (grup 2), sadece grid laser fotokoagülasyon uygulananlar (grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Tedavi sonrası 1. ayda 1.grubun %60'ında, 2. grubun %30'unda ve 3. grubun %20'sinde Snellen'de 3 sıra ve daha fazla artış izlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre erken dönemde ranibizumab tedavisi bevacizumab tedavisine ve sadece grid laser fotokoagülasyon uygulananlara göre daha etkili bulunmuştur (134).

Puche ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmaya da ortalama takip süresi 7 ay olan ve 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 34 göz (15 SRVT, 19 RVDT) dahil edilmiştir. İlk enjeksiyondan sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/160'dan 20/80'e düzelmiş, ortalama santral makula kalınlığı da 549 m'den 301 m'ye gerilemiştir ($p<0.001$). Çalışma sonuçlarına göre retina ven tıkanıklıklarında intravitreal anti-VEGF tedavinin efektif etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (135).

Kistoid makula ödeminin nedeni tam olarak gösterilememekle beraber inflamatuvar mediatörler suçlanmıştır. VEGF tarafından tetiklenen proçes ve vasküler geçirgenliğin artması sonucu retinanın pleksiform tabakası dışında, intersellüler alanda sıvı birikimiyle karakterize kistoid maküler ödem meydana gelmektedir. Retina ven tıkanıklığının neden olduğu iskemi neticesinde vitreus içi VEGF salınımı olmaktadır. VEGF salınımına neden olan retina damar hastalıkları içerisinde santral retina ven tıkanıklığının neden olduğu VEGF salınımı en yüksek bulunmuştur. Boyd ve ark. vitreus içi VEGF düzeyi ile klinik tablonun ağırlığının paralellik gösterdiğini de tespit etmişlerdir (30). Yapılan çalışmalarda retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde anti-VEGF tedavi sonrası özellikle erken dönemde fonksiyonel iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (136).

Ranibizumab kullanılan CRUISE faz 3 çalışma olup, 6 aylık takip sonucunda makula ödeminde düzelme saptanmıştır (110). Bizim çalışmamızda da RVDT ve SRVT olmak üzere her iki grupta da makula ödemi ranibizumab enjeksiyonu sonrasında 6 ay içerisinde gerilemiştir.

Çalışmamızda ayrıca SRVT ve RVDT hastalarının ranibizumab tedavisi sonrası santral makula kalınlıkları ve görme keskinliği değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Fakat 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın aksine bu konuda Kriechbaum ve ark.'nın 1.0 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 8 SRVT ve 21 RVDT olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada ise 12 aylık izlem sonucunda RVDT'ye bağlı ödem olan grupta görme keskinliğinde artış, makula kalınlığında azalma saptanırken SRVT'ye bağlı ödem olan grupta düzelme görülmemiştir. Bu durumun SRVT grubunda olgu sayısının az olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür (137).

Yang ve ark.'nın retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi olan 20 hastayı inceledikleri çalışmada, hastalara 3 aylık intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu takiben retinada iskemik alanlara makular grid laser ve scatter laser fotokoagülasyon uygulanmıştır. Tedavi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ve logMAR görme keskinliği değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edilmiştir. 15 hastanın gözünde 12 aylık takipler süresinde makular ödemde tam rezolüsyon izlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ven dal tıkanıklığının tedavisinde erken uygulanan bevacizumab enjeksiyonu ve laser fotokoagülasyon görsel sonuçlar üzerinde ve makula ödeminin kaybolmasında oldukça etkili bulunmuştur (138).

Campochiaro ve ark. ranibizumab ile tedavi edilen 34 RVDT ve 32 SRVT olgusunun uzun dönem sonuçlarını araştırmışlardır. Ven dal tıkanıklığı olgularının %50'sinde (n=17) ödem 6 ay içerisinde, %76'sında ise 2 yıl içerisinde kaybolmuştur. Ödem kaybolmayan hastalara 4 yıl içerisinde ortalama 3,2 enjeksiyon uygulanmıştır. Santral retina ven tıkanıklığı olgularının ise %44'ünde (n=14) ödem kaybolmuştur. Ödem kaybolmayan

hastalara 4 yıl içerisinde ortalama 5,9 enjeksiyon uygulanmıştır. Çalışmaya göre ranibizumab ile tedavi edilen RVDT olan hastaların uzun dönem sonuçları ve görsel prognozları çok iyi bulunmuştur. Bunun yanında SRVT olan hastaların daha sık enjeksiyon gereksinimleri olduğu ve uzun dönemde görsel prognozlarının olumsuz olduğu görülmüştür (112).

Anti-VEGF ilaçların yaygın kullanılmaya başlanmasından sonra bu ilaçların yan etkileri de araştırılmıştır. Bu ilaçların üveit, retina dekolmanı, katarakt, endoftalmi ve göz içi basıncı artışı gibi birçok yan etkileri bulunmaktadır (139,140). BRAVO- CRUISE çalışmasında katarakt, retina dekolmanı, endoftalmi ve vitreus hemorajisi, akut myokard infarktüsü, hemorajik inme gibi yan etkiler gözlenmiştir (110). Çalışmamızda 4 olguda geçici subkonjonktival kanama dışında herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Anti-VEGF ilaçlara bağlı göz içi basıncı artışı nadir bir yan etki olarak görülse de bu konuda Kim ve ark.'nın yaptıkları 724 olguyu içeren (629 neovasküler SMD, 95 RVT) çalışmada hastaların %3.7'sinde göz içi basıncı artışı saptanmıştır ($p>0.05$). Çok sayıda yapılan anti-VEGF enjeksiyonlarının göz içi basıncı artışında herhangi bir risk oluşturmadığı gözlenmiştir (141).

Çalışmamızda da RVDT grubunda tedavi öncesi ortalama GİB değeri $14,1\pm1,3$ iken tedavi sonrası $14,5\pm1,5$ olarak ölçülmüştür. SRVT grubunda ise tedavi öncesi $15,2\pm2,1$, tedavi sonrası ise $15,7\pm2,6$ olarak ölçülmüştür. Çalışmamızın sonuçlarına göre multipl intravitreal ranibizumab enjeksiyonlarıyla GİB artışı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre retina ven tıkanıklığı tanısı konulan hastalara tanıdan kısa süre sonra uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisi görsel prognozu iyileştirmekte ve OKT'de santral makula kalınlıklarını azaltmaktadır. Sonuçlarımız literatürde olan çok sayıda çalışma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. Retina ven tıkanıklıklarında intravitreal ranibizumabın etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu kanısındayız.

6. SONUÇLAR

Retina ven tıkanıklığı toplumda 2. en sık görülen erken ve hızlı tedavi edilmediği takdirde görme kaybıyla sonuçlanabilen retinanın vasküler hastalığıdır. Makula ödemi görme kaybının en önemli nedenidir. Santral retina ven tıkanıklığı ve ven dal tıkanıklığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalara rağmen halen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Grid laser fotokoagülasyonun santral retina ven tıkanıklığı olanlara önerilmemesi, iatrojenik parasantral skotom oluşturma riski ve tedaviye direnç, cerrahi operasyonların ciddi komplikasyonlara yol açabilmesi ve intravitreal kortikosteroid enjeksiyonlarının da kortikosteroidlere bağlı yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlanmıştır. Yapılan çalışmalarda retina ven tıkanıklıklarında vitreusta VEGF seviyesinin arttığı tespit edilmiş ve artan VEGF’inde makula ödeme neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenden dolayı anti-VEGF ilaçların RVT’ye bağlı makula ödeminde kullanılabileceği ortaya konmuştur.

Retina ven tıkanıklıklarında tanıdan kısa süre sonra uygulanan intravitreal Anti-VEGF tedavi makula ödemi azaltmada oldukça etkili bir tedavi yöntemidir. Anti-VEGF tedavi özellikle erken dönemlerde görsel sonuçları iyileştirmekte ve OKT’de santral makula kalınlıklarını azaltmaktadır. Anti-VEGF ajanların etkinliği yönünden santral retina ve retina ven dal tıkanıklıkları arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Anti-VEGF tedavileri kendi içlerinde karşılaştıran çalışmaların çoğu intravitreal bevacizumab ile ranibizumabın etkilerini benzer olarak bulsa da erken dönemde intravitreal ranibizumabın daha etkili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Non-iskemik SRVT’de tedavi sonrası santral makula kalınlıkları ve görme keskinliği değişimleri ile tedavi öncesi değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken iskemik SRVT’de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Non-iskemik RVD’de tedavi sonrası santral makula

kalınlıkları ve görme keskinliği değışimleri ile tedavi öncesi değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken iskemik RVDİ'de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Multipl intravitreal ranibizumab enjeksiyonuyla GİB artışı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda erken uygulanan intravitreal ranibizumabın makula ödemi azalttığı, görme keskinliğini (logMAR) arttırdığı ve OKİ'de santral makula kalınlıklarını tedavi sonrası 3. aydan başlamak üzere 18. aya kadar azalttığı gösterilmiştir.

Tüm bu veriler göz önüne alındığında retina ven tıkanıklıklarında Anti-VEGF ajanların görsel prognoz üzerine etkili olduğu ve yan etkilerinin minimum olduğu kabul edilmiştir. Tüm bunlardan dolayı hasta yaşam kalitesi ve süresi de göz önüne alındığında Anti-VEGF ajanlar günümüzde retina ven tıkanıklıklarında kullanılabilecek ilk ve en etkili ajanlardan birisi olarak gösterilmektedir.

7. ÖZET

Amaç

Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ve fovea kalınlığı değişikliklerini incelemek.

Gereç ve Yöntem

2010-2015 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina ve Vitreus Kliniği'ne başvurmuş, İndirekt Oftalmoskopi, Fundus Floresein Anjiyografi ve Optik Kohorens Tomografi ile Retina Ven Tıkanıklığına bağlı makula ödemi tanısı konulmuş, tedavi olarak intravitreal ranibizumab uygulanmış ve en az 18 aylık takipleri kliniğimizde yapılmış 80 hastanın 80 gözü retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların enjeksiyon öncesi Fundus Floresein Anjiyografileri yapıldı. Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 3, 6, 12 ve 18. aylarda ki LogMAR görme keskinliği ve Optik Kohorens Tomografi ile fovea kalınlık değerleri incelendi.

Bulgular

Ortalama yaşları 64,5 olan 80 olgunun 80 gözü çalışmaya dahil edildi. 28 gözde santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), 52 gözde retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) mevcuttu.

Görme keskinliği enjeksiyon öncesi ortalama 0,7 (2,1-0,1) logMAR iken 3. ayda 0,4 (2,1-0,0), 6. ayda 0,3 (2,1-0,0), 12.ayda 0,3 (3,0-0,0), 18. ayda ise 0,3 (3,0-0,0) idi ve görme keskinliğinde tedavi öncesine göre tüm takip dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

OKT'de santral makula kalınlığı enjeksiyon öncesi 550 µm iken enjeksiyon sonrası 3. ayda 277,5 µm, 6.ayda 237,5 µm, 12. ayda 212,5 µm, 18. ayda ise 213,5 µm olarak ölçüldü ve OKT'de santral makula kalınlığında tedavi öncesine göre tüm takip dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sonuç

Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi gelişen olgularda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası erken dönemde makula ödemi azalmakta ve görme keskinliği artmaktadır. İlerleyen dönemlerde ise görme korunmaktadır. Ancak bu anatomik ve fonksiyonel düzelmenin sürekliliğinin gösterilmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Anti- VEGF tedavi, makula ödemi, retina ven tıkanıklığı

8. SUMMARY

Aim

The purpose of this study was to investigate changes in visual acuity and foveal thickness after intravitreal ranibizuman injections in the treatment of macular edema caused by retinal vein occlusions.

Material – Method

Patients diagnosed with macular edema secondary to Retinal Vein Occlusion in the Retina=Vitreous Clinic of Ankara University Medicine Faculty during 2010-2015 had been included in this study. 80 eyes of 80 patients treated with intravitreal ranibizumab agents with at least 18 months of follow up was retrospectively recruited. Fundus Fluorescein Anjiography was obtained in every patient before treatment. Best corrected visual acuity according to LogMAR chart and foveal thickness measurments with Optical Cohorenece Tomography was examined before injection and postinjection 3rd, 6th, 12th and 18th months.

Results

80 eyes of 80 patients with a median age of 64,5 were included. 28 eyes had central retinal vein occlusion (CRVO), 52 eyes had branch retinal vein occlusion (BRVO).

Pre-injection visual acuity was; 0,7 (2,1-0,1) logMAR, 0,4 (2,1-0,0) logMAR at 3rd, 0,3 (2,1-0,0) logMAR at 6th, 0,3 (3,0-0,0) logMAR at 12th and 0,3 (3,0-0,0) logMAR 18th month. Visual acuity increased significantly during all visits when compared with initial VA.

Central macular thickness measured manually by OCT, was 550 µm preinjection, 277,5 µm at 3rd, 237,5 µm at 6th, 212,5 µm at 12th, and 213,5 µm 18th month. Central macular thickness decreased significantly during all visits when compared with initial central macular thickness.

Conclusion

Intravitreal injection of ranibizumab in the patients of macular edema secondary to Retinal Vein Occlusion, effectively decreases the macular edema and increases visual acuity in short term. During long-term vision was preserved. Further long term studies are needed to show the continuity of this anatomic and functional improvement.

Key words: Anti-VEGF Therapy, Macula edema, retinal vein occlusion

9. KAYNAKLAR

1. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophtalmol* 1984; 98: 271-282.
2. The Central Vein Occlusion Study Group.: M report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular oedema in central vein occlusion. *Ophthalmology*. 1995;102:1425-1433.
3. Mandelcorn MS, Nrusimhadevara RK.: Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina*. 2004;24:348-355.
4. Weiss JN, Bynoe LA.: Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2001;108:2249-2257.
5. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al.: Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2005;25:851-855.
6. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 309-15.
7. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27:419-25.
8. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels. 2nd Edition. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998:277-89.

9. Duker J, Weitter JJ. Duane's foundations of clinical ophthalmology. In: Tasman W, Jaeger EA (Editors). Ocular circulation. New York: JB Lippincott, 1991:1- 34.
10. Mc Donnell JM. Ocular embryology and anatomy. In Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989; 1: 13-16.
11. Ogden TE. Topography of the retina. In Ryan SJ, Retina, the CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989; 2: 32-36.
12. Jampol LM. Macular edema. In Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltiman, Toronto 1989; 2: 81-88.
13. Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papil-edema following cataract extraction: a fluorescein fundoscopic and angiographic study: Arch Ophthalmol 1966; 76: 646-661.
14. Braithwaite T, Nanji AA, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10):CD007325.
15. Francisco J.A, Valentin H, Andrzej G. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. Mediators of inflammation volume 2014, article id 432685,6 pages.
16. S. Fekrat and D. Finkelstein, "Venous occlusive disease,"in Vitreoretinal Disease:The Essentials, C.D. Regillo, G.C. Brown, and H.W. Flynn Jr., Eds., chapter 9, pp. 117-132, 1999.
17. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R.. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Oct;19(10):2364-7.

18. S. C. Whitman, P. Ravisankar, H. Elam, and A. Daugherty. "Exogenous interferon- γ Enhances atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice" *The American Journal of Pathology*, vol. 157, no.6, pp. 1819-1824, 2000.
19. Stanley A. Vinocres, Nancy L. Derevjaniuk, Hiroaki Ozaki, Naoyuki Okamoto, Peter A. Campochiaro. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema *Documenta Ophthalmologica* 01-1999, Volume 97, 217-228.
20. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, Jian K, Sakamoto I, Nakano K. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):256-61.
21. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S Vitreous inflammatory factors and macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*, vol.96, no.2, pp.302-304, 2012.
22. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, Osborne NN, Reichenbach A. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, vol.25, no.4, pp.397-424, 2006.
23. W.D. Stamer, D. Bok, J. Hu, G. J. Jaffe. "Aquaporin-1 channels in human retinal pigment epithelium: role in transepithelial water movement" *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol.44, no.6, pp.2803-2808, 2003.
24. Tretiach M, Madigan MC, Wen L, Gillies MC, *Neurosci Lett*. Effect of Müller cell co-culture on in vitro permeability of bovine retinal vascular endothelium in normoxic and hypoxic conditions. 2005 Apr 22;378(3):160-5. Epub 2005 Jan 6.

25. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res.* 2004 Sep-Oct;36(5):241-9.
26. Duker JS. Retina and Vitreous. Yanoff M, Duker JS (eds): *Ophthalmology*. Mosby, 2004: 8.
27. Leber T. Die Krankheite der Netzhaut und des Sehnerven. In: Graefe-Saemisch. *Handbuch der Gesamten Augenheilkunde*. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann; 1877:531.
28. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 1993; 100: 423-428.
29. Staurenghi G, Lonati C, Aschero M, et al. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 211-213.
30. 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; 120:1644-5.
31. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab(Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. *Retina*. 2007;27:141-149.
32. Koyanagi Y. The role of arteriovenous crossing for occurring of retinal branch vein occlusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1928;81:219-231.
33. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*.1993;100:423-428.

34. Retinal vascular disease. In American Academy of Ophthalmology: Retina and Vitreus. San Francisco, 2005-2006;12:136-145.
35. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamic of branch retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1999;106:2054-2062.
36. Seitz R. The Retinal Vessels: Comparative Ophthalmoscopic and Histologic Studies on Healthy and Diseased Eyes. St. Louis, MO: CV Mosby; 1964:28.
37. Corvi F, Querques G, La Spina C, et al. Dynamic and static retinal vessel analyses in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. Retina. 2015 Apr 29.
38. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM: The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000;98:133-141.
39. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, et al.: Abnormal blood viscosity and haemostasis in longstanding retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol. 1983;67:137-142.
40. Rehak J, Rehak M. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities Current Eye Research. 2008;33:111- 131.
41. Özdek S, Yülek F, Gurelik G, et al. Simultaneous central retinal vein and retinal artery branch occlusions in two patients with homocystinemia. Eye. 2004;18:942-945.
42. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the beaver dam eye study. Archives of Ophthalmology. 2008; 126(4):513-8.

43. Hayreh SS. Central retinal vein occlusion. In Nagpal P.N. Retinal vascular disorders, ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, Pennsylvania.1998, Vol 4, 559-590.
44. Petr Kolar. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. Journal of Ophthalmology volume 2014.
45. Williamson TH, Rumbley A, Lowe GDO. Blood viscosity, coagulation and activated protein C resistance in the central retinal vein occlusion: A population controlled study.Br J Ophthalmol. 1996; 80: 203 -208.
46. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. Mol Ther. 2008 Apr;16(4):791-9.
47. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M., et al. Differentiation of ischemic from nonischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1990; 228:201-217.
48. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol. 1997 Apr;115(4):486-91.
49. The Central Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central vein occlusion. Arch Ophthalmol, 1997; 115:486-491 (17).
50. Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, et al. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. Am J Ophthalmol 1992; 113: 664-668.

51. Xu L, Liu WW, Wang YX, Yang H, Jonas JB. Retinal vein occlusions and mortality: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2007 Dec;144(6):972-3.
52. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1993;116: 286-296.
53. Frangeih GT et al. Histopathologic study of BRVO. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100:1132-40.
54. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, Nguyen HP, Wang JJ, Wong TY. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1094-1101.
55. Yeh S, Kim SJ, Ho AC, Schoenberger SD. Therapies for macular edema associated with central retinal vein occlusion: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2015 Apr; 122(4): 769-78.
56. Noma H, Funatsu H, Mimura T. Functional-morphologic correlates in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema. *Retina.* 2011 Nov;31 (10): 2102-8.
57. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980: 87; 91-98.
58. Phillips S, Fekrat S, Finkelstein D. Branch retinal vein occlusion. In: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, eds. *Retina*, (4th Edition), vol II. Mosby 2005;5: 1349-1354.
59. Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005 Aug;140(2):200-6.

60. Fujimoto JG, Hee MR, Duang D. Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, eds. Optical coherence tomography of ocular diseases. Thorofare, NJ: SLACK; 2004: 3-20.
61. Huang D, Swanson EA, Lin CP. Optical coherence tomography. Science 1991; 254: 1178-1181.
62. Lerche RC, Schaudig U, Scholz F. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion-imaging and quantification with optical coherence tomography. Ophthalmol Surg Lasers 2001; 32: 272-280.
63. Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK Jr. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. Retina 2003; 23: 343-347.
64. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. Am J Ophthalmol. 1994 Apr 15;117(4):429-41.
65. Hayreh SS. Management of central retinal vein occlusion. Ophthalmologica, 2003; 217:167-188.
66. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. Am J Ophthalmol 1994; 118: 421-429.
67. Yamamoto T, Kamei M, Yokoi N. Comparative effect of antiplatelet therapy in retinal vein occlusion evaluated by the particle-counting method using light scattering. Am J Ophthalmol 2004; 138; 809-817.
68. Elman MJ. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: Results of a pilot study. Trans Am Ophthalmol Soc, 1996; 94: 471-504.

69. Ghazi NG, Nouredine B, Haddad RS. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina*, 2003; 23:780-784.
70. Glacet-Bernard A, Zourdani A, Milhoub M. Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001; 239:909-914.
71. Chen HC, Wiek J, Gupta A. Effect of isovolaemic haemo-dilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 162-167.
72. The Central Vein Occlusion Study Group: A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: the CVOS Group N Report, *Ophthalmology*, 1995; 102: 1434-1444.
73. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group *Arch Ophthalmol*. 1986 Jan;104(1):34-41.
74. Maar N, Luksch A, Graebe A. Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 987-991.
75. Lip PL, Belgore F, Blann AD. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2115-9.
76. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 821-829.

77. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1329-1332.
78. Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: A retrospective pilot study of 11 cosecutive cases. *Retina*, 2001; 21:408-415.
79. Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica* 2005; 219: 267-271.
80. Takahashi MK, Hikichi T, Akiba J. Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 294-9.
81. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 729-732.
82. Yamamoto S, Saito W, Yagi F. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheath-otomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 907-914.
83. Jonas JB, Akkoyun I, Kamppeeter B. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005; 19: 65-71.
84. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A. Intravitreal triamcinalone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:1131-1136.
85. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 419-425.

86. Hayashi K, Hayashi H. Intravitreal versus retrobulbar injections of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 972-982.
87. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 336-340.
88. Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 2024-2033.
89. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1134-1146.
90. Tischer E, Mitchell R, Hartman T. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991; 266: 11947-11954.
91. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676.
92. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-1039.
93. Bates DO, Hillman NJ, Williams B. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 2002; 200: 587-597.

94. Miller JW, Adamis AP, Shima DT. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994; 145: 574-584.
95. Malecaze F, Clemens S, Simorer-Pinotel V. Detection of vascular endothelial growth factor mRNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1476-1482.
96. Ishida S, Usui T, Yamashiro K. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2155-2162.
97. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-1140.
98. Bell C, Cynam E, Landfair DJ. Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165 mediated cellular responses in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1999; 35: 533-542.
99. Cunningham ET, Jr. Adamis AP, Altaweel M. A phase II randomized doublemasked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005; 112:1747-57.
100. Wroblewski JJ. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jan; 149(1); 147-54.
101. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.

102. Spaide RF, Laud K, Fine HF. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-90.
103. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:336-9.
104. Shahar J, Avery RL, Heilweil G. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26: 262-269.
105. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short term study. *Retina* 2006; 26: 279-284.
106. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Maia M, Roca JA. Comparison Of Two Doses Of Intravitreal Bevacizumab As Primary Treatment For Macular Edema Secondary To Branch Retinal Vein Occlusions: Results Of The Pan American Collaborative Retina Study Group At 24 Months. *Retina*. 2009 Nov-Dec;29(10):1396-403.
107. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Maia M, Roca JA. Comparison Of Two Doses Of Intravitreal Bevacizumab As Primary Treatment For Macular Edema Secondary To Central Retinal Vein Occlusions: Results Of The Pan American Collaborative Retina Study Group At 24 Months. *Retina*. 2010 Jul-Aug;30(7):1002-11.
108. Ferrara N, Damico L, Shams N. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26:859-870.

109. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: Crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 1999; 293:865-81.
110. Allen B. Thach, Linda Yau, Carol Hoang, Lisa Tuomi. Time to Clinically Significant Visual Acuity Gains after Ranibizumab Treatment for Retinal Vein Occlusion. BRAVO and CRUISE Trials. 2014 by the American Academy of Ophthalmology.
111. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Long-term Follow-up in the HORIZON Trial. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):802-9.
112. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, Marcus DM, Feiner L, Patel A. RETAIN Study Group Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):209-19.
113. Spaide RF, Chang JK. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009;147: 298-306.
114. Calugaru D, Calugaru M. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol*. 2015 Mar; 159(3): 607-8.
115. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*. 2013 Mar;155(3):429-437.
116. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week

- results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*. 2015 Mar; 122(3):538-44.
117. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, Lackner K. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*. 2015 Jul; 13 (7): 1254-63.
 118. Esrick E, Subramanian ML, Heir JS. Multiple treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 653- 657.
 119. 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.
 120. Chen SD, Sundaram V, Lochhead P. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 876-883.
 121. Jonas JB, Akkoyun I, Kamppeiter B. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetate. *Eye* 2005; 19: 65-71.
 122. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 336-340.
 123. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetate after single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110: 681-686.
 124. Peer J, Shweiki D, Itin A. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia associated iris neovascularization in a non-human primate. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:66-71.

125. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Yadav NK, Shetty BK. Clinical, anatomic and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2007 Apr;143(4):601-606.
126. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1102-1112.
127. Alfaro DV III, Jablon EP, Kerrison JB. Ranibizumab for the treatment of branch retinal vein occlusion-associated cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2699.
128. Wykrota H, Trzciakowski K, Gierek-Lapinska A. Ranibizumab treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. 8th EURETINA Congress, 22-25 May 2008.
129. Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC Study. *Am J Ophthalmol*. 2010 Sep; 150 (3) : 310-4.
130. Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 2008; 115:47-54.
131. Rouvas A, Petrou P, Vergados I, Pectasides D, Liarakos V, Mitsopoulou M, Ladas I. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for treatment of central retinal vein occlusion: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Dec;247(12):1609-16.
132. Sophie R, Hafiz G, Scott AW, Zimmer-Galler I, Nguyen QD, Ying H, Do DV, Solomon S, Sodhi A, Gehlbach P, Duh E, Baranano D. Long-term

outcomes in ranibizumab-treated patients with retinal vein occlusion; the role of progression of retinal nonperfusion. *Am J Ophthalmol*. 2013 Oct; 156(4):693-705.

133. Yuan A, Ahmad BU, Xu D, Singh RP. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *nt J Ophthalmol*. 2014 Feb 18;7(1):86-91.
134. Azad SV, Salman A, Mahajan D, Sain S, Azad R. Comparative evaluation between ranibizumab combined with laser and bevacizumab combined with laser versus laser alone for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014 Oct-Dec;21(4):296-301.
135. Puche N, Glacet A, Mimoun G, Zourdani A. Intravitreal ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a retrospective study of 34 eyes. *Acta Ophthalmol*. 2012 Jun; 90(4):357-61.
136. Stahl A, Agostini H, Hansen LL. Bevacizumab in retinal vein occlusion- results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1429- 1436.
137. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2008 Apr; 92(4):518-22.
138. Yang CS, Liu JH, Chung YC, Chou YB, Hung KH. Combination therapy with intravitreal bevacizumab and macular grid and scatter laser photocoagulation in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion.. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015 Apr;31(3):179-85.

139. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351: 2805-2816.
140. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Goldbaum M. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113: 1508.1-25.
141. Kim YJ, Sung KR, Lee KS, Joe SG, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Long-term effects of multiple intravitreal antivascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun; 157(6):1266-127.

EK

ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Retina Ven Tıkanıklıklarında Anti-VEGF Tedavi Sonuçları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Figen ŞERMET			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz:Kesitsel Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TİP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
122 Mart 2015
ASLI GİRİDİM
Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Retina Ven Tıkanıklıklarında Anti-VEGF Tedavi Sonuçları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:04-169-15	Tarih: 09 Mart 2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın dosya taraması olması nedeniyle hastaların kişisel özelliklerinin paylaşılmaması, verilerin araştırma amaçları dışında kullanılmaması ve çalışma sonuçlarının paylaşılmasında kişi mahremiyetinin korunması ön koşulu ile araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. Melli</i>
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Cihan Yurdaydin</i>
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. Gürel</i>
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Tanju Özçelikay</i>
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Cem Atbaşoğlu</i>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Serdar Öztürk</i>
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Serap Sivri</i>
Prof.Dr.Zarife ŞENOC AK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Zarife Şenocak</i>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Banu Çakır</i>
Doç.Dr.A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>A. Ruhi Söylü</i>
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Derya Öztuna</i>
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Selami Koçak Toprak</i>
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Nüket Kutlay</i>
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Önder İlgili</i>
Mithibe SUTAY	İşletme		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Mithibe Sutay</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının/KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

22 Mart 2015

ASLI GİBİDİR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.