



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

RETİNA VEN OKLÜZYONU HASTALARINDA FLORESEİN ANJİOGRAFİ BULGULARI İLE GÖRSEL PROGNOZ İLİŞKİSİ

Dr. Mustafa FİNCAN

UZMANLIK TEZİ

**Ocak 2024
İSTANBUL**



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

RETİNA VEN OKLÜZYONU HASTALARINDA FLORESEİN ANJİOGRAFİ BULGULARI İLE GÖRSEL PROGNOZ İLİŞKİSİ

Dr. Mustafa FİNCAN

**TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üye. Ebubekir DURMUŞ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Ocak 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde asistan hekim olan Dr. Mustafa FİNCAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "RETİNA VEN OKLÜZYONU HASTALARINDA FLORESEİN ANJİOGRAFİ BULGULARI İLE GÖRSEL PROGNOZ İLİŞKİSİ" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ebubekir DURMUŞ
(Göz Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

(imza)

Tarih: __/01/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“RETİNA VEN OKLÜZYONU HASTALARINDA FLORESEİN ANJİOGRAFİ BULGULARI İLE GÖRSEL PROGNOZ İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Mustafa FİNCAN;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2024

BİLGİLENDİRME

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde bünyesinde hazırladığım bu uzmanlık tezinin kendi tarafımdan ve kendi sözcüklerimle yazılmış orijinal bir çalışma olduğunu ve bu tezde;

- Bu tezin hazırlanması sürecinde elde edilen veriler ile herhangi bir yerde sunum veya yayın yapılmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ebubekir DURMUŞ katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Mustafa FİNCAN

TEŞEKKÜR

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu değerli hocam Sn. Prof. Dr. Halit OĞUZ'a,

Oftalmoloji uzmanlık eğitimim süresince birçok konuda desteğini hissettiğim, hoşgörüsü ve sabırla yol gösteren, tezimin planlanması ve yürütülmesi sürecinde kıymetli vaktini ayıran değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ebubekir DURMUŞ'a,

Eğitimim süresince klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı veren Doç. Dr. Fehim ESEN'e ve tüm değerli uzman hekimlere,

Bu hastanedeki eğitime başladığım ilk günden itibaren destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma,

Her daim sevgi ve desteklerini arkamda hissettiğim, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, sevincimle sevinen üzüntümle benden daha çok üzülen en değerli varlıklarım canım annem ve canım babama, çok sevdiğim kardeşlerime,

Teşekkür ederim.

Dr. Mustafa FİNCAN

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANATOMİ.....	3
2.1.1. Retina	3
2.1.2. Makula (Santral Retina).....	3
2.1.3. Kan – Retina Bariyeri	4
2.2. KAN DOLAŞIMI.....	4
2.2.1. Retinal Dolaşım	4
2.2.2. Koroidal Dolaşım.....	5
2.3. RETİNA VEN OKLÜZYONLARI	5
2.3.1. Retina ven dal oklüzyonlarında patogeneze	6
2.3.2. Retina ven dal oklüzyonu risk faktörleri.....	7
2.3.3. Retina ven dal oklüzyonunda klinik ve tanı.....	8
2.3.4. Retina ven dal oklüzyonunda görüntüleme	9
2.3.5. Retina ven dal oklüzyonlarında yönetim ve tedavi.....	11
2.3.6. Risk faktörlerinin medikal yönetimi	11
2.3.7. Retina ven dal oklüzyonu tedavisi	12
2.3.7.1. Laser fotokoagülasyon	12
2.3.7.2. İntravitreal tedaviler.....	14
2.3.7.3. İntravitreal steroidler.....	14
2.3.7.4. Anti-VEGF tedavisi	16
2.3.7.5. Cerrahi tedavi.....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19

4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ.....	35
KAYNAKLAR	36

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

EK 2: İNTİHAL RAPORU



KISALTMALAR

DM	: Diyabetes mellitus
DMÖ	: Diyabetik makula ödemi
DRP	: Diyabetik retinopati
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ERM	: Epiretinal membran
FA	: Floresein anjiyografi
FAZ	: Foveal avasküler zon
GİB	: Göz içi basınç
GK	: Görme keskinliği
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
HVO/HVT	: Hemisferik ven oklüzyonu/tıkanıklığı
İLM	: İnternal limitan membran
İVTA	: İntravitreal triamsinolon
KNV	: Koroidal neovaskülarizasyon
NV	: Neovaskülarizasyon
OD	: Optik disk
OKT	: Optik koherens tomografi
OKTA	: Optik koherens tomografi anjiyografi
PBF	: Plasental büyüme faktörü
PPV	: Pars plana vitrektomi
RPE	: Retina pigment epiteli
RVDO/RVDT	: Retina ven dal oklüzyonu/tıkanıklığı
RVO/RVT	: Retina ven oklüzyonu/tıkanıklığı
SD OKT	: Spectral domain optik koherens tomografi
SRA	: Santral retinal arter
SRV	: Santral retinal ven
SRVO/SRVT	: Santral retinal ven oklüzyonu/tıkanıklığı
SS	: Standart sapma
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YBMD	: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. RVO'ların sınıflandırılması.	6
Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve makula tutulumuna göre dağılımı.	211
Tablo 4.2. Sistemik hastalıkların gruplara göre dağılımı.	233
Tablo 4.3. Hastaların takip durumlarına göre dağılımı.	244
Tablo 4.4. Hasta gruplarına göre uygulanan lazer ve intravitreal enjeksiyon tedavilerinin dağılımı.	255
Tablo 4.5. Grupların farklı zaman dilimlerindeki görme keskinlikleri.	266
Tablo 4.6. Makula tutulum (+) grubunun farklı zaman dilimlerindeki görme keskinliklerinin kıyaslanması.	288
Tablo 4.7. Olguların iskemi durumu ve komplikasyon dağılımı.	288

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Sağ gözde makulası korunmuş major RVDO olgusunun fundus fotoğrafı ve FFA görüntüsü.	6
Şekil 2.2.	Makula dolaşımı etkilenmiş kronik dönem RVDO olgusu fundus fotoğrafı ve FFA görüntüsü.	9
Şekil 2.3.	Scatter laser fotokoagülasyon uygulanmış sağ superotemporal RVDO olgusu fundus ve FFA görüntüsü.	144
Şekil 2.4.	Takiplerinde makula ödemi gelişen makuler RVDO olgusunun intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu öncesi ve sonrası (2. ay) OCT kesitleri.	17
Şekil 4.1.	Makula tutulum (-) ve makula tutulum (+) gruplarının sistemik hastalıklarının dağılımı.	244
Şekil 4.2.	Grupların uygulanan farklı lazer tedavi yöntemlerine göre dağılımı.	266
Şekil 4.3.	Grupların farklı zaman dilimlerindeki görme keskinlikleri aralığı ve değişimi.	277

ÖZET

RETİNA VEN OKLÜZYONU HASTALARINDA FLORESEİN ANJİOGRAFİ BULGULARI İLE GÖRSEL PROGNOZ İLİŞKİSİ

Retinal ven oklüzyonu (RVO), diyabetik retinopatiden (DRP) sonra görme kaybına en sık sebep olan retinal vasküler hastalıktır. Makulası etkilenen hastalarda genellikle görme kaybı meydana gelir. Bununla birlikte periferik oklüzyonu olan olgular asemptomatik olabilir. Fundus floresein anjiyografi (FFA) RVO'yu tespit etmek ve tedavi sonrası hastaları takip etmek için kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir. Bu çalışmada retina ven dal oklüzyonu olgularında fundus floresein anjiyografi (FFA) bulguları ile diğer sistemik durumlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bunların görme prognozu üzerine etkisini araştırmak ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek hedeflenmiştir.

Çalışmada 2016 Ocak-2021 Aralık tarihleri arasında İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminden en az 1 gözünde retina ven dal oklüzyonu sebebiyle takipli 52 hastanın 52 gözü dahil edildi. Hastaların elektronik arşivlerimizdeki dosyaları ve FFA görüntülemeleri retrospektif taranarak incelendi. FFA'daki makula etkilenimi ve iskemi durumu not edildi. Başlangıç, 1, 3, 6, 12, 24. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri kayıt edildi. Ayrıca hastalardan izin alınarak geçmişteki kullandığı ilaçlar, sosyodemografik özellikleri, alışkanlıkları, sistemik hastalıkları kaydedildi. Takip süresince uygulanan enjeksiyon sayıları ve gelişen komplikasyonlar da arşivlerden taranarak tespit edildi.

Toplanan verilerin istatistiksel analizleri NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı.

Çalışmamıza 22'si erkek (%42), 30'u kadın (%58) 52 hastanın 52 gözü dahil edilmiştir. Bilateral hastalığı olanlarda hastaların daha az gören ve makulası tutulan gözleri çalışma gözü olarak alınıp diğer gözleri çalışmaya dahil edilmemiştir. 8 olguda (%15,4) makula tutulumu yok iken, 44 olguda (%84,6) makula tutulumu izlendi. Hastaların ortalama tanı yaşı makula tutulumu olmayan grupta $59,63 \pm 9,81$, makula tutulumu olan grupta $58,36 \pm 10,83$ idi. Sosyodemografik özelliklerin, alışkanlıkların, sistemik

hastalıkların makula tutulum durumu üzerinde etkisi izlenmedi. Takipleri süresince çalışma gözlerine uygulanan intravitreal enjeksiyon sayılarına bakıldığında makula tutulum (-) grupta ortalama 0,75 enjeksiyon ($\pm 1,04$), makula tutulum (+) grupta ise ortalama 4,75 enjeksiyon ($\pm 4,75$) uygulanmıştır ($p=0,003$). Makula tutulumu (-) grubunun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) logMAR cinsinden başlangıç, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,131$). Makula tutulumu (+) grubunun EİDGK (logMAR) başlangıç, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,005$). Makula tutulum (+) grupta iskemi gelişme oranı istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu ($p=0,151$).

Retina ven dal oklüzyonu hastalarında sistemik hastalıklar, demografik özellikler makula etkilenimi üzerine etkisizdir. Makula etkilenim durumuna göre başlangıç ve nihai görme keskinliği, enjeksiyon sayısı, görme prognozu istatistiksel anlamlı derecede değişmektedir. Perifer iskemi gelişimi ve saçılımı (scatter) lazer fotokoagülasyon ihtiyacı makula etkileniminden bağımsızdır.

Anahtar Kelimeler: Retina ven oklüzyonu, fundus floresein anjiyografi, retinal vasküler hastalıklar, intravitreal enjeksiyon, lazer fotokoagülasyon

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY FINDINGS AND VISUAL PROGNOSIS IN PATIENTS WITH RETINAL VEIN OCCLUSION

Retinal vein occlusion (RVO) is the second most common cause of vision loss due to retinal vascular diseases, following diabetic retinopathy (DRP). Patients with macular involvement generally have vision loss. However, cases with peripheral vein occlusion may be asymptomatic. Fundus fluorescein angiography (FFA) is a useful imaging method for detecting RVO and monitoring patients after treatment. This study aims to evaluate the relationship between fundus fluorescein angiography (FFA) findings and other systemic conditions in branch retinal vein occlusion cases, and to investigate their impact on visual prognosis and treatment responses.

In the study, 52 eyes of 52 patients followed up for branch retinal vein occlusion in the Retina Unit of İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital Ophthalmology Clinic between January 2016 and December 2021 were included. Patients' files and FFA images in our electronic archives were retrospectively reviewed. The macular involvement and ischemic areas shown in FFA were noted. Best corrected visual acuities at baseline, 1, 3, 6, 12, and 24 months were recorded. Additionally, patients' past medications, sociodemographic characteristics, habits, and systemic diseases were recorded with their consent. The number of injections administered and complications developed during follow-up were identified and recorded. Statistical analyses of the collected data were performed using NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA).

Our study included 52 eyes of 52 patients, 22 males (42%) and 30 females (58%). In patients with bilateral disease, eye with lower vision and macular involvement were taken as the only eye included in the study. While 8 cases (15.4%) had no macular involvement, 44 cases (84.6%) were observed with macular involvement. The average age of diagnosis was 59.63 ± 9.81 in the group without macular involvement, and 58.36 ± 10.83 in the group

with macular involvement. No effect of sociodemographic characteristics, habits, and systemic diseases on the status of macular involvement was observed. For the number of intravitreal injections applied during follow-up, an average of 0.75 injections (± 1.04) were applied in the macula involvement (-) group, while an average of 4.75 injections (± 4.75) were applied in the macula involvement (+) group ($p=0.003$). No statistically significant change was observed in the best corrected visual acuity (BCVA) of the macula involvement (-) group in between the averages of baseline, 1st, 3rd, 6th, 12th, and 24th months ($p=0.131$). A statistically significant change was observed in the BCVA of the macula involvement (+) group at baseline, 1st, 3rd, 6th, 12th, and 24th months ($p=0.005$). The rate of ischemia development in the macula involvement (+) group was found to be higher, although not significantly ($p=0.151$).

In patients with branch retinal vein occlusion, systemic diseases and demographic characteristics are not indicators for macular involvement. Initial and final visual acuity, number of injections, and visual prognosis vary significantly depending on the status of macular involvement. The development of peripheral ischemia and the need for scatter laser photocoagulation are independent of macular involvement.

Keywords: Retinal vein occlusion, fundus fluorescein angiography, retinal vascular diseases, intravitreal injection, laser photocoagulation

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Retinal ven oklüzyonu (RVO), diyabetik retinopatiden (DRP) sonra görme kaybına en sık sebep olan retinal vasküler hastalıktır (1). RVT, retinal venin lamina kribroza düzeyinde tıkanması ile oluşan santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal venin dallarından bir veya birden fazlasının tıkanması sonucu oluşan retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) olarak ikiye ayrılmaktadır (2). Ek olarak, optik sinirin önünde, santral retinal venin yalnızca gövdesinin tıkanması ile ortaya çıkan ve hemisferik ven tıkanıklığı (HVT) olarak isimlendirilen üçüncü bir grup daha bulunmaktadır (3). Retinal ven dal tıkanıklığının sıklığı, santral retinal ven tıkanıklığına göre 5 kat daha fazladır (4).

RVT birçok risk faktörüyle ilişkili vasküler bir patolojidir. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, ateroskleroz ve hiperviskosite sendromları gibi sistemik hastalıklar ile RVT arasında güçlü ilişki olduğunu gösteren klinik çalışmalar olduğu gibi, oküler hastalıklardan glokom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6).

RVT’de görme azalmasının nedeni maküler ödem ve makulanın perfüzyon yetersizliğidir. Makula ödeminin şiddeti ve süresi bu bölgedeki dejeneratif değişiklikler ile ilişkilidir. Bunlar dışında RVDT’de tıkanıklığın geliştiği bölge, tıkanıklık derecesi ve kollateral dolaşımın etkinliği de görsel prognozu etkileyen faktörlerdir (7).

Görme problemleri ile başvuran olgularda fundus muayenesinde; retinal venlerde dilatasyon, intraretinal hemorajiler, yumuşak eksuda, optik diskte ödem, intraretinal ve makula ödemi görülmektedir (8). Bununla birlikte periferik oklüzyonu olan olgular asemptomatik olabilir.

Hasta anamnezi ve klinik bulgular ile RVDO tanısı genellikle konur. Ancak tedavi kararı ve hastalık takibinin daha iyi yapılabilmesi amacıyla görüntüleme tekniklerinden faydalanılır. Klinikte bu amaçla optik koherens tomografi (OKT), fundus floresin anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) gibi yardımcı görüntüleme yöntemleri kullanılır.

RVDO perfüzyon durumuna göre iskemik tip ve iskemik olmayan tip olarak ikiye ayrılır. Olguların yaklaşık %30’u iskemik tiptedir. Fundus floresin anjiyografide (FFA) beş disk çapından daha geniş non-perfüze alanın izlenmesi iskemik tip olarak değerlendirilir ve

neovaskularizasyonun bu tipte görülme oranı non iskemik tipe göre yüksektir. NVE veya NVD genellikle laser fotokoagulasyonun bir endikasyonu olarak kabul edilir.

Bununla birlikte tablonun oturduğu vakalarda FFA makula dolaşımını ve perfüzyon durumunu değerlendirmede iyi bir seçenektir.

Bu çalışmada RVT olgularında FFA bulguları ile diğer sistemik durumlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bunların görme prognozu üzerine etkisini araştırmak hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

2.1.1. Retina

Retina gözün en iç katmanıdır ve embriyolojik olarak nöroektodermden gelişir. İki tabakadan oluşmaktadır, bunlar dışta retina pigment epiteli (RPE) ve içte nöral retina (duyusal tabaka) tabakalarıdır. Bu tabakalar arasında ise potansiyel boşluk mevcuttur. Nöral retina ve RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, "subretinal alan" denir. RPE ve duyusal tabaka arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık bulunmamaktadır. Patolojik durumlarda bu tabakalar birbirinden ayrılıp, dekolmana sebep olabilir. Retina mikroskopik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu izlenir. Bunlar (içten dışa);

1. İç sınırlayıcı membran
2. Sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış sınırlayıcı membran
9. Fotoresptör hücre tabakası
10. Retina pigment epiteli

2.1.2. Makula (Santral Retina)

Optik disk (OD) temporalinde, süperior ve inferior retinal vasküler arklar arasında lokalize, horizontal uzunluğu 5-6 mm olan bölgedir. Merkezi retina (makula); umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifoveadan oluşmaktadır. Fovea, ortalama 0,25 mm kalınlığında, makulanın merkezi 1,5 mm'lik alanını oluşturan bölgedir ve görme alanının santral 5° 'lik bölümüne denk gelir. Foveal pit (foveola, çukurluk) santralinde fotoresptör tabakada sadece koniler bulunur ve bu hücreler yüksek görme keskinliği için

spesifikleşmiştir. Bu bölgede retinal kalınlık 150 µm'ye kadar düşmüştür. Çapı yaklaşık 0.35 mm kadardır. Umbo ise 150-200 mikron civarında, foveola merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen reflerdir.

Avasküler olan foveolanın beslenmesinden koryokapiller ağ sorumludur. Makula merkezindeki yaklaşık 250-600 mikron genişliğindeki bu damarsız alan foveal avasküler zon (FAZ) olarak isimlendirilir. FAZ kapiller halka ile çevrelenmiştir. Parafovea ise fovea etrafındaki 0,5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölge, retinada ganglion hücresi, intranükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın en kalın olduğu yerdir. Perifovea 1,5 mm çapındaki perifer kısımdır. Dış sınırı fovea santraline 2,75 mm uzaklıktadır. Bu bölgede retina periferine benzer şekilde ganglion hücre tabakası tek tabakaya düşer (9).

2.1.3. Kan – Retina Bariyeri

Dış Kan Retina Bariyeri: Retina pigment epiteli (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (zonula occludens ve zonula adherens) dış kan-retina bariyerini oluşturur

İç Kan–Retina Bariyeri: Retinal vasküler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. Bu bariyerler retinal fonksiyonlar ve devamlılığı için uygun ortamı sağlamaktadır.

2.2. KAN DOLAŞIMI

Retinanın beslenmesi iki ana sistem tarafından sağlanır; koroidal dolaşım ve retinal dolaşım. Retinanın 1/3 dış kısmı (dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epiteli) avaskülerdir ve koroid dolaşımından difüzyon ile beslenirken; 2/3 iç kısım vaskülerdir ve santral retina arterinden beslenir. Bununla birlikte; hem retina hem de koroid tabakalarının drenajı yüksek oranda santral retinal ven (SRV) ve dalları aracılığıyla olmaktadır (10). Ek olarak retina dokusu optik disk çevresindeki büyük dalları haricinde gerçek arter ve ven içermemektedir.

2.2.1. Retinal Dolaşım

Oftalmik arter optik sinir ile beraber optik kanaldan geçmektedir, ilk dalı olan santral retinal arter (SRA) papilladan yaklaşık 1 cm geriden optik sinire girer. Lamina kribrosadan geçerek optik disk merkezinden globa girdikten sonra retinal dallarını verir. Göz içerisine girdikten sonra ilk olarak superior ve inferior, sonrasında nazal ve temporal dallara ayrılır (12).

Doku planında ise bu dalların oluşturduğu 4 farklı düzeyde kapiller ağlar mevcuttur. Radial peripapiller kapiller ağ sinir lifi tabakası seviyesinde ve optik disk çevresinde seyrederek (13,14). Yüzeyel kapiller plexus retinal ganglion hücre tabakasında bulunur ve daha büyük vasküler yapılardan oluşur. Derin kapiller plexus ise iç nükleer tabakanın iç ve dış sınırlarında 2 tabaka şeklinde bulunur.

Silioretinal arter, retinaya papilla temporalinden giren ancak koroidal sistem kökenli bir arterdir. FFA da retina damarlarından önce koroidle eşzamanlı boyanır. Santral retinal arter oklüzyonu olan gözlerde makulanın korunabilmesi açısından önemlidir.

2.2.2. Koroidal Dolaşım

Koroid anatomik olarak retina ve sklera tabakalarının arasında kalır. Optik sinirden başlayıp önde siliyer cisim şeklinde devam eder. Bu vasküler oluşum 3 farklı damar katmanından meydana gelir. Bunlar damar çapına göre dıştan içe doğru küçülür. En dıştaki ve büyük damarların oluşturduğu Haller tabakası; Haller katmanının dallanmasıyla oluşan Sattler katmanı ve iç kısımda en küçük çaptaki damarların oluşturduğu koryokapillaris koroidin ana bileşenleridir. Kan bu yapılara oftalmik arterin dalları olan kısa posterior siliyer arter, uzun posterior siliyer arterler ve anterior siliyer arterler aracılığıyla gelir (14). En iç kısımda sıkı bağlantılar içeren bruch membranı koroidi retinadan ayırır.

2.3. RETİNA VEN OKLÜZYONLARI

Retinal ven oklüzyonu (RVO), diyabetik retinopatiden (DRP) sonra görme kaybına en sık sebep olan retinal vasküler hastalıktır (1). Kadın-erkek cinsiyet arasında belirgin fark olmamakla birlikte hastalık sıklıkla 60-70 yaş aralığında izlenir. Bilateral tutulum %9 civarındadır. Ven oklüzyonları neredeyse her zaman arter ve venin ortak adventisya kılıfında olduğu arteriyovenöz çaprazlaşma noktasında oluşur (15,16), Retina ven oklüzyonu klinik pratikte tıkanıklığın konumuna göre santral retina ven oklüzyonu (SRVO) ve retina ven dal oklüzyonu (RVDO) olmak üzere kabaca ikiye ayrılır. Ek olarak, optik sinirin önünde, santral retinal venin yalnızca gövdesinin tıkanması ile ortaya çıkan ve hemisferik ven tıkanıklığı (HVT) olarak isimlendirilen üçüncü bir grup daha bulunmaktadır (3). Retinal ven dal tıkanıklığının sıklığı, santral retinal ven tıkanıklığına göre 5 kat daha fazladır (4). Bu sınıflamanın yanında hastalığın etkilediği bölgenin perfüzyon durumuna göre iskemik ve non-iskemik şeklinde ikiye ayrılır. Floresein anjiyografide beş disk çapından daha fazla perfüze olmayan bölgenin bulunması iskemik tip olarak kabul edilir (17).

Tablo 2.1. RVO'ların sınıflandırılması.

1. SRVO
Noniskemik SRVO
İskemik SRVO
Juvenil SRVO
2. HRVO
3. RVDO
Major RVDO
Hemisferik RVDO
Makuler RVDO
4. RVO + herhangi RAO



Şekil 2.1. Sağ gözde makulası korunmuş major RVDO olgusunun fundus fotoğrafı ve FFA görüntüsü.

2.3.1. Retina ven dal oklüzyonlarında patogenezi

RVDO oluşumunda başlıca; arteriyovenöz çaprazlaşma noktasında arterin vene basısı, damar duvarı dejenerasyonu ve anormal hematolojik faktörler rol oynar.

Arteriyovenöz bileşkede arter ve ven ortak adventisyal kılıfı paylaşmaktadır. Hipertansiyon ve diyabet gibi arter duvarında sertlik artışına (ateroskleroz) yol açan hastalıklarda ortak kılıfta arterin vene basısı sonucu ven lümeninde daralma ve buna sekonder türbülant kan akımı meydana gelmektedir. Türbülant akım sebebiyle oluşan endotel hasarı ve tromboz oluşumu sonucu damar tıkanıklığı gelişir (18). Bazı çalışmalarda, RVDO olgularının çoğunda tıkanıklık izlenen bölgede arterin venin üzerinde seyrettiği bildirilmiştir (19).

Önceki çalışmalarda arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde histolojik incelemede venöz bazal membranda fokal kalınlaşma, ekstrasellüler matriks ve adventisyada hiperplazi izlenmiştir (20). Hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı gibi sistemik faktörler

arter duvarında skleroza yol açarak RVDO'ya yatkınlık oluşturmaktadır. Ek olarak adventisyada kontraksiyona neden olarak mevcut basıyı artırabilir. Oklüzyonun distalinde retinada atrofi, intraretinal mikrovasküler anomaliler, neovaskülarizasyon ve kistoid makula ödemi oluşmaktadır.

Artmış kan vizkozitesi RVDO ile ilişkilendirilen diğer bir bozukluktur. Bazı araştırmalarda, RVDO ve hematokrit artışına bağlı hiperviskozite durumunun ilişkili olduğu bulunmuştur (21,22). Bunun dışında faktör XII eksikliği, protein C ve protein S yetersizliği, protrombin (Faktör II) gen mutasyonu, faktör V Leiden yüksekliği gibi koagülasyon kaskadındaki bozukluklar retina ven dal oklüzyonu ile ilişkilendirilen hastalıklardır.

2.3.2. Retina ven dal oklüzyonu risk faktörleri

Retina ven oklüzyonları için sistemik ve lokal birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar arasında RVDO gelişimi için ileri yaş, sistemik hipertansiyon, sigara içme öyküsü ve glokom öyküsü risk faktörüdür (23). Ayrıca hiperlipidemi, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve artmış vücut kitle indeksi ($>24 \text{ kg/m}^2$) ilişkili risk faktörlerindendir.

Diabetes mellitus ateroskleroz, arteriyovenöz kılıfta kontraksiyon ve artmış kan vizkozitesine yol açabildiğinden damar tıkanıklıklarına yatkınlık oluşturmaktadır. Ancak diabetes mellitusun SRVO için risk teşkil ederken RVDO için ilişkisi bulunmayan çalışmalarda mevcuttur (24).

Yine Behçet, Sarkoidoz, Wegener, Eales gibi periflebit ile seyreden hastalıklar oklüzyon riskini artırdığı bilinmektedir. Lösemi, polisitemi gibi sistemik dolaşımdaki kan hücrelerini artıran hastalıklarda, plazma proteinlerindeki değişimlerde (alfa-2 globulin yüksekliği gibi), trombofiliye yatkınlığı artıran; antifosfolipid antikor sendromu, hiperhomosistinemi, faktör 5 Leiden mutasyonu gibi kan hastalıkları da ven oklüzyonlarının nadir sebeplerindendir.

Oral kontraseptif kullanımı ve gebelik, artmış östrojen seviyelerinin etkisi sonucu hemodinamik bozukluklara neden olur ve RVT oluşmasına yatkınlığı arttırmaktadır (25).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerlerinin yüksekliği ve hafif- orta seviyede alkol kullanımı ise retina ven dal tıkanıklığı riskini azaltan faktörlerdir (26,27).

2.3.3. Retina ven dal oklüzyonunda klinik ve tanı

Retina ven dal oklüzyonlarında klinik oklüzyonun lokalizasyonuna göre değişebilmektedir. Tıkanıklık nihayetinde makulası etkilenen olgularda tek taraflı ani ağrısız görmede azalma ön planda görülür. Beraberinde santral skotom, parasantral skotomlar, sinir lifi demeti skotomları ve segmental periferik daralma paternleri gibi görme alanı defekleri de izlenebilir (28). Bunun yanında izole perifer etkilenimi olan, oklüzyonun optik diskten uzakta olduğu olgular semptom vermeyebilir. RVO'larda semptomlar özellikle makulası tutulmamış olgularda sinsi olabilir (29). Örneğin nazal kadran ven oklüzyonları yakınma oluşturmada rutin muayene esnasında tespit edilebilir.

RVDO tanısı çoğunlukla fundoskopi ile konmaktadır. Erken dönemde fundusta neredeyse her zaman oklüzyon noktasının arterin venin üzerinde seyrettiği çaprazlama noktası olduğu görülür. Haricinde oklüzyonun distalinde perifer doğru genişleyerek (venin drene ettiği bölge ile uyumlu, üçgenimsi) mum alevi hemoraji, nokta-leke hemorajiler, yumuşak eksudasyonlar, retinal ödem, vende dilatasyon ve tortuosite artışı yine akut dönem bulgularıdır.

3-6 ay içinde yumuşak eksudasyon ve hemorajilerde gerileme, etkilenen ven trasesinde skleroz, karşılığındaki arterde daralma ve kılıflanma oluşur. Mikrovasküler anomaliler, kapiller kompensasyon, kollaterallerin damar oluşumuyla birlikte kan akımında artış, ödemde gerileme kronik dönemde izlenir.

RVDO olgularının yaklaşık %20-30 unda FFA'da 5 disk çapından daha geniş iskemik alan izlenir. İskemik (non perfüze) tip olarak değerlendirilen bu gözlerin %40 ında 6-12 ay içinde arka segmentte neovaskülarizasyon (NVE, NVD) gelişir. RVDO'ya eşlik eden iskemik hastalık yok ise genellikle ön segmentte neovaskülarizasyon izlenmez (26,30).



Şekil 2.2. Makula dolaşımı etkilenmiş kronik dönem RVDO olgusu fundus fotoğrafı ve FFA görüntüsü.

2.3.4. Retina ven dal oklüzyonunda görüntüleme

Hastalığın tanı ve takibinde genellikle Fundus Floresein Anjiyografi (FFA), optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografiden (OKTA) yararlanılır.

FFA çekiminde intravenöz sulandırılmış steril floresein enjeksiyonu sonrası fundus görüntülemeleri yapılır. Normal retina damarlarında floreseinin ekstrasvasküler alana kaçağı izlenmez. Ven oklüzyonlarında arka segment neovaskülarizasyonları oluşması halinde bu patolojik damarlanma alanlarında floresein sızıntısı izlenir. Bununla birlikte iskemik alanlar floresein anjiyografi kullanılarak değerlendirilebilir (31). Erken dönemde RVDO’da preretinal ve intraretinal hemorajiler FFA görüntülerinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Tablonun oturduğu olgularda floresein anjiyografide, etkilenen venöz dalın gecikmiş dolumunu gösterirken, diğer kadrantlardaki venöz damarlarda normal dolum izlenir, kapiller perfüzyon bozulmuştur. Bazı olgularda foveal avasküler zon (FAZ), perifoveal kapiller arkadın kırılmasına sekonder olarak genişleyebilir. Geç anjiyografik fazlarda, aynı zamanda kistoid görünüm de olabilen maküler ödemi gösterebilir. Floresein anjiyografi özellikle perfüze olmayan bir retinanın varlığının ve olası neovaskülarizasyonun (NV) saptanmasında etkili bir görüntüleme yöntemidir ve tedavi planlanmasındaki rolü önem arz eder. Yine floresein anjiyografi ile sızdırmayan kollateral damarların ve sızdıran neovaskülarizasyonların ayrımı yapılabilmektedir.

OKT dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü bir yöntemdir (32,33). FFA dan farklı olarak invaziv değildir, çekim nispeten kolay ve kısadır, retina tabakaları da ayırt edilebilir. Yeni gelişen OKT cihazlarıyla kesit çözünürlüğü 5 mikrona kadar düşmüştür (34).

Retinal ven oklüzyonlarında fazla vasküler endotelial growth faktör (VEGF) üretimine bağlı makula ödemi ortaya çıkabilir. Bu olgularda lazer tedavisinin, intravitreal deksametazon veya antianjiyogenik enjeksiyonların bu hastaların anatomisini ve görme keskinliğini stabilize ettiği ve hatta iyileştirdiği gösterilmiştir (35). Bu hastalarda tedavinin izlenmesi ve prognozun değerlendirilmesi için OKT, ilgili bölge ve etkilenimin ciddiyetiyle ilgili 3 boyutlu yapısal bilgi sağladığından büyük değere sahiptir. Retinal ven oklüzyonlarına sekonder makula ödemi olan gözlerde, OKT kesitleri, retinal sinir lifi tabakası içinde, retinal perfüze olmayan alanların varlığını ve ayrıca görme keskinliği ile doğrudan ilişkili olan fotoreseptör tabakasının durumunu tahmin edebilen hiporeflektif alanların varlığını gösterebilir. Ek olarak; fovea santralinden geçen vertikal OKT kesitinde normal ve ödemli retina arasındaki horizontal demarkasyon hattının izlenmesi ven dal tıkanıklığı için patognomoniktir (36,37).

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ise kan hareketini tespit etmek için çeşitli algoritmalar kullanan girişimsel olmayan yeni bir yöntemdir. Bu sayede kontrast oluşturan hareketsiz doku ile birlikte yüksek çözünürlüklü vasküler görüntüler oluşturulur. OKTA boya enjekte etmeye gerek kalmadan retinal damar yapısının görüntülenmesini sağlar (38,39). Bu sayede kontrast maddeye bağlı bulantı, kusma, anafilaktik reaksiyon gibi yan etkiler görülmez. Yine girişimsel olmayan bu yöntemin böbrek yetmezliği bulunan veya gebe hastalarda kullanılabilmesi ve çekimin süresinin kısa olması avantajları arasında sayılabilir.

OKTA yüzeyel ve özellikle derin retinal tabakada floresein anjiyografiye göre daha fazla ayrıntıyı göstermektedir (40). Birçok çalışma, OKTA'nın koroid neovaskülarizasyonu (KNV), yaşa bağlı maküler dejenerasyon (YBMD), (41) retinal ven oklüzyonu (RVO), (40) anormal retina damarları (42) ve hatta eksüdatif olmayan YBMD (43) ve melanositik tümörlerin (44) teşhisinde yararlı olduğunu göstermiştir. Ancak FA'den farklı olarak OKTA boya göllenmesi veya sızıntıyı tespit etmeyecektir (41). OKTA yönteminin temeli hareket algılamaya dayalı olduğundan çok yavaş hareket eden (akışlı) yapılar çok az görülebilmektedir. Haricinde iç ve dış kan-retina bariyeri, perifer retinanın perfüzyonu ve dolaşımının değerlendirilmesi, mikroanevrizmaların tespiti floresein anjiyografinin OKTA'ya üstünlüklerinden sayılabilir.

Coscas ve arkadaşları tarafından RVDO hastalarında yapılan bir çalışmada OKTA taramalarından elde edilen görüntüler FA görüntüleriyle karşılaştırıldı. Genel olarak OKTA'nın makula ödemi tespit etme oranı FA veya SD-OKT (spectral domain-OKT)

'den daha iyi bulundu. Aynı çalışmada ek olarak RVO'da perfüzyon olmayan zonların yüzeyel pleksustan ziyade derin pleksusta daha yaygın olduğu bildirilmiştir (45).

2.3.5. Retina ven dal oklüzyonlarında yönetim ve tedavi

RVDO tedavisinde temel hedefler komplikasyonların yönetimi (mümkünse gelişmesini önlemek) ve hastaya iyi bir görme kazandırmaktır. Bunun yanında klinik pratikte birçok hastada altta yatan sistemik risk faktörlerinin retina ven oklüzyonlarını gelişmesini tetiklediği akılda tutulmalı ve gerektiğinde ilgili branşlara hastaların yönlendirilmesinin; diğer gözün korunması ve sistemik olası diğer komplikasyonların (miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, periferik arter hastalığı gibi) engellenmesi açısından faydalı olacağı bilinmelidir.

2.3.6. Risk faktörlerinin medikal yönetimi

RVO hastalarında başvuru sırasında ayrıntılı tıbbi anamnez, kan basıncı ölçümü, kan şekeri ölçümü ve temel laboratuvar testleri dahil sistemik bir tarama genellikle önerilmektedir (46,47). Bu sayede RVO'ya yatkınlık oluşturan sistemik hastalıklar (örn. hipertansiyon, lipid anormallikleri vb.) tanımlanabilir. Özellikle genç popülasyonda kan diskrazileri veya inflamatuvar nedenler gibi önemli patolojiler dışlamak için ilk basamakta faydalı olabilir. Sistemik risk faktörlerinin yönetimi, tarama sonuçlarına göre ilgili branş uzmanları ile koordineli olarak yapılmalıdır.

Kontraseptif hap kullanımı yine RVO riskini artıran kontrol edilebilir diğer bir durumdur. RVO'lu genç kadın hastalarda bu tedavi yöntemi önerilmemektedir (46,47).

Bazı araştırmalar, kırmızı kan hücresi agregasyonunu azaltmak ve şekil deformasyonlarını iyileştirmek amacıyla yüksek kan viskozitesini tıbbi tedaviyle ortadan kaldırmaya çalışmıştır (48,49). Ek olarak, hiperbarik oksijen tedavisinin (50) ve izovolemik hemodilüsyonun (51) retina mikrosirkülasyonu ve nihai görme keskinliği üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ancak bu tedavi yöntemlerinin kullanımı ve klinik uygulaması sınırlıdır.

Yine karşılaştırmalı olmayan girişimsel bir seride intravitreal veya doğrudan retinal vene (çoğunda optik diske yakın üst temporal dala) doku plazminojen aktivatörü uygulaması ile trombolizin hastalarda görme keskinliğini iyileştirdiği gösterilmiştir (52). Ancak bu sonuçlar karşılaştırmalı olmayan vaka serilerine dayanmakta ve günümüzde genel olarak kabul görmemektedir.

Benzer şekilde günümüz RVO tedavisinde antikoagülasyon veya antitrombosit ilaçların kullanımına dair destekleyici bir kanıt bulunmamaktadır (53).

2.3.7. Retina ven dal oklüzyonu tedavisi

2.3.7.1. Laser fotokoagülasyon

Ven dal oklüzyonlarında laser fotokoagülasyon primer iki komplikasyon için kullanılmaktadır. Bunlar makula ödemi ve iskemiye sekonder gelişen neovaskülarizasyonlardır.

RVDO'ya bağlı gelişen makula ödemli olgularda grid patern laser fotokoagülasyon etkili bir tedavi yöntemidir. Bu konudaki en kapsamlı randomize prospektif çalışma sayılabilecek BVOS (Branch Vein Occlusion Study) çalışmasına göre grid lazer tedavisinin makula ödemli gözlerde tedavi almayan gözlerle kıyaslandığında daha iyi görme keskinliği ve azalmış makula ödemi sonuçları rapor edilmiştir (54). Aynı çalışmada 3 yıllık takip sonunda grid lazer uygulanan grubun %65'inde, tedavisiz takip edilen grubun %37'sinde görme keskinliğinde 2 veya daha fazla satır artış izlenmiştir (54). Makula perfüzyonu iyi ve makula ödemli dal oklüzyonu olguların yaklaşık 1/3 ünde görme keskinliğinde kendiliğinden düzelmektedir. Bu nedenle makula grid lazer fotokoagülasyon için en az 3 ay beklenmelidir ve lazer öncesi makulanın perfüzyon durumu FFA ile doğrulanmalıdır. FFA'da makula perfüzyonunun olmadığı tespit edilirse lazer tedavisi gerekli bulunmamıştır (54).

Sonuç olarak ven dal oklüzyonlarında makula grid lazer fotokoagülasyon başlangıçtan 3 ila 6 ay sonra ve görme keskinliğinin 20/40 veya daha kötü olması durumunda kanamanın çoğunun emilmesini takiben makula ödeminin azaltmak için etkili bir tedavi olarak önerilmektedir. Bununla birlikte konvansiyonel grid lazer tedavisi sonucu; lazer yara izinin genişlemesi, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı duyarlılığında bozulma gibi komplikasyonlar gelişebilir (55).

Diğer bir lazer yöntemi olan eşik altı (subthreshold) lazer doku yıkımı oluşturmadan benzer terapötik fayda sağlanması amacıyla geliştirilmiş bir tekniktir. 'eşik altı' terim olarak retina hasarına ilişkin klinik veya histolojik kanıt oluşturmayan fotokoagülasyonu tariflemektedir. Klasik lazerle kıyasla görünür bir hasar oluşturmadığı için foveaya yakın alanlarda da uygulanabilmektedir. Eşik altı tedavi stratejilerinin çoğu, konvansiyonel fokal ve grid makuler lazer tedavilerine göre daha yüksek yoğunlukta lazer noktaları ve çok daha düşük güç içermektedir (56). Günümüzde retina ven oklüzyonlarına bağlı makula ödeminde, diyabetik makula ödeminde, santral seröz koryoretinopati gibi makula

hastalıklarında etkinliği gösterilmiştir ancak ilk tedavi seçeneği değildir. RVDO'ya sekonder makula ödemli gözlerde konvansiyonel grid lazer (eşik) ve eşik altı grid lazer tedavisinin karşılaştırıldığı randomize bir klinik çalışmada; makula ödemi gerilemesinin ve görme keskinliği iyileşmesinin benzer olduğu ve eşik altı lazer uygulamasının lazer skarına bağlı etkileri göstermeyerek biyomikroskopik ve anjiyografik belirtilere yol açmadığı bildirilmiştir (57).

RVDO'da lazer fotokoagülasyonun makula ödemi dışında kullanım alanı neovaskülarizasyonlar ve buna bağlı vitre kanamalarıdır. Günümüzde retinal fotokoagülasyon; vitre hemorajisine sebep olan retinal neovaskülarizasyon tedavisinde hala altın standart kabul edilmektedir.

İskemik tip SRVO ile ilgili geniş prospektif bir seride ön segment neovaskülarizasyonları belirgin farkla arka segmente göre daha yaygın bildirilmiştir. Başlangıçtan sonraki 6 ay içindeki kümülatif olasılık iris için %49, açı için %37, disk için %6, retina için %9 olarak bulunmuştur (58). RVDO da ise farklı olarak retinal neovaskülarizasyonlar daha sık izlenmektedir (59). ve özellikle majör dal arterinde dolum defekti olan olgular daha riskli bulunmuştur. Bir çalışmada neovaskülarizasyonun sadece majör RVDO da olduğu bildirilmiştir (60).

FFA da 5 disk çapından daha büyük perfüze olmayan alan izlenen gözler iskemik kabul edilir ve neovaskülarizasyon gelişimi açısından takip edilmelidir. İskemik olguların yaklaşık %40'ı neovaskülarizasyon geliştirmektedir ve lazer fotokoagülasyonla bu oran yarı yarıya azaltılabilmektedir. Bununla beraber nonperfüze ven dal oklüzyonlarının çoğunda neovaskülarizasyon gelişmediğinden profilaktik lazer fotokoagülasyondan daha ziyade takip önerilmektedir. Yine dal oklüzyonlarının çoğunun superior dalı tutması ve buna bağlı uygulanacak lazerin alt görme alanında oluşturacağı bariz kaybın (sakatlıklar vs.) klinik anlamlı (61) olması lazer için bekleminin geçerli sebeplerinden sayılabilir. BVOS çalışmasına göre de bu gözlerde neovaskülarizasyon gelişmesi halinde beklenmeden lazer fotokoagülasyon uygulanmalıdır (62).



Şekil 2.3. Scatter laser fotokoagülasyon uygulanmış sağ superotemporal RVDO olgusu fundus ve FFA görüntüsü.

2.3.7.2. İntravitreal tedaviler

Vasküler tıkanıklık sonucunda dokuda oluşan iskemi neticesinde retina dokusundan VEGF salınır ve kan retina bariyerinde bozulma meydana gelir. İç kan retina bariyerindeki bozukluğa bağlı ekstrasvasküler alana sıvı sızıntısı sonucu makula ödemi gelişir. Uzun süreli hipoksi ve ödem makulada geri dönüşsüz hücre kaybı ve doku değişikliklerine neden olabilir nihayetinde tedavisiz gözlerde kalıcı görme kaybı oluşabilir. İntravitreal tedavinin temel hedefi kan retina bariyeri yıkımını azaltarak ödem süresini kısaltmak ve geri dönüşsüz fotoreseptör harabiyetini olabildiğince azaltmaktır. Bu amaçla RVDO'ya bağlı makula ödeminde intravitreal uygulamalarda steroidler ve anti-VEGF ajanlar kullanılır.

2.3.7.3. İntravitreal steroidler

Kortikosteroidlerin insan vücudunda birçok yolağa etki ederek proinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu (interlökin 1, interlökin 6, TNF-alfa, lökotrien, prostoglandinler gibi) inhibe ettiği iyi bilinen etkilerindendir. Antiinflamatuvar etki dışında antiapoptotik, antiödem, antianjiojenik etkileri de bulunmaktadır. Kortikosteroidler sistemik, intravitreal, retrobulber, subtenon, subkonjonktival ve topikal yolla birçok oftalmolojik patolojilerde kullanılmaktadır (63).

Triamsinolon asetonid antianjiojenik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir ve retina ven oklüzyonlarında ilk kullanılan intravitreal steroid ajandır (64). Triamsinolon asetonidin intravitreal enjeksiyonu (İVTA) görme keskinliğini iyileştirmede ve makula ödeminin azaltmada etkili bulunmuş, ilk enjeksiyondan sonra etki en yüksek izlenmiş ancak muhtemel taşiflaktik bir mekanizma ile etkinin tekrarlanan enjeksiyonlardan sonra azalma eğilimi gösterdiği düşünülmüştür (65).

RVDO'ya bağı makula ödeminde İVTA ve grid lazerin etkinliği ve güvenliğini karşılaştıran en büyük çalışma olan SCORE-RVDO çalışmasında 1mg İVTA, 4 mg İVTA ve grid lazer grupları değerlendirilmiştir (66). 12. ayda 2 triamsinolon grubu (1 mg ve 4 mg) ile grid lazer grubu arasında görme kazanımları açısından fark izlenmemiş. Ancak intravitreal triamsinolon uygulanan gözlerde göz içi basıncında (GİB) artış ve katarakt oranında anlamlı bir artış bulunmuş. Bu gibi komplikasyonlardan dolayı intravitreal triamsinolon RVDO olgularında birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Anti-VEGF'in kontrendike olduğu veya tedavi yanıtı yetersiz bulunan gözlerde İVTA ikinci seçenek ajan olarak düşünülebilir. Yine İVTA'nın makula kalınlığını azaltmasının yanında RVDO'nun iskemik formu için olası yararlı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (67,68).

Katarakt ve GİB artışı yanında akut ve steril endoftalmi, retinal yırtık ve dekolman, vitre hemorajisi gibi komplikasyonlar da İVTA sonrası gelişebilecek komplikasyonlardandır (69,70).

RVDO'ya bağı makula ödeminde kullanılabilen intravitreal sterodilerden diğeri ise deksametazondur. Deksametazon, deksametazon intravitreal implant (DEX implant; OZURDEX, Allergan, Inc., Irvine, CA) formunda vitreus boşluğuna uygulanabilen güçlü, suda çözünabilen bir kortikosteroidir. İmplant dexametazonla birlikte biyolojik olarak parçalanabilen (biyoyıkım) kopolimerden (laktik asit ve glikolik asit) oluşmaktadır. İlaç kopolimer kompleksi, özel bir enjeksiyon sistemi (22G, tek kullanımlık) ile pars planadan göze yerleştirildikten sonra birkaç ay boyunca deksametazonun toplam dozunu (0.7 mg) kademeli olarak serbest bırakır.

Farklı sebeplerden dolayı (RVO dahil) dirençli makula ödeminde bağı görme kaybı olan gözlerde 0,35 mg ve 0,7 mg DEX implantının güvenliği, etkinliği, tedaviye yanıtı ve zaman ilişkisi kontrol grubu ile kıyaslandığı bir çalışmada; 0,7 mg DEX grubunda görme keskinliğinde, makula kalınlığında ve floresein sızıntısında 6 aya kadar süren iyileşmeler izlenmiştir (71).

SRVO ve RVDO sebepli makula ödemi için 1267 hastanın dahil edildiği çok merkezli, randomize GENEVA (Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion with Macular Edema) çalışmasında yine 2 farklı dozda (0,37 mg ve 0,7 mg.) deksametazon implant (Ozurdex) etkinliği değerlendirilmiş (72). Çalışma sonucunda iki Ozurdex implant grubunda kontrol grubuna kıyasla 3 aylık dönemde daha anlamlı harf kazanımı (≥ 15) ve daha düşük oranda harf kaybı (≥ 15) olduğu bildirilmiş.

Bunun yanında deksametazon implant gruplarında GİB artışı, ağrı, hiperemi, katarakt, ön kamara reaksiyonu gibi yan etkiler daha sık izlenmiştir.

2.3.7.4. Anti-VEGF tedavisi

Neovaskülarizasyon, yeni kan damarlarının oluşumunu tanımlayan geniş bir terimdir. VEGF molekülü retinada vaskülojenez (yeni damar oluşumu) ve anjiyojenez (mevcut damardan damar oluşumu) gibi önemli süreçlerde kritik role sahiptir. Neovaskülarizasyon tüm vücutta olduğu gibi gözde de normal gelişim ve fizyolojinin sürdürülmesi için gereklidir. Fare modellerinde, VEGF-A ekspresyonunun retina ve koroid damar sisteminin normal gelişim sürecinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (73,74). Ancak bu sürecin inflamatuvar, neoplastik ve iskemik etiyolojiler gibi bir takım süreçler sonucunda bozulması retina ve koroidde patolojik neovaskülarizasyona yol açar. Bunun yanında retina dokusundan VEGF üretim artışının; kan retina bariyerinde bozulma ve vasküler geçirgenlikte artışa yol açarak sızıntı ve makula ödemine de sebep olduğu bilinmektedir. Retina ven oklüzyonlarında değişen derecelerde oluşan doku hipoksisi vitreustaki VEGF düzeyinde artışa yol açmaktadır. Vitreustaki VEGF seviyesinin de kliniğin ciddiyeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (75).

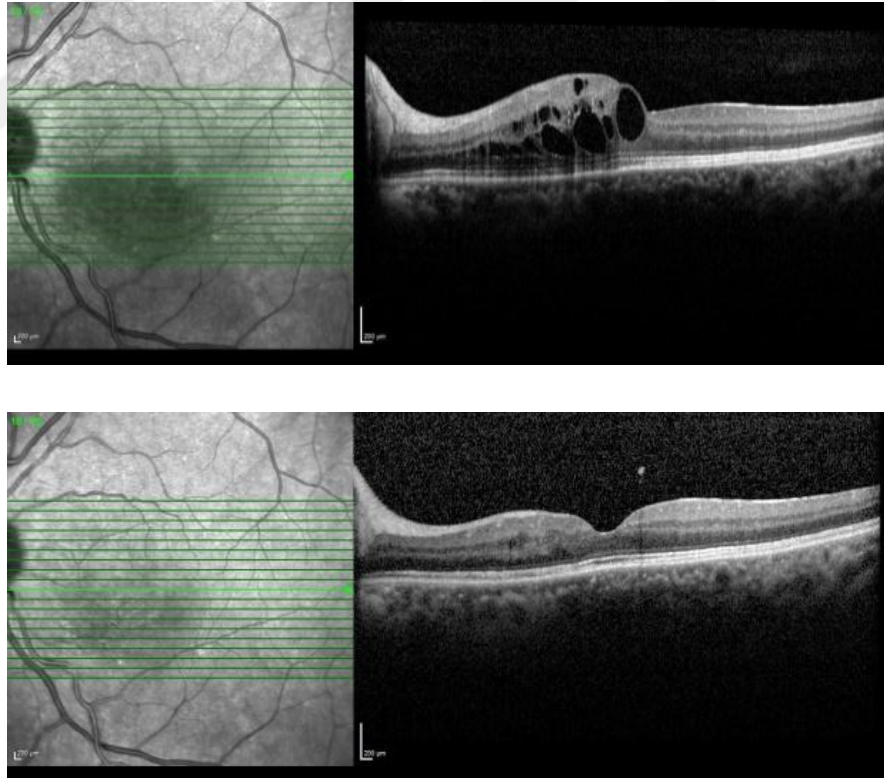
VEGF'in hastalık patogenezindeki rolü VEGF inhibisyonunun RVO tedavisindeki önemini göstermektedir. Günümüzde bu amaçla bevasizumab, ranibizumab ve aflibersept kullanılmaktadır.

Bevasizumab intravitreal anti-VEGF ajanlar arasında ilk kullanıma girendir. VEGF-A'nın aktif bütün izoformlarına bağlanarak nötralize edebilir. Metastatik kolon kanseri tedavisinde intravenöz kullanılan bu ajan; 2005 yılında yayınlanan bir makale sonrası RVO'ya bağlı makula ödemli hastalarda endikasyon dışı kullanılmaya başlanmıştır (76). Yine RVDO bağlı makula ödemi azaltmada grid lazer ve intravitreal bevasizumabın kıyaslandığı küçük bir seride intravitreal bevacizumabın maküler grid lazerden üstün olduğu bulunmuştur (77) 135 gözün (SRVO ve RVDO) katıldığı gerçek yaşam verilerine dayanan bir çalışmada, RVDO hastalarında 2 yılda 7 enjeksiyon ile ortalama 14 harflik görme keskinliği artışı rapor edilmiştir (78).

Ranibizumab sadece Fab kısmı içeren (Fc kısmı çıkarılmış) molekül büyüklüğü daha küçük ve bu sebeple retina dokusunda geçişi daha iyi olduğu düşünülen rekombinan monoklonal antikor parçasıdır. Benzer şekilde VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanır. 397 makula ödemli RVDO hastasından oluşan çok merkezli BRAVO (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion) çalışmasında 2

farklı dozda (0,5 mg ve 0,3 mg) ranibizumab grupları ve kontrol grubu karşılaştırıldı (79). 6 aylık sonuçlarda; ranibizumab uygulanan edilen gözler yaklaşık 16-18 harf kazanırken, kontrol grubunda ortalama 7,3 harfti. Aynı çalışmada kontrol grubunun yarısından fazlasında kurtarma grid lazer gerekirken ranibizumab gruplarında bu oran ayrı ayrı %20 nin altında bulunmuştur. 1 yılın sonunda ranibizumab ile tedavi edilen gözlerdeki harf kazanımının korunduğu rapor edilmiştir.

Aflibercept; VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörü (PBF) için yüksek afiniteye sahip bir füzyon proteinidir. VEGF-A afinitesinin bevasizumab ve ranibizumaba kıyasla afliberseptte daha fazla olduğu in vitro ortamda gösterilmiştir (80,81). VIBRANT çalışmasında, RVDO nedeniyle makula ödemli gözlerde intravitreal aflibersept ile maküler grid lazeri karşılaştırılmış (82). Takip süresinin 1 yıla uzatıldığı çalışmada; 52. haftalık sonuçlarda, başlangıçta aflibersept ile tedavi edilen gözlerde 17,1 harf iyileşme görülürken, başlangıçta lazerle tedavi edilen gözlerde 12,2 harf iyileşme izlenmiş. Lazer tedavisine randomize edilen gözlerin %80'ine kurtarma grid lazeri uygulanırken, aflibercept grubunda bu oran %10 olarak bulunmuş (83).



Şekil 2.4. Takiplerinde makula ödemi gelişen maküler RVDO olgusunun intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu öncesi ve sonrası (2. ay) OCT kesitleri.

2.3.7.5. Cerrahi tedavi

RVDO olgularında pars plana vitrektomi (PPV) tek başına ve arteriyovenöz kılıf serbestleştirilmesi (şitotomi), intravenöz doku plazminojen aktivatörü uygulaması, arka hyaloid soyulması, internal limitan membran (İLM) soyulması gibi yöntemlerle kombine uygulanmıştır. Arteriyovenöz şitotomide arterin ven basısının ortak adventisyal kılıfın serbestleştirilmesiyle ortadan kaldırılması sonucu kan akımı ve doku perfüzyonunun artırılması hedeflenmiştir. Literatürde bu dekompresyon cerrahisinin görme keskinliği iyileştirmede ve makula ödemi azaltmada etkili olduğunu gösteren seriler mevcuttur (84,85). Ancak izole PPV'yi kombine PPV ve şitotomi ile karşılaştıran bazı klinik serilerde iki teknik arasında fark olmadığı da belirtilmiştir (86,87). Ek olarak görece invaziv bu cerrahi yöntemin retinal yırtık, retina dekolmanı, postoperatif gliosis gibi komplikasyonları bulunmaktadır.

Yine bir seride PPV ve arka vitreusun retina yüzeyinden serbestleştirilmesi ile kombine edilmiş olgularda makula ödeminde azalma ve dal oklüzyonunda fonksiyonel iyileşme bildirilmiştir (88).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminden en az 1 gözünde retina ven dal oklüzyonu sebebiyle takipli 52 hastanın 52 gözü dahil edildi. Hastaların elektronik dosyaları retrospektif taranarak incelendi.

Bu çalışma için S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (09.08.2023, Karar No: 2023/0514) alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Tek taraflı veya çift taraflı OKT ve FFA ile desteklenmiş retina ven dal oklüzyonu olması,
- Hastane takip ve tedavilerine en az 2 yıl düzenli gelmiş olması,

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- RVDO dışı retina hastalığı olanlar
- Katarakt harici göz ameliyatı olması,
- FFA görüntü kalitesi yetersiz olanlar
- 18 yaş altı ve 90 yaş üzeri olması

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olup hastalara intravitreal enjeksiyonlar ve FFA öncesinde bilgiler verildi ve hastaların onamları alındı.

Hastaların her muayenede ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) Sloan harfleri ile 4 metreden EİDGK (En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği) alındı ve logMAR karşılığı not edildi. %1 siklopentolat ve %1 tropikamid damla sonrası hastaların ayrıntılı dilate göz muayenesi yapıldı. OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile makuler OKT görüntülemeleri yapıldı. Bütün hastaların makula tutulumu ve iskemi durumunu değerlendirmek amacıyla dijital arşivde kayıtlı geniş alan (widefield) FFA (Zeiss Visucam 524, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) görüntülemeleri incelendi. Çalışmanın ana hedefi göz önünde bulundurularak gözler makula etkilenimi olan ve olmayan RVDO şeklinde iki gruba ayrıldı. Makula merkezi korunmuş, foveal avasküler

zonu bozulmamış gözler makula tutulumu olmayan olarak; makula dolaşımı etkilenen gözler ise makula tutulumu olan şeklinde kayıt edildi. Yine mevcut FFA'da 5 disk çapından daha fazla perfüzyonu olan gözler iskemik; daha az veya iskemik alan izlenmeyen gözler iskemik olmayan şeklinde tanımlandı. Bilateral RVDO izlenen 7 hastanın görme keskinliği düşük olan gözleri çalışmaya alındı.

Hastaların dal oklüzyonu tanısı aldığındaki yaşları tespit edildi. Hastaların takip kliniğimizdeki takip süreleri hafta cinsinden not edildi. Tanısını kliniğimizde almış takibe bizde devam eden hastalar primer; tanısını dış merkezde almış tedavi uygulanarak veya uygulanmadan kliniğimize yönlendirilen hastalar sekonder hasta altgrup olarak sınıflandırıldı. Hastaların kliniğimizdeki takibinde başlangıç, 1, 3, 6, 12 ve 24. aydaki görme keskinlikleri not edildi. Takip süresince uygulanan enjeksiyon sayıları, uygulanan lazer ve çeşidi, gelişen komplikasyonlar not edildi. Hastaların boy ve kiloları, ömürlerinin çoğunun geçtiği şehir bilgisi, aktif veya geçmişte çoğunlukla yaptıkları meslekleri, eğitim durumları, aile hikayesinde RVO olup olmadığı, egzersiz alışkanlıkları, aktif veya geçmişte sigara ve alkol kullanımları, sistemik hastalık sorgulamaları (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik kalp hastalığı, hiperkolesterolemi, erkeklerde benign prostat hiperplazisi) ve sistemik ilaç kullanımları (bayanlarda hormon replasman tedavisi, herhangi bir psikiyatrik hastalık için tedavi alıyor olmak) incelendi. Alınan bu bilgiler doğrultusunda makula tutulumuna etki eden faktörler ve makulası tutulan ve tutulmayan olgularda uygulanan tedaviler, tedavi yanıtı ve EİDGK seviyelerindeki değişim arasındaki ilişki araştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra *Shapiro – Wilk* normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında Friedman Testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 22'si erkek (%42), 30'u kadın (%58) 52 hastanın 52 gözü dahil edilmiştir. Bilateral hastalığı olanlarda hastaların daha az gören ve makulası tutulan gözleri çalışma gözü olarak alınıp diğer gözleri çalışmaya dahil edilmemiştir. 8 olguda (%15,4) makula tutulumu yok iken, 44 olguda (%84,6) makula tutulumu izlendi. Hastaların ortalama tanı yaşı makula tutulumu olmayan grupta $59,63 \pm 9,81$, makula tutulumu olan grupta $58,36 \pm 10,83$ idi. Hastalarımızın eğitim durumları 4 hasta (%7,6) okur yazar değildi, 37 hasta (%71,1) ilkokul mezunuydu, 9 hasta (%17,3) lise mezunuydu ve 2 hasta (%3,8) üniversite mezunu idi. 46 hastanın (%88,4) aile öyküsünde RVO hikayesi yoktu, 6 hastada (%11,5) 1.derece yakın akrabalarında RVO hikayesi vardı. Hastaların VKİ (vücut kitle indeksi) makula tutulumu olmayan grupta $29,53 \pm 5,24$, makula tutulumu olan grupta $30,15 \pm 5,43$ ($p=0,764$) idi. Hastaların 47'si (%90) ömürlerinin çoğunu Marmara bölgesinde geçirmiş, 3'ü (%5,7) Karadeniz bölgesinde geçirmiş, 2'si (%3,8) ise İç Anadolu bölgesinde geçirmiş ($p=0,573$) . Başka bölgeden hastamız bulunmamaktaydı. Meslek sorgulamasında hastaların 10'u (%19,2) emekli, 25'i (%48) ev hanımı, 12'si (%23) işçi, 5'i (%9,6) serbest meslek olarak izlendi ($p=0,354$) . Hastalarımızın 15'i (%28,8) haftada en az 3 gün düzenli egzersiz yapmaktaydı, 37'si (%71,1) ise düzenli bir fiziksel aktivite içinde bulunmamaktaydı ($p=0,151$). Hastaların sosyodemografik özellikleri ve makula tutulumu durumu tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve makula tutulumuna göre dağılımı.

		Makula Tutulumu (-) n:8		Makula Tutulumu (+) n:44		P
Tanı Yaşı		59,63±9,81		58,36±10,83		0,760*
Cinsiyet	Erkek	4	50,00%	18	40,91%	0,632+
	Kadın	4	50,00%	26	59,09%	
VKİ (kg/m ²)		29,53±5,24		30,15±5,43		0,764*
Bölge	Marmara Bölgesi	7	87,50%	40	90,91%	0,573+
	Karadeniz	1	12,50%	2	4,55%	
	İç Anadolu	0	0,00%	2	4,55%	
Meslek	Emekli	0	0,00%	10	22,73%	0,354+
	Ev Hanımı	4	50,00%	21	47,73%	
	İşçi	2	25,00%	10	22,72%	
	Serbest Meslek	2	25,00%	3	6,82%	

Tablo 4.1 (devam). Hastaların sosyodemografik özellikleri ve makula tutulumuna göre dağılımı.

		Makula Tutulumu (-) n:8		Makula Tutulumu (+) n:44		P
Eğitim Durumu	Okur-Yazar Değil	0	0,00%	4	9,09%	0,393+
	İlköğretim	5	62,50%	32	72,73%	
	Lise	2	25,00%	7	15,91%	
	Üniversite	1	12,50%	1	2,27%	
Aile Öyküsü	Yok	8	100,00%	38	86,36%	0,267+
	Var	0	0,00%	6	13,64%	
Düzenli Egzersiz	Yok	4	50,00%	33	75,00%	0,151+
	Var	4	50,00%	11	25,00%	
Sigara Kullanımı	Yok	6	75,00%	38	86,36%	0,413+
	Var	2	25,00%	6	13,64%	
Alkol Kullanımı	Yok	7	87,50%	42	95,45%	0,375+
	Var	1	12,50%	2	4,55%	

*Bağımsız t testi +Ki Kare testi

Makula Tutulumu (-) ve Makula Tutulumu (+) gruplarının ortalama tanı aldıkları yaş sırasıyla; 59,63±9,81 ve 58,36±10,83 idi (p=0,760). Makula Tutulumu (-) grupta 8 hasta (4 erkek, 4 kadın), pozitif grupta 44 hasta (18 erkek, 26 kadın) bulunmaktaydı. Cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,632).

Ortalama vücut kitle indeksleri (VKİ) makula tutulum (-) grupta 29,53±5,24 iken makula tutulum (+) grupta 30,15±5,43 idi ve aralarındaki fark istatistiksel anlamlı izlenmedi (p=0,764).

Aile öyküsüne bakıldığında makula tutulum (-) grupta 1. Derece akrabasında RVO öyküsü olan yoktu. Makula tutulum (+) grupta ise 6 hastada (%13,64) RVO öyküsü mevcuttu ve aralarındaki fark istatistiksel anlamsızdı (p=0,267).

Hastaların sigara ve alkol kullanımı alışkanlıklarında bakıldığında makula tutulum (-) grupta 2 hasta (%25) makula tutulum (+) grupta 6 hasta (%13,64) sigara kullanmaktaydı. Yine makula tutulum (-) grupta 1 hasta (%12,5), makula tutulum (+) grupta 2 hasta (%4,55) alkol kullanımı mevcuttu. Grupların sigara kullanım ve alkol kullanım varlığı dağılımları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,413, p=0,375).

Düzenli fiziksel aktivitede bulunma durumlarına göre makula tutulum (-) grupta 4 hasta (%50), makula tutulum (+) grupta 11 hasta (%25) düzenli egzersiz yapmaktaydı. Aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi (p=0,151).

Sosyodemografik verilerden meslek, eğitim durumu ve coğrafi bölge dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla $p=0,354$, $p=0,393$, $p=0,573$).

Tablo 4.2. Sistemik hastalıkların gruplara göre dağılımı.

		Makula Tutulumu (-) n:8		Makula Tutulumu (+) n:44		p+
Diyabetes mellitus	Yok	7	87,50%	25	56,82%	0,101
	Var	1	12,50%	19	43,18%	
Hipertansiyon	Yok	1	12,50%	12	27,27%	0,375
	Var	7	87,50%	32	72,73%	
Hormon replasman tedavisi	Yok	8	100,00%	44	100,00%	-
Kolesterol-Lipid yüksekliği	Yok	7	87,50%	32	72,73%	0,375
	Var	1	12,50%	12	27,27%	
Kalp Hastalığı	Yok	6	75,00%	27	61,36%	0,461
	Var	2	25,00%	17	38,64%	
Psikiyatrik Hastalık	Yok	8	100,00%	38	86,36%	0,267
	Var	0	0,00%	6	13,64%	

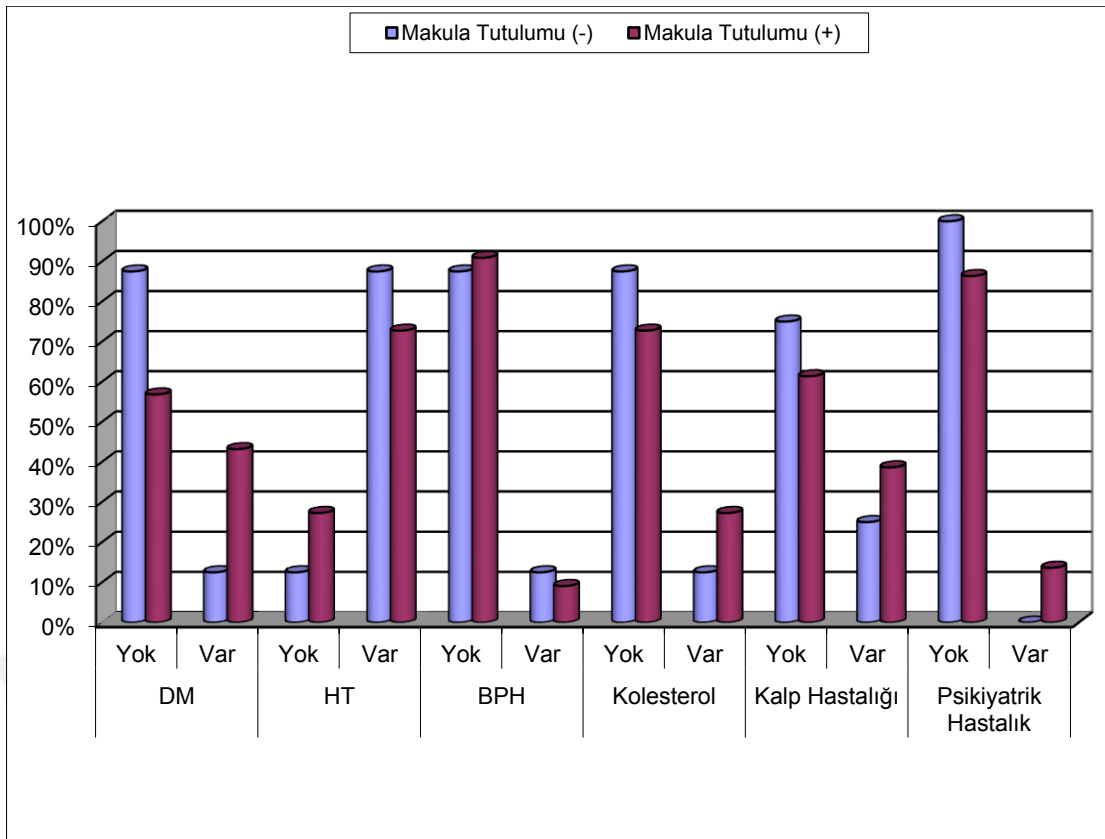
+Ki Kare testi

Sistemik hastalık sorgulamasında makula tutulumu (-) grupta 1 hastada diyabetes mellitus (%12,5) makula tutulumu (+) grupta 19 hastada diyabetes mellitus (%43,18) vardı ve aradaki fark istatistiksel anlamsız bulundu ($p: 0,101$).

Hipertansiyon (HT) açısından makula tutulum (-) grupta 7 hastada (%87,5) makula tutulum (+) grupta 32 hastada (%72,73) tedavi gördüğü hipertansiyon hastalığı mevcuttu. Grupların HT varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,375$).

Hastalardaki kalp hastalığı varlığı verilerine bakıldığında makula tutulum (-) grupta 2 hastada (%25), makula tutulum (+) grupta 17 hastada (%38,64) kronik kalp hastalığı varlığı mevcuttu. İki gruptaki kronik kalp hastalığı varlığı dağılımları kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,461$).

Ek olarak makula tutulumu (-) ve makula tutulumu (+) gruplarının tıbbi tedavi alınan kolesterol-lipid yüksekliği ve tedavi alınan psikiyatrik hastalık varlıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,375$, $p=0,267$). Çalışma gruplarında hormon replasman tedavisi alan kadın hasta da bulunmamaktaydı. Gruplardaki sistemik hastalık dağılımı Şekil 4.1 de şematize edilmiştir.



Şekil 4.1. Makula tutulum (-) ve makula tutulum (+) gruplarının sistemik hastalıklarının dağılımı.

Tablo 4.3. Hastaların takip durumlarına göre dağılımı.

		Makula Tutulumu (-) n:8		Makula Tutulumu (+) n:44		p
Takip Durumu	Primer	4	50,00%	19	43,18%	0,721+
	Sekonder	4	50,00%	25	56,82%	
Takip Süresi (hafta)	Ort±SS	199,63±110,03		200,07±86,43		0,909†
	Median (IQR)	129,5 (113,75-329,25)		196 (119-272)		

+Ki Kare testi †Mann Whitney U testi

Makula tutulum (-) hastaların 4'ü (%50) ilk tanısını kliniğimizde almıştı, takip ve tedavisi retina biriminde yapılmaktaydı, 4'ü de (%50) dış merkezde ilk tanıyı alıp tedavi olarak veya almayarak kliniğimize sevk edilmişti, takip ve tedavisi retina biriminde yapılmaktaydı. Makula tutulum (+) grupta ise 19 hastanın (%43,2) tanı-takip-tedavisi kliniğimizde yapılmaktaydı, 25 hasta (%56,8) dış merkezden yönlendirilmişti. Hastaların takip sürelerine bakıldığında ortalama takip makula tutulum (-) grupta 199,6 hafta ($\pm 110,03$) iken tutulum (+) grupta ortalama 200 hafta ($\pm 86,4$) idi. Hastaların takip durumu ve takip süreleri açısından aradaki fark gruplar arasında istatistiksel anlamlı değildi (sırasıyla p:0,721, 0,909).

Tablo 4. 4. Hasta gruplarına göre uygulanan lazer ve intravitreal enjeksiyon tedavilerinin dağılımı.

		Makula Tutulumu (-) n:8		Makula Tutulumu (+) n:44		P
Subthreshold	-	6	75,00%	25	56,82%	0,335+
	+	2	25,00%	19	43,18%	
Sektöriyel	-	5	62,50%	21	47,73%	0,442+
	+	3	37,50%	23	52,27%	
Grid	-	7	87,50%	36	81,82%	0,696+
	+	1	12,50%	8	18,18%	
Panretinal	-	8	100,00%	38	86,36%	0,267+
	+	0	0,00%	6	13,64%	
Enjeksiyon Sayısı	Ort±SS Median (IQR)	0,75±1,04 0,5 (0-1)		4,75±4,75 3 (1-7)		0,003†

+Ki Kare testi †Mann Whitney U testi

Hastalara uygulanan subthreshold lazer tedavisi dağılımına bakıldığında makula tutulumu (-) grupta 2 göze (%25), makula tutulum (+) grupta 19 göze (%43,1) subthreshold lazer tedavisi uygulanmıştır. Makula tutulum (-) gözlerde 6 göze makula tutulum (+) grupta 25 göze (%56,8) subthreshold lazer tedavi ihtiyacı doğmamıştır. Grupların bu uygulama dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,335).

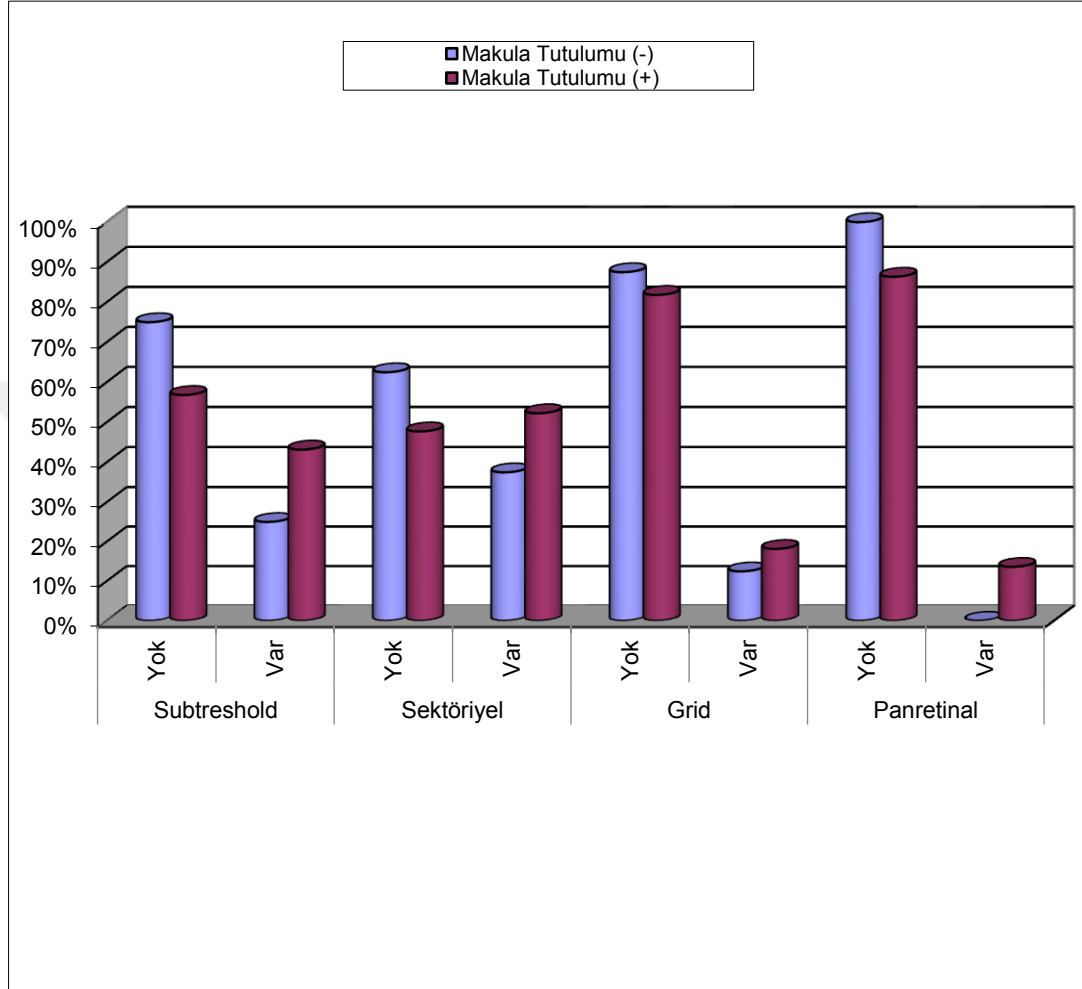
Sektöriyel lazer ihtiyacına göre incelendiğinde makula tutulum (-) grupta 3 göze (%37,5), makula tutulum (+) grupta ise 23 göze (%52,2) iskemik alanlara sektöriyel lazer fotokoagulasyon uygulanmıştır. Makula tutulum (-) grupta 5 göze (%62,5) makula tutulum (+) gözlerde ise 21 (%47,7) sektöriyel lazer fotokoagulasyon gerekmemiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,442).

Makula grid lazer uygulamasına göre makula tutulum (-) grupta 1 göze grid lazer tedavisi (%12,5), makula tutulum (+) grupta 8 (%18,18) göze grid lazer uygulanmıştır. Uygulanmayan gözlerin oranı ise sırasıyla makula tutulum (-) ve makula tutulum (+) gözlerde %87,5 (7 göz) ve %82 (36 göz) idi. Gruplar arasındaki bu dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,696).

Panretinal fotokoagulasyon lazerin gruplara göre dağılımına bakıldığında makula tutulum (-) grupta panretinal fotokoagulasyon uygulanan göz tespit edilmemiştir. Makula tutulum (+) olan grupta ise 6 göze (%13,64) panretinal fotokoagulasyon uygulanmış; kalan 38 hastaya ise panretinal fotokoagulasyon uygulanmamıştır. Gruplara göre lazer dağılımı panretinal fotokoagulasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p:0,267). Grupların farklı lazer yöntemlerine göre dağılımları Şekil 4.2 de gösterilmektedir.

Takipleri süresince çalışma gözlerine uygulanan intravitreal enjeksiyon sayılarına bakıldığında; makula tutulum (-) grupta ortalama 199,6 haftada ortalama 0,75 enjeksiyon

($\pm 1,04$), makula tutulum (+) grupta ise ortalama 200 haftada ortalama 4,75 enjeksiyon ($\pm 4,75$) uygulanmıştır. Makula tutulumu (+) grubuna uygulanan enjeksiyon sayısı ortalamaları makula tutulumu (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,003$).



Şekil 4.2. Grupların uygulanan farklı lazer tedavi yöntemlerine göre dağılımı.

Tablo 4.5. Grupların farklı zaman dilimlerindeki görme keskinlikleri.

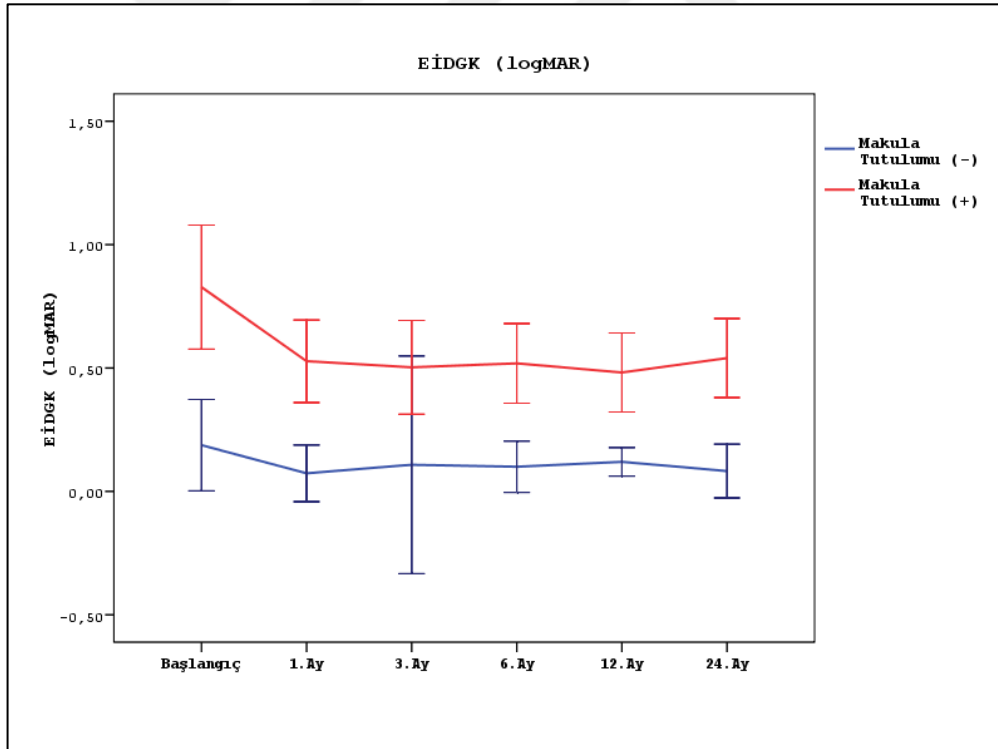
EİDGK (logMAR)		Makula Tutulumu (-) n:8	Makula Tutulumu (+) n:44	p†
Başlangıç	Ort±SS	0,19±0,22	0,83±0,82	0,001
	Median (IQR)	0,13 (0,04-0,215)	0,52 (0,4-0,82)	
1.Ay	Ort±SS	0,07±0,05	0,53±0,31	0,014
	Median (IQR)	0,1 (0,02-0,1)	0,46 (0,24-0,82)	
3.Ay	Ort±SS	0,11±0,36	0,50±0,55	0,027
	Median (IQR)	-0,04 (-0,08-0,37)	0,40 (0,2-0,6)	
6.Ay	Ort±SS	0,1±0,12	0,52±0,52	0,001
	Median (IQR)	0,08 (0,03-0,2)	0,41 (0,24-0,66)	
12.Ay	Ort±SS	0,12±0,07	0,48±0,53	0,004
	Median (IQR)	0,1 (0,06-0,2)	0,34 (0,2-0,7)	
24.Ay	Ort±SS	0,08±0,13	0,54±0,53	0,001
	Median (IQR)	0,06 (0-0,2)	0,42 (0,2-0,67)	
p‡		0,131	0,005	

‡Friedman Testi †Mann Whitney U testi

Makula tutulumu (-) grubunda logMAR cinsinden EİDGK ortalamaları $\pm$ SS başlangıçta 0,19 $\pm$ 0,22, 1. ayda 0,07 $\pm$ 0,05, 3.ayda 0,11 $\pm$ 0,36, 6. Ayda 0,1 $\pm$ 0,12, 12. ayda 0,12 $\pm$ 0,07, 24. ayda 0,08 $\pm$ 0,13 idi. Makula tutulumu (-) grubunun EİDGK (logMAR) başlangıç, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,131).

Makula tutulumu (+) grubunda logMAR cinsinden EİDGK ortalamaları $\pm$ SS başlangıçta 0,83 $\pm$ 0,82, 1. ayda 0,53 $\pm$ 0,31, 3. ayda 0,50 $\pm$ 0,55, 6. ayda 0,52 $\pm$ 0,52, 0,48 $\pm$ 0,53, 24. ayda 0,54 $\pm$ 0,53 olarak tespit edildi. Makula tutulumu (+) grubunun EİDGK (logMAR) Başlangıç, 1. Ay, 3. Ay, 6. Ay, 12. Ay ve 24. Ay ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,005).

Makula tutulumu (+) grubunun EİDGK (logMAR) başlangıç, 1. ay, 3. ay, 6.ay, 12. ay, 24. ay ortalamaları makula tutulumu (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü bulunmuştur (sırasıyla p:0,001, 0,014, 0,027, 0,001, 0,004, 0,001). Grupların farklı zaman dilimlerindeki görme keskinlikleri Şekil 4.3 te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Grupların farklı zaman dilimlerindeki görme keskinlikleri aralığı ve değişimi.

Tablo 4.6. Makula tutulum (+) grubunun farklı zaman dilimlerindeki görme keskinliklerinin kıyaslanması.

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	Makula Tutulumu (+)
Başlangıç / 1.Ay	0,049
Başlangıç / 3.Ay	0,0001
Başlangıç / 6.Ay	0,0001
Başlangıç / 12.Ay	0,0001
Başlangıç / 24.Ay	0,003
1.Ay / 3.Ay	0,021
1.Ay / 6.Ay	0,169
1.Ay / 12.Ay	0,059
1.Ay / 24.Ay	0,382
3.Ay / 6.Ay	0,831
3.Ay / 12.Ay	0,119
3.Ay / 24.Ay	0,982
6.Ay / 12.Ay	0,027
6.Ay / 24.Ay	0,540
12.Ay / 24.Ay	0,02

Makula tutulum (+) grupta başlangıç EİDGK (logMAR) ortalamaları 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,049$, $p=0,0001$, $p=0,003$), 12. ay EİDGK (logMAR) ortalamaları 6. ay ve 24. ay ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,027$, $p=0,02$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Tutulum (+) grubun farklı zamanlardaki görme keskinliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.6 de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Olguların iskemi durumu ve komplikasyon dağılımı.

		Makula Tutulumu (-) n:8		Makula Tutulumu (+) n:44		p⁺
Gelişen Komplikasyonlar	VIH	1	12,50%	4	9,09%	0,550
	VIH+ERM	1	12,50%	1	2,27%	
	ERM	1	12,50%	8	18,18%	
İskemi Durumu	Non-iskemik RVDO	4	50,00%	11	25,00%	0,151
	İskemik RVDO	4	50,00%	33	75,00%	

+Ki Kare testi

Makula tutulum (-) 8 gözün 4'ü (%50) iskemik, 4'ü (%50) non-iskemik idi. Makula tutulumu (+) olan 44 gözün 11'i (%25) non-iskemik, 33'ü (%75) iskemik idi. Makula tutulum (+) grupta iskemi gelişme oranı daha yüksek bulundu ancak bu dağılım farkı istatistiksel anlamlı olarak gözlenmedi ($p=0,151$).

Gelişen komplikasyonlara bakıldığında; makula tutulum (-) gözlerin 1'inde (%12,5) VIH, 1'inde (%12,5), 1 gözde (%12,5) ise VIH ve ERM gelişmişti. Makula tutulum (+) olan gözlerde ise 4'ünde (%9,1) VIH, 8'inde (%18,2) ERM, 1'inde (%2,3) hem VIH hem

ERM gelişti. Çalışmadaki hiçbir hastada neovasküler glokom (NVG) görülmedi. Graplarda gelişen komplikasyonlar dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p:0,550, 0,151).



5. TARTIŞMA

Retina ven oklüzyonu diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retina damar hastalığıdır (1). SRVO ve RVDO hastalarından oluşan popülasyon bazlı bir metaanaliz çalışmasında RVO'nun 2 temel altgrupları olan retinal ven dal tıkanıklığı, santral retinal ven tıkanıklığına göre 5 kat daha sık görüldüğü bildirmiştir (4). Bizim çalışmamızda hasta gruplarını klinik ve görme keskinliği anlamında daha heterojen olan RVDO'lu gözler oluşturmaktaydı. Yine aynı çalışmada RVO prevalansının erkek ve kadınlar arasında benzer olduğunu ve yaşla birlikte arttığını raporlanmıştır (4). Bizim çalışma gruplarımızda da yaş dağılımı literatüre benzer şekilde $59,63 \pm 9,81$ ve $58,36 \pm 10,83$ idi.

Hastalık etyopatogenezinde hipertansiyon ve diyabet gibi birçok önlenabilir risk faktörü barındırmaktadır. Bu hastalarda başvuru sırasında ayrıntılı tıbbi öykü, kan basıncı ve glukoz ölçümü ve temel laboratuvar testlerini içeren sistemik bir inceleme yapılması genellikle tavsiye edilmektedir (46). Bu gibi testlerin takibi ve değerlendirilmesi tek başına bir oftalmolog tarafından yapılması da pek mümkün olmadığından risk faktörlerini bilmek ve RVO'yu sistemik bir hastalığın komplikasyonu olarak görmenin doğru bir yaklaşım olacaktır. Buna istinaden çalışmamızın bir kısmını makula tutulumlu-tutulumsuz RVDO ve kayıtlarımızdaki risk faktörleri ilişkisi araştırıldı.

Hayreh ve ark. RVDO olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla arteriyel hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, peptik ülser, diyabet (sadece gençlerde) ve tiroid bozukluğu prevalansının daha yüksek olduğunu bildirdi (89). Yine RVDO gelişimi için ileri yaş, sigara içme öyküsü ve glokom öyküsünün de RVDO gelişimi için risk faktörüdür (23). Çalışma hastalarımızda literatürle uyumlu şekilde %75 gibi yüksek oranda HT eşlik etmekteydi. Bunun yanında tutulum olmayan grubun (n:8) %12,5'unda makuler tutulum gelişen grubun yaklaşık %43,2'sinde diyabet mevcuttu. Arteriyoler sklerozu alevlendirdiği iyi bilinen ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri (örn. sistemik HT, sigara kullanımı, DM gibi) RVDO hastalarında sıklıkla izlenmektedir (90,91). Bizim çalışmamızda da hasta gruplarında arteriyoler skleroz zemininde yatan birçok sistemik durum (HT, DM, VKİ yüksekliği, kolesterol-lipid yüksekliği, sigara kullanımı vs) eşlik etmekteydi ancak bu sistemik

durumların ve demografik özelliklerin (yaş, cinsiyet vs) makula tutulumu üzerine etkisi izlenmedi.

2010'da yapılan sistematik bir incelemede RVDO'lu gözlerde başlangıç görme keskinliğinin 20/40 ile 20/200 arasında değiştiğini buldu ve tedavisiz RVDO'lu gözlerde zaman içinde görme keskinliğinde düzelme eğilimi olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların üçte biri ile dörtte üçü müdahalesiz 2 veya daha fazla satır kazanımı sağlamışlardır (92). Ancak 20/40'ın üzerinde bir iyileşme nadir bildirilmiştir. 139 makula ödemli RVDO hastalarının kontrol grubuyla kıyaslandığı Dal Ven Oklüzyon Çalışmasına (54) göre üç yıllık takipte incelenen 78 gözde ortalama görme keskinliği kontrol grubunda 20/70, tedavi grubunda ise 20/40 ile 20/50 arasında bulundu. Üçüncü yıl kontrolünde tedavi alan grupta yaklaşık %60 oranında görme keskinliği 20/40 ve üzeri tespit edilmiş bu oran kontrol grubuna kıyasla 2 kat fazla bulunmuş. Bizim çalışmamızda makula tutulumu olmayan grupta başlangıç görme keskinliği logMAR cinsinden ortalama $0,19 \pm 0,22$ ikinci yıl kontrolünde $0,08 \pm 0,13$ izlendi. Başlangıç görme keskinliği literatür çalışmalarından biraz yüksek tespit edildi ve aradaki görme keskinliği artışı istatistiksel anlamlı değildi. Bunu halihazırda makulası korunmuş gözlerin bazal görme keskinliğinin de iyi olmasına bağladık. Yine hem RVDO hem SRVO da tedavi başlangıcındaki iyi görme keskinliğinin iyi final görme keskinliği ile yüksek ilişkili olduğu literatürde yer almaktadır (93-95). Makula tutulumu olan grupta başlangıç görme keskinliği logMAR ortalama $0,83 \pm 0,82$ tespit edildi. 2 yıl sonundaki ortalama görme keskinliği ise ortalama $0,54 \pm 0,53$ idi. Aradaki görme keskinliği artışı (yaklaşık 20 harf) istatistiksel anlamlı bulundu. Ek olarak makula tutulum (+) grupta başlangıç EİDGK (logMAR) ortalamaları 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi.

Retina ven dal oklüzyonlarında görme bozukluğunun en önemli sebebi makula ödemidir. Birçok randomize klinik çalışma (23, 47, 66, 79) intravitreal anti VEGF ve kortikosteroid tedavilerinin RVDO'ya bağlı makula ödemini azaltmada ve görme keskinliği artışında etkili olduğunu göstermektedir. Ancak intravitreal ajanların etkileri geçici olduğundan görme keskinliğini korumak için tedavi tekrarı ve daha sık kontrol viziti gerektirmektedir. Hastalarımızın enjeksiyon ihtiyacına bakacak olursak makula tutulumu olmayan grupta ortalama $199,63 \pm 110,03$ hafta takip süresince ortalama $0,75 \pm 1,04$; makula tutulumu olan grupta ise $200,07 \pm 86,43$ hafta takip süresince ortalama $4,75 \pm 4,75$ intravitreal enjeksiyon uygulanmıştır. Farklı ülkelerden birçok retina hastalığına (DMÖ, RVDO, SRVO, miyopik KNV gibi) sahip hasta gruplarında intravitreal ranibizumab ile tedavi edilen çok merkezli, prospektif LUMINOUS çalışması daha önce tedavi almamış

405 RVDO hastası içermektedir. Çalışmanın 1. yılında (n:189) 5 enjeksiyon (aralık 1-20, ortalama: 6,52) ile ortalama 49,2 ($\pm 20,32$) harfli bir taban çizgisinden görme keskinliği kazancı 11,9 (17,66) harfti (96). Bizim çalışmamızda ise makula tutulumlu grupta 3 enjeksiyon (aralık: 1-7, ortalama 4.75) 2 yılda uygulandı. Çalışmamızda ayrı ayrı intravitreal ajanların etkinliklerinin değerlendirilmesi hedeflenmediğinden çoğu literatür çalışmasından farklı olarak hasta gruplarında takip süresince multipl farklı intravitreal ajan (antivegf ve steroid) uygulanan gözler de bulunmaktaydı. Makula tutulumlu grupta enjeksiyon sayısının literatüre göre seyrekliğini ise bazı hastalarda anti-VEGF ajanlar ile kombine daha uzun etkili olan deksametazon implantların da uygulanmış olmasına bağladık. Bunun yanında yine makula tutulumu olan grupta izole makula ödemli değil aynı zamanda kollateralleri oluşmuş makula perfüzyonu iyi olan ödemde spontan gerileme olan gözlerin de yer alması bu grupta enjeksiyon sıklığını azaltan faktörlerimizdendir. Yine makula ödeme yönelik intravitreal tedavinin subthreshold ve grid laser tedavileriyle kombine uygulanmış olması enjeksiyon sayısına etki eden bir diğer faktördür. BVOS (Branch Vein Occlusion Study) çalışmasına göre grid laser tedavisinin makula ödemli gözlerde tedavi almayan gözlerle kıyaslandığında daha iyi görme keskinliği ve azalmış makula ödemi sonuçları rapor edilmiştir (54). Ancak konvansiyonel grid laser tedavisi sonucu; laser yara izinin genişlemesi, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı duyarlılığında bozulma gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (55). RVDO'ya sekonder makula ödemli gözlerde konvansiyonel grid laser (eşik) ve eşik altı grid laser tedavisinin karşılaştırıldığı randomize bir klinik çalışmada; makula ödemi gerilemesinin ve görme keskinliği iyileşmesinin benzer olduğu ve eşik altı laser uygulamasının laser skarına bağlı etkileri göstermeyerek biyomikroskopik ve anjiyografik belirtilere yol açmadığı bildirilmiştir (57).

RVDO ve makula ödemi konusundaki sistematik bir inceleme (92) başlangıçta makula ödemli gözlerde tedavi uygulanmaksızın 7,5 ayda %41 oranında düzelme tespit etmiştir. Makula tutulumu olmayan RVDO gözlerden oluşan grubumuzun 2 yılda $ort \pm SS$ $0,75 \pm 1,04$ gibi düşük sayıda enjeksiyon sayısına sahip olması etkilenen bölgenin makuler ödem geliştirme ihtimalinin düşük olmasıyla açıklanabilir. Nihayetinde makula etkilenimi olmayan RVDO'lu gözlerin enjeksiyon ihtiyacının makula etkilenimi olan gözlere göre istatistiksel anlamlı daha az olması şaşırtıcı olmayan sonuçlarımızdandır.

Enjeksiyon sıklığı ve görme keskinliği artışı ilişkisi açısından LUMINOUS araştırmasında, daha yüksek enjeksiyon sıklığı, kaybolan tüm ülkelerde daha yüksek görme keskinliği artışlarıyla ilişkili bulunmuştur (96). Bizim çalışmamızda da makula tutulumlu

grubun enjeksiyon sıklığının ve görme keskinliği artışının makula tutulumu olmayan gruba göre daha fazla olması bu bağlamda uyushmaktadır. Callizo ve arkadaşları enjeksiyon sayısının RVO'lu hastalarda EİDGK'daki değişim üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını bildirmiştir (97). Ancak Callizo ve ark çalışma grubu hem SRVO hem RVDO gözler içermektedir. Enjeksiyon sıklığı ve görme keskinliği ilişkisi açısından homojen serilerde daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

FFA, RVO'yu takiben retinal perfüzyon durumunu, maküler ödem ve neovaskülarizasyonu analiz etmek için kullanılabilir (31,98). FFA ile tespit edilebilen nonperfüze alanlar RVO'nun iskemik ve non-iskemik şeklinde sınıflandırılmasına olanak tanır. Çalışma gruplarımızdan makula tutulumu olmayanlarda (n:8) 4 hastada (%50) iskemik alan izlendi ve 3 hastaya iskemik alanlara sektöriyel lazer fotokoagülasyon uygulandı. Makula tutulumu olanlarda (n:44) 33 hastada (%75) FFA da iskemik alan izlendi ve 23 hastaya (%52,2) iskemik alanlara sektöriyel, 6 hastaya (%13,6) panretinal fotokoagülasyon uygulandı. Saçılımlı (scatter) lazer fotokoagülasyon, RVDO'larda neovaskülarizasyon ve vitreus kanamasının önlenmesinde ve SRVO'larda iris neovaskülarizasyonunun gerilemesinin uyarılmasında etkili olduğu bilinmektedir (61,62). Bununla birlikte makula tutulum durumuna göre grupların iskemi durumları arasında anlamlı fark izlenmedi. Farklı lazer yöntemleri tek tek ele alındığında makula tutulumu olan grupta laser ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasının makula tutulumu olmayan grupta hasta sayısının azlığına bağlı olduğunu düşündük.

SRVO, HRVO ve RVDO'da tedavi edilmemiş iskemisi olan gözlerde, göz içinde VEGF'nin devam eden etkisine bağlı olarak NVG ve VH/TRD gibi çeşitli yapısal komplikasyonlar geliştirebilir (99-102). Neovaskülarizasyon gelişimi açısından özellikle majör dal arterinde dolum defekti olan olgular daha riskli bulunmuştur. Bir çalışmada neovaskülarizasyonun sadece majör RVDO da oluştuğu bildirilmiştir (60). İskemik olguların yaklaşık %40'ı neovaskülarizasyon geliştirmektedir ve lazer fotokoagülasyonla bu oran yarı yarıya azaltılabilmektedir. Bununla beraber nonperfüze ven dal oklüzyonlarının çoğunda neovaskülarizasyon gelişmediğinden profilaktik lazer fotokoagülasyondan daha ziyade takip önerilmektedir. BVOS çalışmasına göre de bu gözlerde neovaskülarizasyon gelişmesi halinde beklenmeden lazer fotokoagülasyon uygulanmalıdır (62). Prospektif randomize bir çalışmada iskemik hemi-SRVO ve major RVDO'da retinal ve/veya optik disk neovaskülarizasyonu gelişen gözlerde lazer tedavisi, tedavi edilmeyen gözlerle karşılaştırıldığında vitreus hemorajisi riskini anlamlı oranda

azalma bildirilmiştir (61). Çalışma gruplarımızdan makula tutulumu olmayan grupta 2 hastada (%25), makula tutulumu olan grupta ise 5 hastada (%11,3) VİH gelişti. Gruplarda NVG gelişen olgu izlenmedi.

FFA, klinik pratikte RVO'ların tanısı, klinik yönetimi ve prognozunun belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır (62,103). FFA ile tespit ettiğimiz makula etkilenimi (makula ödemi, makula iskemisi, makuler dolaşım bozukluğu) ile görme prognozu arasında negatif ilişki tespit ettik. Makula etkilenimi (makula ödemi, makula iskemisi, makuler dolaşım bozukluğu) olan gözlerde iskemi gelişimini daha yüksek izlendi ancak aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Perifer iskemisi ve görme keskinliği arasında direkt bir değerlendirmemiz olmadı. Makula etkilenimi olmayan grubun bazal iyi görme keskinliği ve iyi görme prognozuna sahip olmasını da perifer iskemisinden bağımsız olduğunu düşünmekteyiz. Standart geniş alanlı FFA'ya kıyasla daha geniş retina bölgesi (110°-220° görüş alanı) görüntülemeye yarayan ultra-geniş alanlı (ultra-widefield, UWF) FFA (104) ile tespit edilebilen iskemi indeksinin (ISI) görme keskinliği ile ters orantılı olduğu literatürde gösterilmiştir (105,106). Naif SRVO'lu gözlerde yapılan bir çalışmada retinal ISI'nın retina iç katmanların düzensizliği (retinal DRIL) ile ilişkili olduğu gözlenmiş ve zayıf görme keskinliği için prediktif bulunmuştur (107). Ancak ultra-geniş alanlı FFA bulguları ve final görme keskinliği arasında direkt ilişki açısından mevcut literatür yeterli değildir.

Makula etkilenimi ve görme keskinliğinde azalma olmayan asemptomatik olgularda perifer iskemi gelişimi ve buna bağlı olarak neovaskülarizasyon, ve VİH gibi iskemiye bağlı komplikasyonlar görülebilir. Bu nedenle FFA tüm RVDO hastalarında altın standart görüntüleme aracıdır.

6. SONUÇ

Retina ven dal oklüzyonu hastalarında sistemik hastalıklar ve demografik özelliklerin makula etkilenimi üzerine etkisi görülmedi. Makula etkilenimi olmayan RVDO olgularında başlangıç görme keskinliğinin yanında nihai görme keskinliği ve görme prognozu daha iyi bulundu. Makulası tutulmayan gözlerin enjeksiyon ihtiyacı daha az görüldü. İskemi gelişimi makula etkileniminden bağımsız olup bu bağlamda makulası tutulmayan asemptomatik olgularda da FFA çekilmelidir. Makula etkilenen ve etkilenmeyen RVDO'lu gözler arasında lazer ihtiyaçları arasında anlamlı fark izlenmedi.

FFA'nın RVO tanısının yanında; ven oklüzyon tipi (SRVO, HRVO, RVDO), iskemi tespiti, lazer ihtiyacı ve makula etkilenimi gibi durumlar hakkında fikir vermesi sebebiyle hastalık prognozu açısından da önemli bir tetkik olduğunu çalışmamız desteklemektedir. Ultra-geniş alanlı FFA gibi daha gelişmiş çekimlerin kullanıldığı daha büyük serilerde yapılacak olan çalışmalar RVO kliniğini ve görme prognozu üzerine etkisini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1984; 98: 271-282
- 2) Özmen MC, Ozdek Ş. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı gelişen makula edeminde güncel tedavi yöntemleri. *Retina-Vitreus* 2008; 16: 1-8.
- 3) Hayreh S. S. Z. B., Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *American Journal of Ophthalmology.* 1990;117 (4):429–441.
- 4) Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 2010;117 (2):313-U147.
- 5) Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM, Blach RK. Retinal vein occlusion and the prevalence of lipoprotein abnormalities. *Br J Ophthalmol.* 1982;66 (3):161- 164. doi:10.1136/bjo.66.3.161
- 6) Vannas S, Tarkkanen A. Retinal vein occlusion and glaucoma. Tonographic study of the incidence of glaucoma and of its prognostic significance. *Br J Ophthalmol.* 1960;44:583-589. doi:10.1136/bjo.44.10.583
- 7) Michels RG, Gass JDM. Natural course of temporal retinal branch occlusion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1974;78:166–177
- 8) Wong IY, Iu LP, Koizumi H, Lai WW. The inner segment/outer segment junction: what have we learnt so far? *Curr Opin Ophthalmol.* 2012; 23 (3):210- 218
- 9) American Academy of O. Retina and vitreous. 2017.
- 10) Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, Lassiaz P. [Anatomy of the retina]. *Med Sci MS.* 2020;36 (6-7):594-599. doi:10.1051/medsci/2020094
- 11) Roh S, Welter SS. Retinal and Choroidal Circulation. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Yanoff & Duker Ophthalmology.* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.p.518-20
- 12) Provis J. M. Development of the primate retinal vasculature. *Progress in Retinal and Eye Research* 20, 799–821 (2001).
- 13) Snodderly D. M., Weinhaus R. S. & Choi J. C. Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *J. Neurosci.* 12, 1169–1193 (1992).
- 14) Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye.* 1990;4:273.
- 15) Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology.* 1993; 100 (3): 423-8.
- 16) Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, Farber M. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am J Ophthalmol* 1992; 113 (6): 664-8
- 17) Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch and central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1989; 21 (4): 153-5,157.
- 18) Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1999; 106 (11): 2054-62
- 19) Zhao J. S. S., Sperduto R. D., Chew E. Y., Remaley N. A. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1993;100 (3):423–428

- 20) Jefferies, P., R. Clemett, and T. Day, An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1993. 21 (4): p. 213-7
- 21) Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, et al. Abnormal blood viscosity and haemostasis in longstanding retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1983; 67 (3): 137-42.
- 22) McGrath MA, Wechsler F, Hunyor AB, Penny R. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med*. 1978; 138 (2): 216-20.
- 23) Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M., SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009 Sep;127 (9):1115-28
- 24) O'Mahoney, P.R., D.T. Wong, and J.G. Ray, Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*, 2008. 126 (5): p. 692-9.
- 25) Özyol E. AL. Retina Ven Tıkanıklığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2007;16 (1):56-66
- 26) Morley MG, Heier JS: Venous obstructive disease of retina. In: Yanoff M, Duker JS eds. *Ophthalmology* 2nd ed. Spain, Mosby 2004; 8 (5/115): 862- 9
- 27) Kanski JJ: Retinal vein occlusion. In: *Clinical Ophthalmology* 5th ed. India, Butterworth Heinemann 2003; 14: 455- 62
- 28) Birchall, C.H., et al., Visual field changes in branch retinal 'vein' occlusion. *Arch Ophthalmol*, 1976. 94 (5): p. 747-54.
- 29) Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118 (1):119-133.e111-112.
- 30) Yazar Z., Kargı Ş.H., Gürsel E: Maküler ven dal tıkanıklığı. *MN Oftalmoloji* 1999; 6 : 49-53
- 31) Hvarfner C, Andreasson S, Larsson J. Multifocal electroretinography and fluorescein angiography in retinal vein occlusion. *Retina* 2006;26:292–296.
- 32) Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254 (5035):1178-81.
- 33) Fujimoto JG, Hee MR, Duang D, et al. Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, (eds). *Optical coherence tomography of ocular diseases*. 2 nd ed. Thorofare, NJ: Slack Inc; 2004: 3-20
- 34) Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol* 2009;127 (12):1596-602
- 35) Raafay S, Campochiaro PA. Treatment of macular edema following branch retinal vein occlusion. *US Ophthalmic Rev*. 2013;06:148.
- 36) Lerche RC, Schaudig U, Scholz F, Walter A, Richard G. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion-imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalm Surg Lasers* 2001; 32 (4): 272-80.
- 37) Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK Jr, Gross NE. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2003; 23 (3): 343-7
- 38) Srinivasan VJ, Jiang JY, Yaseen MA, et al. Rapid volumetric angiography of cortical microvasculature with optical coherence tomography. *Opt Lett* 2010; 35:43–45
- 39) Srinivasan VJ, Atochin DN, Radhakrishnan H, et al. Optical coherence tomography for the quantitative study of cerebrovascular physiology. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31:1339–1345.
- 40) Mastropasqua R, Di Antonio L, Di Staso S, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vascular diseases and choroidal neovascularization. *J Ophthalmol* 2015; 2015:1–8.
- 41) Marduel R, Angio OCT. Dye less angiography, a new approach of age related macular degeneration (ARMD). *Adv Ophthalmol Vis Syst* 2015; 2:2–5.

- 42) Sharma P, Sridhar J, Rayess N, et al. Optical coherence tomography angiography (OCT-A) of type 2 retinal arteriovenous malformation. *Can J Ophthalmol* 2015; 50:e93–e96.
- 43) Schwartz DM, Fingler J, Kim DY, et al. Phase-variance optical coherence tomography: a technique for noninvasive angiography. *Ophthalmology* 2014; 121:180–187.
- 44) Maloca P, Gyger C, Hasler PW. A pilot study to image the vascular network of small melanocytic choroidal tumors with speckle noise-free 1050-nm swept source optical coherence tomography (OCT choroidal angiography). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254:1201–1210.
- 45) Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: evaluation of superficial and deep capillary plexa. *Am J Ophthalmol* 2015; 161:160.e2–171.e2.
- 46) Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, et al. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. *Eye (Lond)*. 2022;36:909–912.
- 47) Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019;242:123–162.
- 48) Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Klompe M, et al: The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl* 1984;15:219–229.
- 49) Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al: A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol* 1994;118:421– 429.
- 50) Kiryu J, Ogura Y: Hyperbaric oxygen treatment for macular edema in retinal vein occlusion: relation to severity of retinal leakage. *Ophthalmologica* 1996;210:168–170.
- 51) Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al: Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998;82:162–167
- 52) Weiss JN, Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 108;2001:2249–2257
- 53) Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:129–143.
- 54) The Branch Retinal Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1984;98:271–282.
- 55) McIntosh R, Orthop B, Journ GD, et al. Interventions for Branch Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology* 2007;114:835-46.
- 56) Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation (SDM) as Invisible Retinal Phototherapy for Diabetic Macular Edema: A Review. Lutrull JK, Dorin G. *Curr Diabetes Rev*. 2012; 8 (4):274-284
- 57) Battaglia Parodi M, Spasse S, Iacono P, et al: Subthreshold grid laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with micropulse infrared (810 nanometer) diode laser. *Ophthalmology* 2006;113:2237–2242.
- 58) Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32:1553–1565.
- 59) Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, et al. Retinal vascular occlusions. *Lancet*. 2020;396:1927–1940.
- 60) Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2015;35:29–42.
- 61) Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. *Ophthalmologica*. 1993;206:1– 14
- 62) 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. 104 (1): p. 34-41.
- 63) Martidis, A., et al., Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2002. 109 (5): p. 920-7

- 64) Goff MJ, Jumper JM, Yang SS, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa.* 2006;26 (8):896-901. doi:10.1097/01.iae.0000231543.45699.e1
- 65) Patel PJ, Zaheer I, Karia N: Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema owing to retinal vein occlusion. *Eye* 2008;22: 60–64.
- 66) Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1115–1128.
- 67) Chen SDM, Lochhead J, Patel CK, et al: Intravitreal triamcinolone acetonide for ischaemic macular oedema caused by branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2004;88:154–155.
- 68) Jonas JB, Akkyun I, Kampeter B, et al: Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005; 19:65–71.
- 69) Fong, A.H. and C.K. Chan, Presumed Sterile Endophthalmitis Afer Intravitreal Triamcinolone (Kenalog)-More Common and Less Benign Than We Thought? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017. 6 (1): p. 45-49
- 70) Moshfeghi, D.M., et al., Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*, 2003. 136 (5): p. 791-6.
- 71) B.D. Kuppermann, M.S. Blumenkranz, J.A. Haller, *et al.*, Dexamethasone DDS Phase II Study Group Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema *Arch Ophthalmol*, 125 (2007), pp. 309-317
- 72) Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117:1134–1146.
- 73) Marneros A.G., Fan J., Yokoyama Y., Gerber H.P., Ferrara N., Crouch R.K., Olsen B.R. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am. J. Pathol.* 2005;167:1451–1459. doi: 10.1016/S0002-9440 (10)61231-X.
- 74) Martin A.C., Thornton J.D., Liu J., Wang X., Zuo J., Jablonski M.M., Chaum E., Zindy F., Skapek S.X. Pathogenesis of persistent hyperplastic primary vitreous in mice lacking the arf tumor suppressor gene. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:3387–3396. doi: 10.1167/iovs.04-0349.
- 75) Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Archives of Ophthalmology.* 2002;120 (12):1644-1650.
- 76) Rosenfeld, P.J., A.E. Fung, and C.A. Puliafito, Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2005. 36 (4): p. 336-9.
- 77) Russo V, Barone A, Conte E, et al. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2009;29:511–515.
- 78) Wang N, Hunt A, Nguyen V, et al. One-year real-world outcomes of Bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50:1038–1046.
- 79) Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117:1102–1112.
- 80) Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growthfactor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012;15 (2):171e85.
- 81) Stewart MW, Gripton S, Kirkpatrick P. Aflibercept. *Nature reviews Drug discovery.* 2012;11 (4):269-70.
- 82) Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology.* 2015;122:538–544.

- 83) Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016;123:330–336.
- 84) Le Ruic JF, Bejjani RA, Rumen F, et al: Adventitial sheathotomy for decompression of recent onset branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239:747–751.
- 85) Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, Fekrat S: The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:1329–1332.
- 86) Mason J 3rd, Feist R, White M, et al: Sheathotomy to decompress branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004;111:540–545.
- 87) Yamamoto S, Saito W, Yagi F, et al: Vitrectomy with and without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;138:907–914.
- 88) Amirikia A, Scott IU, Murray TG, et al: Outcomes of vitreoretinal surgery for complications of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2001;108:372–376.
- 89) Hayreh SS, Zimmerman B, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1990;117:429–441.
- 90) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133–141; discussion 141–143.
- 91) Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1243–1247.
- 92) Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117:1094–1101.
- 93) Sophie R, Wang PW, Channa R, Quezada-Ruiz C, Clark A, Campochiaro PA. Different factors associated with 2-year outcomes in patients with branch versus central retinal vein occlusion treated with Ranibizumab. *Ophthalmology*. (2019) 126:1695–702. 10.1016/j.ophtha.2019.07.018
- 94) Winegarner A, Wakabayashi T, Fukushima Y, Sato T, Hara-Ueno C, Busch C, et al. Changes in retinal microvasculature and visual acuity after antivascular endothelial growth factor therapy in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (2018) 59:2708–16. 10.1167/iovs.17-23437
- 95) Vaz-Pereira S, Marques IP, Matias J, Mira F, Ribeiro L, Flores R, et al. Real-world outcomes of anti-VEGF treatment for retinal vein occlusion in Portugal. *Eur J Ophthalmol*. (2017) 27:756–61. 10.5301/ejo.5000943
- 96) Pearce I, Clemens A, Brent MH, Lu L, Gallego-Pinazo R, Minnelli AM, et al. Real-world outcomes with ranibizumab in branch retinal vein occlusion: the prospective, global, LUMINOUS study. *PLoS One*. (2020) 15:13. 10.1371/journal.pone.0234739
- 97) Callizo J, Ziemssen F, Bertelmann T, Feltgen N, Vogeler J, Koch M, et al. Real-world data: ranibizumab treatment for retinal vein occlusion in the OCEAN study. *Clin Ophthalmol*. (2019) 13:2167–79. 10.2147/opth.S209253
- 98) Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*. 2010;363:2135–2144.
- 99) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480–1487.
- 100) Senger DR, Perruzzi CA, Streit M, et al. The alpha (1)beta (1) and alpha (2)beta (1) integrins provide critical support for vascular endothelial growth factor signaling, endothelial cell migration, and tumor angiogenesis. *Am J Pathol*. 2002;160:195–204.
- 101) Chen KH, Wu CC, Roy S, et al. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2627–2632.
- 102) Yu XB, Sun XH, Dahan E, et al. Increased levels of transforming growth factor-beta1 and -beta2 in the aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007;38:6–14.
- 103) The Central Vein Occlusion Study Group N Report . A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology*. (1995) 102:1434–44. doi: 10.1016/S0161-6420 (95)30848-2

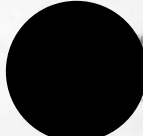
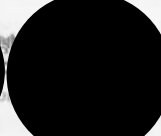
- 104) Choudhry N, Duker JS, Freund KB, Kiss S, Querques G, Rosen R, et al.. Classification and guidelines for widefield imaging: recommendations from the international Widefield imaging study group. *Ophthalmol Retina*. (2019) 3:843–9. doi: 10.1016/j.oret.2019.05.007
- 105) Spaide RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina*. (2011) 31:829–37. 10.1097/IAE.0b013e31820c841e
- 106) Singer M, Tan CS, Bell D, Sadda SR. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. *Retina*. (2014) 34:1736–42. 10.1097/iae.0000000000000148
- 107) Berry D, Thomas AS, Fekrat S, Grewal DS. Association of disorganization of retinal inner layers with ischemic index and visual acuity in central retinal vein occlusion. *Ophthalmol Retina*. (2018) 2:1125–32. 10.1016/j.oret.2018.04.019



EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 09.08.2023			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Retina Ven Oklüzyonu Hastalarında Floresein Anjiografi Bulguları İle Görsel Prognoz İlişkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Öğretim Üyesi Ebubekir Durmuş- Dr Mustafa Fincan			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	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		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
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	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0514	Tarih: 09.08.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

 Sadık ÖNER

EK 1 (Devam): ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ									
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2013-KAEK-64)									
KARAR FORMU									
SAYI:					Tarih: 09.08.2023				
KONU: Etik Kurulu Kararı									
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI					Retina Ven Oklüzyonu Hastalarında Floresein Anjiyografi Bulguları İle Görsel Prognoz İlişkisi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI					İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	☐
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☐
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	☐
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☐
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☐
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	☐
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	☐
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	☒	☐	☐	☒	☒	☐	☐
Saliha Şahin	İşçi		☐	☒	☐	☒	☒	☐	☐
*:Toplantıda Bulunma									
Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi									
İM. Şükrü Sadık ÖNER									

EK 2: İNTİHAL RAPORU

TEZ

ORJİNALLİK RAPORU

%14

BENZERLİK ENDEKSİ

%13

İNTERNET KAYNAKLARI

%7

YAYINLAR

%4

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%8

2

www.istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

dspace.gazi.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

4

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

<%1

5

acikerisim.medipol.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

guncelretina.com

İnternet Kaynağı

<%1

7

9lib.net

İnternet Kaynağı

<%1

8

"Laser Applications in Branch Retinal Vein Occlusion and Macular Edema", Güncel Retina Dergisi (Current Retina Journal), 2019

Yayın

<%1

pdffox.com