



**T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETİNA VEN TIKANIKLIKLARI ETYOLOJİSİ VE TEDAVİ
SONUÇLARIMIZ**

**DR. ABDULLAH YAVUZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2011



**T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETİNA VEN TIKANIKLIKLARI ETYOLOJİSİ VE TEDAVİ
SONUÇLARIMIZ**

**DR. ABDULLAH YAVUZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İHSAN ÇAÇA**

DİYARBAKIR-2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden her zaman yararlandığım, mesleki konulardaki bilgilerini ve yaşama dair deneyimlerini bizden esirgemeyen; cerrahi ve teorik bilgilerimin gelişmesinde büyük katkılarından ve tezimin hazırlanmasında gösterdiği emekten dolayı tez danışmanım, değerli hocam ve Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. İhsan Çaçay'a, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan Sayın Doç. Dr. S.Uğur Keklikçi hocama, Asistanlık dönemim boyunca beraber çalıştığım her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım uzmanlarıma, bana değerli ve unutulmaz dostluklar kazandıran çok değerli asistan arkadaşlarıma, başta Dilek Tekeş olmak üzere, kliniğimizin bütün hemşire ve çalışanlarına ve bana her zaman destek olmuş olan aileme; Bana kattıkları mesleki, sosyal ve duygusal değerler için minnettarlığımı bildirir ve tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Abdullah Yavuz

ÖZET

AMAÇ: Retina ven tıkanıklığı hastalarımızda etyoloji ve tedavi sonuçlarımızın değerlendirilmesi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniğine 2006-2010 tarihleri arasında RVT tanısıyla başvuran 138 hastanın 138 gözü incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, oküler hastalık, tutulan göz, tutlum tipi, ilk başvuru süresi, başvuru görme keskinliği, son vizit görme keskinliği, başvuru göz tansiyonu, son vizit göz tansiyonu, takip süresi, uygulanan tedavi (intravitreal Bevacizumab enjeksiyon, fokal-grid lazer) değerlendirildi. Hastalar optik koherans tomografisi, fundus fluoresin anjiyografi, biyomikroskopik fundus muayenesi, düzeltilmiş görme keskinliğinin Snellen eşeli ile değerlendirildi. Kronik maküla ödemi olan hastara Bevacizumab ve/veya grid lazer fotokoagülasyon uygulandı. Lazer fotokoagülasyon iskemik tip SRVT'li hastalara panretinal lazer fotokoagülasyon şeklinde uygulandı. İskemik tip RVDT'li hastalara geniş nonperfüze sahalara ve neovaskülarizasyon gelişen sahalara dağınık tarzda fokal lazer fotokoagülasyon uygulandı. Bu çalışmada RVT etiopatogenezi, intravitreal Bevacizumab ve lazer fotokoagülasyon tedavilerinin karşılaştırılması ve etkinlikleri, görme keskinliği ve OCT ile ölçülen fovea kalınlık değişiklikleri ve hastalığın klinik seyri değerlendirildi.

BULGULAR: Hastalarımızın 73'ü kadın, 65'i erkek idi. Çalışmamızdaki 138 gözün 21'inde santral retinal ven tıkanıklığı, 17'sinde alt temporal ven dal tıkanıklığı ve 98'i üst temporal ven dal tıkanıklığı ve 2'sinde hemisantral ven tıkanıklığı mevcut idi. Hastaların 71'inde sağ gözünde, 67'sinde sol gözünde RVT mevcuttu. Hastaların yaş ortalamaları 58.9 yıl idi. Teşhis ile ilk başvuru arasında geçen süre ortalama 5.5 hafta idi. Hastaların ortalama takip süreleri 5.94 ay idi. Olguların 23'ünde (% 16.6) tip II diabetes mellitus, 94'de (% 68.1) hipertansiyon, 15'de (% 10.8) kardiyovasküler hastalık, 4'ünde (% 2.9) astım ve 18'inde (% 13) hiperlipidemi hastalığı öyküsü vardı. Olguların 7'sinde Glukom, 12'inde DRP, 5'inde SMD mevcuttu. Olgulardan 42'ine Bevacizumab intravitreal enjeksiyon, 5'ine grid lazer fotokoagülasyon, 10'nuna Bevacizumab+grid lazer, 5'ine grid+fokal lazer, 26'ına fokal+panretinal lazer fotokoagülasyon ve 50'sine herhangi bir tedavi yapılmadan takip edildi. Tedavi uygulanan olgular ve tedavisiz takip edilen hastalarda ilk ve son vizit GK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p

< 0.05). Grid+Fokal laser veya Fokal+panretinal laser hastalarda ilk ve son vizit GK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bütün tedavi gruplarında veya tedavisiz takip edilen hastardaki ilk ve son vizit SFK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Çalışmamızdaki grid LFK uygulanan olguların % 60'ı, intravitreal Bevacizumab uygulanan olguların % 57'si ve tedavisiz takip edilen olguların % 48'inde GK artışı olmuştur. Tüm gruplarda SFK azalma, GK artma saptandı, ancak SFK'daki azalma ile GK'daki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

SONUÇ: Retinal ven tıkanıklıklarının tedavisinde argon lazer FK ve intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu olgularda hem anatomik hem de fonksiyonel başarı üzerine olumlu etkiler yapmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Retinal ven tıkanıklıkları, Risk faktörleri, Maküler ödem, Lazer fotokoagülasyon, Anti-Vasküler endotelial growth faktör, Görme prognozu

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the etiology and treatment results of retinal vein occlusion patients.

MATERIAL AND METHODS: One hundred and thirty eight eyes of 138 patients who were examined diagnosis of with RVO at Dicle University Medical Faculty Eye Clinic between 2006 - 2010. The age, gender, systemic disease, ocular disease, affected eye, type of involvement, the first application period, the application of visual acuity and final visit, visual acuity, eye pressure application, the last visit, eye pressure, follow-up period, treatment (Intravitreal Bevacizumab injection, focal-grid laser) were evaluated. Patients were examined by optical coherence tomography, fundus fluorescein angiography, biomicroscopic fundus examination, corrected visual acuity was assessed with the Snellen chart. Patients with chronic macular edema intravitreal Bevacizumab and / or grid laser photocoagulation was performed . Panretinal laser photocoagulation was performed to ischemic type RVO patients. Patients with ischemic type RVO focal laser photocoagulation was applied to widespread non-perfusion areas and neovascularization areas. In this study the etiopathogenesis of RVO, laser photocoagulation and intravitreal Bevacizumab treatments and their effectiveness were compared and visual acuity and foveal thickness measured with OCT changes and clinical course of disease were assessed

RESULTS: Seventy three of patientst were female and 65 of them were male. Our study, 21 out of 138 eyes with central retinal vein occlusion, branch retinal vein occlusion in 17 and 98 in the lower temporal and upper temporal branch vein occlusion was present in 2 hemicentral vein occlusion. Seventy one patients had RVO in the right ey and 67 had in the left eye. The median age was 58.9 years. The time between diagnosis and the first application was an average of 5.5 weeks. The mean follow-up period was 5.94 months. In 23 cases (16.6%) with type II diabetes mellitus, stand at 94 (68.1%), hypertension in 15 (10.8%), cardiovascular disease, in 4 (2.9%) asthma, and 18 patients (13%), hyperlipidemia disease had a history. Seven cases had glaucoma, 12 had DRP and 5 had ARMD. Forty-two patients were performed with intravitreal injection of Bevacizumab, 5 patients underwent grid laser photocoagulation, 10 patients underwent Bevacizumab + grid laser photocoagulation, 5 patients underwent focal laser + grid laser, 26 patients underwent grid+panretinal laser photocoagulation and 50 patients were followed without

any treatment. The treatments patients and untreated patients were followed between the first and last visit and there was a statistically significant difference ($p < 0.05$) at visual acuity values. Visual acuity values of the patients with grid+focal laser and focal+panretinal between the first and last visit, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). At all patients between the first and last visit there was a statistically significant difference ($p < 0.05$) at CFT values. The VA were increased to 60% in LFK grid group and 57% in intravitreal Bevacizumab group and 48% in untreated group respectively. CFT decreased in all groups, showed an increase in visual acuity, there was no statistically significant relationship between reduction in CFT and VA.

CONCLUSION: Argon laser treatment and intravitreal Bevacizumab injection have favorable effects on both the anatomical and functional success at retinal vein occlusion.

KEYWORDS: Retinal vein occlusion, Risk factors, Macular edema, Laser photocoagulation, Anti-vascular endothelial growth factors, Visual prognosis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	vii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI	3
2.1.1. Lokal Risk Faktörleri	3
2.1.2. Sistemik Risk Faktörleri	4
2.1.3. SRVT'li Olgularda İskeminin Gelişimi	8
2.2. HEMİSANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI	9
2.3. RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI	9
2.3.1. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Patogenezi	10
2.3.2. Retina Ven Dal Tıkanıklığının Risk Faktörleri	11
2.4. RETİNA VEN TIKANIKLIĞINDA KLİNİK BULGULAR VE TEŞHİS	11
2.5. TEDAVİ SEÇENEKLERİ	14
2.5.1. Lazer Fotokoagülasyon	14
2.5.2. Sistemik Medikal Tedavi	16
2.5.3. Lokal Medikal Tedavi	17
2.5.4. Cerrahi Tedavi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	37
7. KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR LİSTESİ

BRVOS	:Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu
ETDRS	:Diyabetik Retinopati'nin Erken Tedavisi Çalışma Grubu
FAZ	:Foveal avasküler zon
FFA	:Fundus floresein anjiyografi
FK	:Fotokoagulasyon
GİB	:Göz içi basıncı
GK	:Görme keskinliği
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	:Hipertansiyon
İVTA	:İntravitreal triamsinolon asetonid
MÖ	:Maküla ödemi
NO	:Nitrik oksit
NV	:Neovaskularizasyon
PDR	:Proliferatif diyabetik retinopati
PEDF	:Pigment epitelinden türeyen faktör
PVD	:Posterior vitreus dekolmanı
PPV	:Pars plana vitrektomi
RON	:Radyal optik nörotomi
RVT	: Retina ven tıkanıklığı
RVDT	:Retina ven dal tıkanıklığı
RPE	:Retina pigment epiteli
SRVT	:Santral retinal ven tıkanıklığı
SFK	:Santral foveal kalınlık
SMD	:Senil maküla dejenerasyonu
OCT	:Optik koherens tomografi
YBMD	:Yaşa bağlı maküla dejeneresansı
VEGF-R	:Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü
VEGF	:Vasküler endotelial büyüme faktörü
VİH	:Vitreus içi hemoraji

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Tutulum tipinin cinsiyete göre dağılımı. -----	26
Tablo 2: Olgulardaki RVT tutulum tipi. -----	27
Tablo 3: Olguların sistemik hastalık öyküsü. -----	27
Tablo 4: Olguların oküler hastalıkları. -----	27
Tablo 5: Uygulanan tedavi şekillerindeki GK değişiklikleri ile SFK değişiklikleri arasındaki istatistiksel ilişki. -----	28
Tablo 6: Tutulum tipleri ve ilk-son GK, GİB, SFK karşılaştırılması. -----	30
Tablo 7: Tutulum tipleri ve GK değişimleri -----	30
Tablo 8: Uygulanan tedavilere göre ilk-son SFK değerleri. -----	32
Tablo 9: Gelişen koplikasyonlar -----	33

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Olguların yaş - cinsiyet dağılımı. -----	26
Grafik 2: Tutulum tipleri ve GK daki ilk-son vizit değişimleri.-----	31
Grafik 3: Tedavi seçenekleri ve GK daki ilk-son vizit değişimleri -----	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkla karşılaşılan retina damar hastalığıdır (1). RVT ilk defa 1854 yılında Leibreich tarafından tanımlanmış ve “retinal apopleksi” olarak adlandırılmıştır. 1877’de RVT’ni tanımlayan Leber, bu durumu “hemorajik retinit” olarak adlandırmıştır (2). Dört yıllık takipte 40 yaş üstü her 1000 kişinin 2.14’ünde, 64 yaş üstü her 1000 kişinin 5.36’sında RVT görüldüğü bildirilmiştir (3). RVT santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve hemisantral retina ven tıkanıklığı olarak görülmektedir. RVDT, SRVT’ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmekte, erkekler ve kadınlarda eşit sıklıkta gözlenmekte ve sıklıkla 60-70 yaşları arasında görülmektedir (4). Her üç tipin risk faktörleri, patogenezi, tedavi ve prognozunda büyük benzerlikler söz konusu olmasına rağmen SRVT’da glokom ve oküler hipertansiyon, RVDT’da ise damarların çaprazlaşma yerindeki arteriol basısı daha önemli etkenlerdir. RVT görme kaybının en önemli nedeni maküla ödemidir. Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu (BRVOS) çalışması sonuçlarına göre RVDT’ye bağlı maküla ödeminde ilk ve etkili tedavi seçeneğinin grid lazer fotokoagülasyon olduğu bildirilmiştir (5). Diğer bir çalışmada da ven dal tıkanıklığında grid lazer kullanımı önerilmiştir (6). İleriye dönük bir çalışmada ise ven dal tıkanıklığı olgularında maküla ödemi tedavisinde grid lazer ile kontrol grubuna göre anlamlı bir fark elde edilmemiştir (7). Diğer tedavi seçeneği olarak uygulanan intravitreal Triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu ile başarılı sonuçlar elde edilirken katarakt ve glokom gibi önemli komplikasyonlar gözlenmiştir (8,9).

Retina hastalıklarında göziçi neovaskülarizasyonun gelişmesi ve vasküler geçirgenliğin artmasında rol oynayan en önemli anjiyojenik faktörün vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olduğu gösterilmiştir (10,11). Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), SRVT, RVDT, proliferatif diyabetik retinopati (PDRP), diyabetik maküla ödemi, psödo fakik kistoid maküla ödemi gibi vasküler geçirgenliğin arttığı ve oküler neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıkların tedavisi için VEGF’nin farmakolojik inhibisyonu gündeme gelmiştir. Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanser olgularında kullanım onayı verilen ilk antianjiyojenik ajan olan Bevacizumab VEGF’ye karşı geliştirilmiş rekombinant humanize monoklonal antikordur (12,13). YBMD’ye bağlı subkoroidal neovasküler membran, PDR, diyabetik maküla ödemi ve psödo fakik kistoid maküla ödemi olgularında intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu ile

erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (14,15).

RVT göziçi VEGF düzeyinde artışa neden olmaktadır (16). SRVT olgularında intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu sonrası maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış elde edilmiştir (17,18). Başarılı sonuçların elde edilmesi sonrası RVDT'ye bağlı maküla ödeminde de güncel tedavi yöntemi olarak intravitreal Bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Rabena ve ark. (19) ven dal tıkanıklığı olgularında intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu ile maküla ödeminin azaldığını bildirmişlerdir. Stahl ve ark. (18) ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde Bevacizumab ile erken dönemde fonksiyonel iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir.

BVOS proflaktik lazer fotokoagülasyonun neovaskülarizasyonun gelişmesini azalttığını göstermiştir (5). Beş disk çapından daha fazla nonperfüzyon olan ven dal tıkanıklığı olgularının yaklaşık % 40'ında neovaskülarizasyon gelişir. Geniş nonperfüzyon alanlara lazer fotokoagülasyon uygulandığında neovaskülarizasyon gelişme riski % 40'tan % 20'e düşer. Ancak tüm nonperfüze retina ven dal tıkanıklıklarına proflaktik periferik lazer fotokoagülasyon yapıldığında neovaskülarizasyon geliştirmeyecek çoğu göz (% 60) boşuna lazer tedavisi almış olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle neovaskülarizasyon geliştikten sonra lazer tedavisi önerilmektedir. Neovaskülarizasyon gelişen gözler saçılmış paternde lazer fotokoagülasyon uygulandığında vitreus hemorajisi gelişme riski % 60'tan % 30'a düşer. Gerilemeyen vitreus hemoarjisi, epiretinal membran ve makülaya uzanan traksiyonel retina dekolmanı için vitreus cerrahisi gerekir.

Bu çalışmamızda retina ven tıkanıklığı tanısıyla bize başvuran hastarın etyopatogenezini araştırmak ve tedavi sonuçlarımızı değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

RVT diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkla karşılaşılan retina damar hastalığıdır (1). Dört yıllık takipte 40 yaş üstü her 1000 kişinin 2.14'ünde, 64 yaş üstü her 1000 kişinin 5.36'sında RVT görüldüğü bildirilmiştir (3).

RVDT, SRVT'ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmekte, erkekler ve kadınlarda eşit sıklıkta gözlenmekte ve sıklıkla 60-70 yaşları arasında görülmektedir.

2.1. SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI:

SRVT gelişiminde lokal, sistemik ve hematolojik çeşitli faktörlerin varlığı yıllardır bildirilmektedir. Bunlar kişiden kişiye çok geniş bir yelpaze içinde değişim göstermektedir. Bir olguda bir faktörün varlığı yeterli olmayıp, sistemik, lokal ve hemodinamik birçok faktörün birlikte varlığında SRVT oluşmaktadır. Aynı zamanda bilateral arteri ve veni ilgilendiren kök ya da dal tutulumları da olabilmektedir (20).

2.1.1. Lokal Risk Faktörleri

Optik sinirin merkezinde retinal arter ve ven yan yanadır ve ortak bir fibröz kılıf içerisindedir (21,22). Bu bölgede SRVT yaratabilecek üç hazırlayıcı faktörden bahsedilmektedir. Sklerotik komşu dokular (Santral Retinal Arter (SRA) ve Fibröz Kılıf) tarafından vene dıştan bası yapılması, lümen içinde turbülan bir akımın oluşması ve sekonder endotel proliferasyonu, venöz duvarın primer dejeneratif ya da inflamatuvar hastalığı. SRA'daki subendotelyal ateromatöz lezyonlar, arteriyel spazm, kan basıncındaki ani düşmeler ve kan hastalıkları gibi faktörlerle oluşan hemodinamik bozukluklar ve bunlara arterosklerozun eşlik etmesiyle akımın daha da kötüleşmesi sonucu vendeki akımda yavaşlamanın meydana gelmesi olarak açıklama getirilmektedir (23,24).

SRVT'de "Virchow Triadı" diye bilinen bozukluklardan birkaçının bir arada bulunması halen kabul görmektedir (25). Virchow Triadı:

- Kan akımındaki yavaşlamayı,
- Kan damar duvarındaki değişimleri ve
- Kandaki değişimleri içerir.

Bu lokal risk faktörlerinin gelişmesinde sistemik hipertansiyon, glokom ve yaşlanma en sık etkenlerdir. Optik disk başındaki venöz basınç, kan akımının sürebilmesi için göz içi basıncından daha yüksektir. Göz içi basıncının arttığı hallerde venöz akım zorlanmakta ve staz oluşmaktadır. Glokomlu olgularda fibröz kılıfta kalınlaşma oluşmakta,

arter ve vende daralma meydana gelmektedir. Venin ince duvarlı ve intravasküler basıncının arterden düşüklüğü sebebiyle bası ve sıkıştırmalardan daha çok etkilenecek venöz staz oluşmaktadır. Yaşlanma sürecinde ise fibröz kılıfta kalınlaşma, arterde sklerotik değişimler sonucunda ven içinde türbülant akımın oluşmasıyla sekonder endotel proliferasyonu gelişmekte ve venöz staz oluşmaktadır. Hipertansiyondaki değişimler ise arterde sklerotik değişimlere yol açarak venin bası altında kalmasına ve sekonder endotel proliferasyonuna sebep olarak venöz staz oluşturmaktadır.

2.1.2. Sistemik Risk Faktörleri

Literatürde SRVT'li olgularda en sık rastlanan risk faktörleri hipertansiyon ve diabetes mellitustur. Diabetes mellitusta arterioskleroz ve fibröz kılıfta kalınlaşma ile birlikte hiperlipidemi, fibrinojen düzeyinin artışı, trombosit agregasyonunda artış, endotel fonksiyonunda bozulma sebebiyle venöz tıkanıklığa eğilim daha da artmaktadır.

Etkili risk faktörleri aşağıda gösterilmektedir (26).

- * Sistemik hipertansiyon
- * DM
- * Kardiyovasküler sistem hastalıkları
- * Fibrinojen düzeyinin artması
- * Alfa 1 globulinlerin artması
- * Crohn hastalığı
- * Graves hastalığı
- * Oral kontraseptif kullanımı
- * Sarkoidoz
- * Sifiliz
- * Tüberküloz
- * Karotikokavernöz fistül
- * Hepatit B aşılması
- * AIDS
- * Pulmoner hipertansiyon
- * Renal yetmezlik
- * SLE
- * Kanda homosistein düzeylerinin artması

Hematolojik risk faktörler

Damar yatağında bir trombüsün oluşmaması için sağlıklı yani fonksiyonları tam olan endotel hücrelerinin varlığı ve bütünlüğü ile birlikte koagülasyon mekanizmasında rol oynayan faktörlerin aktivasyonları da önemlidir. Aksi halde çok iyi bilinen pıhtılaşma mekanizmasının tetiği çekilmekte ve sonunda damar duvarına yapışmış trombositlere fibrin katılmasıyla trombüs oluşmaktadır. Damarlarda trombüs oluşmasına karşı bizi koruyan faktörler ve trombüs oluşmasını kolaylaştıran faktörler aşağıda gösterilmiştir (27,28).

Damarlarda trombüs oluşmasını engelleyen faktörler

- * Protein C
- * Protein S
- * Antitrombin III
- * Trombomodulin (endotelden)

Trombüs oluşumuna yardımcı faktörler

- * Aktive protein C rezistansı
- * Yüksek kan viskozitesi
- * Von Willebrand Faktör
- * Plazminojen aktivatör inhibitörünün artması
- * Faktör V leiden mutasyonu
- * Lupus antikoagülanları
- * Antifosfolipid antikolları
- * Plazmada homosistein artışı

SRVT'de patoloji her ne kadar papilla düzeyinde yada hemen arkasında meydana gelmekte ise de, zamanla kapiller yatak düzeyinde trombüsler giderek artmaktadır. Genellikle ilk günlerde kapiller yatak tıkanıklığının ne kadar geniş bir alanda oluşabileceği bilinmemektedir. Kapiller yataktaki iskeminin genişliğini SRVT geliştiği andaki damar yatağının fonksiyonel durumu etkilemektedir. Damar endotelinin düzeni ve fonksiyonu, damar çapı, retinada otopregülasyon sisteminin durumu prognozu tayin edici risk faktörlerindedir.

Kapiler Yatakta Trombüs Oluşumu Üzerine Etki Hemodinamik Faktörler

Retina damar yatağının sempatik sinir ağı yoktur, fakat kan akımının devamlılığını sağlayan etkin bir akım otoregülasyonu vardır (29,30). Bu otoregülasyon mekanizması her kişi için belirli perfüzyon basınçları düzeylerinde çalışmaktadır. Bu perfüzyon basıncı düzeylerine "kritik otoregülasyon seviyesi" denmektedir. Bu seviyenin altındaki perfüzyon basınçlarında otoregülasyon bozulmaktadır. Arteryel basıncın artması ya da düşmesi, venöz basıncın artması ya da düşmesi perfüzyon basıncı değerlerini değiştirmektedir (31). Damar çapındaki değişimler ise damar direncini değiştirerek kapiller yataktaki kan akımını etkilemektedir.

Sağlıklı Endotelin Kapiler Yatakta Trombüs Gelişimini Önleyici Etkisi

Sağlıklı endotelin varlığında, salgılanan trombomodulin trombine bağlanıp bir kompleks oluşturur ve bu kompleks protein C'yi aktive eder. Aktive protein C'nin önemi ise aktive F Va ve F VIIa'yı inhibe etmesidir. Pıhtılaşmanın oluşmaması için trombomodulini yeterli düzeyde salgılayabilen sağlıklı endotele ihtiyaç vardır. Damar endotelinin travmadan, yüksek basınçtan, iskemiden, inflamasyondan ve yaşlanmadan zarar görmesi sonucu trombomodulin sekresyonunda azalma olabileceği gibi, endotelden salgılandığı tespit edilmiş diğer bazı damar genişleticilerinin ya da damar daraltıcılarının da azalması söz konusudur (32). Sağlıklı endotelin salgıladığı trombomodulin doğrudan pıhtılaşmayı durdururken, salgıladığı diğer vazoaktif ajanlar damarların daralmasına ya da genişlemesine sebep olarak retinal damar otoregülasyonunu sağlamada ve kapiller kan akımını sürdürmektedir (33). Böylece hem damar duvarının hem de dokunun iskemi ya da yüksek basınçtan korunması sağlanmaktadır (34).

Retinal Kan Dolaşımında Otoregülasyonun Bozulması

Retina damarlarında kan akımının sürebilmesi için perfüzyon basıncının damar direncini aşması zorunludur. Perfüzyon basıncındaki değişimlerde otoregülasyon mekanizması devreye girerek, nispeten sabit bir kan akımını sağlamaktadır. Otoregülasyon mekanizması kişiden kişiye değişebilen "kritik otoregülasyon seviyesi" denilen bir perfüzyon basıncı değerinde çalışmaya başlamaktadır. Normal çalışabilen otoregülasyon mekanizması ile damar yatağı ve dokular, aşırı basınçtan ya da iskemiden korunmaktadır. Bu da damar yatağının daraltılması ya da genişletilmesi ile sağlanmaktadır. Kronik hipertansiyon ya da malign hipertansiyonda, süreye bağlı olarak oluşan adaptasyon sonucunda, hem optik sinir başında hem de beyinde normal insanlardan daha yüksek perfüzyon basıncı değerlerinde otoregülasyon mekanizması çalışmaya başlar, yani kritik otoregülasyon seviyesi daha yüksek değerlere çıkmış olur (35,36). Yüksek kan basınçlarına

toleranslı hale gelen bir göz, daha düşük perfüzyon basınçlarına daha az toleranslı hale gelir. Damar duvarında ve dokuda iskemik hasar meydana gelir. Bu olguların optik sinir başında da ciddi iskemik hasar oluşmaktadır. Damar direnci kan viskozitesiyle ve damar uzunluğuyla doğru, r^4 (r = damar yarıçapı) ile ters orantılı olarak etkilenir. Damar lümenindeki azalmalar ciddi boyutta damar direncinde artışa ve kan akımında yavaşlamaya yani staza sebep olmaktadır (37,38).

Kan akımının retina damar yatağında devamını sağlayan otonöregülasyon cevabında retinal arteriyol, prekapiller sfinkter ve kapiller perisitler rol oynar. Kanın retinal arteriyolden sonra kapiller yatakta da devam edebilmesi ve akımın sürebilmesi için perisitlerin tonuslarını değiştirmelerine ihtiyaç vardır. Kanda PCO_2 artması halinde ve asidozda perisitler gevşer. Lokal metabolik ihtiyaçlar halinde sadece arteriyel ve prekapiller sfinkterler değil, kapiller yataktaki perisitlerin kontraktilesi ile de otonöregülasyon sağlanır. Perisitlerin kontraktilesi üzerinde etkileri olduğu gösterilen vazoaaktif ajanlar;

Endotelden salgılanan vazoaaktif ajanlar

- * Nitrik oksit (vazodilatatör)
- * Vazokonstriktör endotelin 1 (vazokonstriktör)
- * Tromboxan A_2
- * Prostaglandin H_2

Özellikle son yıllarda üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı nitrikoksit doğrudan perisitler tarafından kullanılarak, perisitlerde gevşemeye sebep olmakta ve kapiller kan akımı sürmektedir. Retina damarlarının otonöregülasyon cevabında, kan akımının kapiller yatakta da devam edebilmesi için sağlıklı endotele ve perisite ihtiyaç vardır (39,40). Vasküler endotel hem makro hem de mikrovasküler vazomotor fonksiyonda aktif rol oynar. Vazomotor fonksiyon da vasküler tonusun ve kan akımının regülasyonunu sağlar. Vasküler endotel fonksiyonu vasküler hastalıkların çok erken evresinde bozulur. Hipertansiyonda endotelde morfolojik ve fonksiyonel değişimler oluşur ve nitrikoksit oluşumu azalır. Endotel kaynaklı vazodilatatör faktörler azaldıkça endotelin maddesinin de etkisi artar. Kapiller yatakta oluşan daralma iskemiyeye neden olarak iskemik kapilleropatiye yol açar. Bu durumda kan basıncı arttığı zamanlarda endotel disfonksiyonu artar. Kan basıncının yavaş yavaş değil ani artış göstermesi halinde de otonöregülasyon mekanizması bozulur, hem damar duvarı hem dokular kan basıncına karşı korunamaz. Arteriyol duvarında endotel kayıpları, fokal ya da yaygın arteriyol dilatasyonlar oluşur. Dilatasyon

bölgelerinde endotel kaybı ile birlikte endotel tabakasında ve zonula okludenslerde açılmalar meydana gelir ve kan retina bariyeri yıkılır (41,42).

Retina otoregülasyonunu bozan sebepler

- * Kritik otoregülasyon basınca göre perfüzyon basıncının artması veya azalması,
- * Sistemik arteriyel basıncın ani veya yavaş artışı,
- * Prekapiller arteriyolün lümenindeki değişimler,
- * Vasküler endotelde fonksiyonel değişimler olarak özetleyebiliriz

2.1.3. SRVT'li Olgularda İskeminin Gelişimi

SRVT'li olgular iskemik ve noniskemik olarak incelenmektedir. Başlangıç % 81 olarak noniskemik başlar. Aslında gerçek anlamda noniskemi yoktur. Çünkü her olguda az ya da çok iskemi vardır. Noniskemik grubuna sokulan hastalar oküler neovaskülarizasyon (NV) ve özellikle ön segment NV riski en az olan olgulardır. Bir SRVT olgusunda zamanla ciddi iskemi gelişimini açıklayan iki mekanizma mevcuttur.

I. Mekanizma: Noniskemik olgularda trombüs yerinin retrobulber bölgeden daha geride olduğu ve venöz drenajın kısmen pial kollaterallerle sürdürülerek kan akımının devam ettiği ve iskeminin oluşmadığı bildirilmektedir. İskemik olgularda ise trombüsün lamina kribrozada ya da hemen arkasında olduğu ve venöz drenajın kollateral dolaşım ile sürdürülemez kapalı retinal dolaşım içinde arteriyel dolaşımın da durmasına neden olarak iskemik alanların genişlediği bildirilmektedir (38).

II. Mekanizma: Yaşlılık, glokom, arteriyoskleroz lokal risk faktörlerini oluşturarak, venöz duvarda endotel proliferasyonuna ve venöz staza neden olurlar. Hipertansiyon ve diyabet hem arteriyoskleroz oluşturarak, hem de önceden bahsettiğimiz mekanizmalarla retinanın otoregülasyon mekanizmasında bozulmaya neden olmaktadır. Özellikle fonksiyonları bozulan endotel tabakasının, antitrombotik yüzey özelliğinin bozulması ve otoregülasyonda rol alan vazoaaktif ajanları yeterince salgılayamaması sebebiyle retinanın otoregülasyonu bozulmaktadır. Venöz stazla birlikte, retinal otoregülasyon mekanizması ve damarlarının antitrombotik yüzeyi bozulmuş olgularda uyku esnasında oluşan arteriyel hipotansiyona bağlı olarak perfüzyon basıncı düşmekte ve kritik otoregülasyonu yükseğe adapte olmuş bir gözde otoregülasyon da işlemeyerek, düşük perfüzyon basıncında iskemik kapilleropati oluşmakta, endotel hasar gelişmektedir. Olgu uyandırdığı zaman ise arteriyel basınç artmakta ve iskemik kapilleropati oluşmuş kapillerler rüptüre olarak doku içine kanama oluşmakta ve vizyon düşmektedir. Hasara uğrayan endotel daha önce bahsettiğimiz fonksiyonlarını kaybederek trombüs oluşumuna

engel olamamakta, hem de kan retina bariyerini koruyamamaktadır (38,43,44). Endoteldeki bozulma ilk günlerde hemen trombüsün gelişmesine neden olmaktadır. Günler ilerledikçe hasarın ilerlemesi sonucu endotel fonksiyonlarını gittikçe kaybederek kapiller yatağın trombüsü engellenememektedir, kan retina bariyeri de korunamamaktadır. Sonuçta günler içinde tromboze olarak tıkanan kapiller yatak artış göstererek, iskemik form oluşmaktadır. Bu sürecin 3-4 hafta olduğu belirtilmektedir. Noniskemik SRVT'li olguların iskemik tipe dönüşü ilk 6 ayda % 9.4, 18 ayda ise % 12.6 oranında bildirilmektedir (45).

2.2. HEMİSANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI

Hemisantral retinal ven olarak tanımlanan, gözlerin beşte birinde, süperir ve inferior retina alanlarının drenajını sağlayan venöz sistemlerin her biri, lamina kribrosa'nın posteriorunda tek bir santral ven oluşturmak üzere birleşen superior ve inferior venöz gövdelere bağlanır. Bu gözlerde superior veya inferior venöz gövdelerde meydana gelen tıkanıklıklar SRVT'ye benzer klinik özelliklere ve prognoza sahip olan hemretinal ven tıkanıklığına sebep olur (44,46). Bununla beraber, Ulusal Göz Enstitüsü (NEI) tarafından desteklenen ve devam etmekte olan Retina Ven tıkanıklığı tedavisinde Kortikosteroide Karşı Standart bakım (SCORE) Çalışmasında, Hemisantral retina ven oklüzyonu, Retina ven dal tıkanıklığının bir alt tipi olduğu kabul edilmektedir.

2.3. RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI

Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT), santral retina ven tıkanıklığına (SRVT) göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmekte, erkekler ve kadınlarda eşit sıklıkta gözlenmekte ve sıklıkla 60-70 yaşları arasında görülmektedir (4). Ven dal tıkanıklıkları hemen her zaman arter ve venin ortak bir adventisya kılıfını paylaştığı arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde ortaya çıkmaktadır (47). Ven lümeninin bu noktalarda mekanik olarak daralmasının RVDT patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. RVDT'lerin % 98'i temporal kadranda, bunların % 63'ü ise arteriyovenöz çaprazlaşmalarının sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşmaktadır. Nazal kadrandaki RVDT'lerin klinik bulgusu belirgin olmadığından az oranda (% 1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. RVDT olgularının % 5-10'unda diğer gözde RVDT geliştiği bildirilmektedir (48).

2.3.1. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Patogenezi

Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde kalınlaşmış arterin ven üzerine bası yapması ve tromboz oluşumu ile ven tıkanıklığının oluştuğu öne sürülmektedir. Retinada ve lamina kribrozanın arkasında arterler ve venler ortak adventisya kılıfı paylaşırlar. Ven dal tıkanıklığı olgularının % 53-99'unda bu bölgelerde venler yön değiştirerek arterlerin altından geçerler ve bunun sonucunda ven lümeninde fokal daralma oluşur (47). Ven lümenin % 33'üne kadar daralma meydana gelebilir (49). Bazı çalışmalarda aksiyel uzunluğu az olan gözlerde vitreusun arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerine bası yapması sonucu ven dal tıkanıklığı riskinin arttığı gösterilmiştir (50). Adventisyel kılıfın kontraksiyonu ve sertleşen arterin retina venine bası yapması kan akımında türbülansa ve endotel hasarına yol açıp tromboz oluşturması sonucu damar tıkanıklığı gelişir (51). Histopatolojik çalışmalarda arteriyovenöz çaprazlaşma ve tıkanıklık bölgesinde tromboz ve arter duvarında sklerotik değişiklikler gözlenir. Venin fokal daraldığı bölgelerdeki kan akımının türbülansı sonucu endotel hasarının anjiyografide flöresein sızıntısına ve trombozun boyanmasına neden olduğu düşünülmektedir. Tıkanan venin 3 hafta sonra kısmi olarak açılması venöz basıncın artması ve retina ödemeine yol açmaktadır. Histolojik olarak tıkanıklığın distalinde retinanın atrofisi, retinal neovaskülarizasyon, intraretinal mikrovasküler anomaliler ve kistoid maküla ödemi gözlenmiştir. Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin dışındaki yerlerde görülen tıkanıklılarda enflamatuar etiyolojinin patogeneizde yer aldığı düşünülmektedir. Akut evrede tıkanıklığın distalindeki artmış venöz kan basıncı kollateral kapillerlere iletilmektedir. Hemoraji ve eksudasyon türbülant kan akımının yol açtığı endotel hasarı ve hipoksiye bağlı gelişir. Sinir lifi tabakası aksonal transportunun bozulması sonucu yumuşak eksudalar oluşur. Deneysel çalışmalarda sistemik hipertansiyonun tıkanıklığın proksimaline doğru hemodinamik değişikliklerle oluşan retrograd kan akımını azalttığı gösterilmiştir. Tıkanan damarı çaprazlayan arteriolün geçici daralması ile kapiller perfüzyon bozulması, kan akımının azalması ve hipoksi ile sonuçlanmaktadır. Ven dal tıkanıklığı sonrası nitrik oksit (NO) düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Azalan NO'nun yol açtığı vazokonstriksiyonun nitroprusside gibi NO agonistleri ile geri çevrilebileceği düşünülmüştür. Ven dal tıkanıklığından sonra oluşan kollateral akım kapasitesi retina ödeminin miktarını ve klinik sonucu etkilemektedir. Hipertansif ve diyabetik retinopatili olgularda ven dal tıkanıklığı geliştiğinde görsel prognozun kötü olması, mikroanjiyopati zemininde kollateral kapasitesinin az olmasına bağlıdır. Ven dal tıkanıklığı akut evre sonrası 6-24 ay içinde kollateral damarlar genişleyip venöz kan akımına uyum sağlarlar. Geç evrelerde kollateral damarların çoğu geriler ve

kapanır, az sayıda büyük olan kollateraller kalır.

2.3.2. Retina Ven Dal Tıkanıklığının Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda retina ven dal tıkanıklığının gelişmesinde sistemik hipertansiyonun tek ve en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (52). Diyabet, hiperlipidemi, glokom, sigara kullanımı, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve artmış vücut kitle indeksi ($>24 \text{ kg/m}^2$) diğer risk faktörleridir. Glokom santral retinal ven tıkanıklığının gelişmesinde ven dal tıkanıklığına göre daha fazla risk oluşturmaktadır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinin yüksek olması ve hafif- orta düzeyde alkol tüketimi retina ven dal tıkanıklığı riskini azaltan faktörlerdir. Periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, tiroid ve gastrointestinal hastalıklar ven dal tıkanıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Ven dal tıkanıklığı geçiren olgularda 10 yıl sonra koroner kalp hastalığı gelişme riskinin arttığı bulunmuştur. Ven dal tıkanıklığı geçiren gözlerde hipermetropi sık görülmüş olsa da kısa aksiyel uzunluk ve ven dal tıkanıklığı arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır. Antifosfolipid antikorlar, artmış plasma homosistein seviyeleri ve düşük serum folat değerlerinin ven dal tıkanıklığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Koagülasyon hastalıklarından faktör XII eksikliği, faktör VII ve aktive olmuş protein C, resistans/faktör V Leiden yüksekliği ven dal tıkanıklığı ile ilişkilendirilmiştir (52).

2.4. RETİNA VEN TIKANIKLIĞINDA KLİNİK BULGULAR VE TEŞHİS

İskemik olmayan SRVT'de görme bulanıklığı ve görme alanı defekti mevcut ve santral retinal venin tüm dallarında hafif genişleme ve kıvrımlarda artışla birlikte retinanın tüm kadrantlarında nokta-alev tarzında kanamalar görülür. Optik disk ödemi ile ortaya çıkabilen ve görmede azalmaya neden olan maküla ödemi her olguda gözlenmeyebilir. İskemik SRVT ise venlerde ciddi genişleme, daha yaygın dört kadranda kanama, maküla ödemi, daha belirgin ve sıkça değişen sayılarda atılmış pamuk tarzında eksüda izlenir (53). RVDT olan hastalar genellikle ani başlangıçlı görme bulanıklığı ve görme alanı defektinden şikayet ederler. Daha nadir olarak saniyeler-dakikalar süren geçici görme kaybı şikayeti de görülebilir. Bu şikayetlerin haftalar sonra görme kaybına ilerlemesinin, kısmi tıkanıklığı olan venin zamanla tam tıkanması sonucu görüldüğü düşünülmektedir. Genellikle akut RVT teşhisi klinik muayenede oftalmoskopik olarak tıkanan bir retina ven bölgesinde retina hemorajilerinin ve/veya maküla ödeminin görülmesi ile konur. Fundus floresein anjiyografi (FFA) ve optikal koherens tomografi (OCT) anatomik ve iskemik değişikliklerin ve maküla ödeminin daha iyi görüntülenmesini sağlar.

Oftalmoskopi

Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin üzerinde venöz dilatasyon ve kıvrım artışı, retinada venin dağılımına sınırlı alev şekilli ve nokta-benek hemorajiler, retinal eksudalar ve etkilenen retina bölümünde maküla ödemi RVDT için karakteristiktir (4). Dağılım nedeniyle, üst köşesi tıkanma noktasında olmak üzere, hemorajiler genellikle üçgen şeklindedir. Alev şekilli hemorajiler sıklıkla görülür. Kısmi tıkanıklıklarda nispeten daha az hemoraji görülür. Tam tıkanıklıklarda yaygın intraretinal hemorajiler, yumuşak eksudalar ve yaygın kapiller perfüzyon bozukluğu görülür. Bazen minimal hemoraji ve ödem ile birlikte kısmi RVDT, hemoraji ve ödemde artma ve görme keskinliğinde düşme ile tam tıkanıklığa ilerleyebilir. Eğer maküla etkilenmezse retina ven tıkanıklığı asemptomatik olabilir ve rutin fundus muayenesinde tesadüfen bulunur. Maküler ven dal tıkanıklığında ise belirgin oftalmoskopik bulgular görülür ve görme keskinliği düşer (48). Etkilenen alanın drenajına yardım etmek için kollateral damarlar gelişir. İntraretinal hemorajinin dağılımını ven tıkanıklığının yeri belirler. Ven tıkanıklığı optik sinir başında ise iki kadran etkilenir. Optik disk periferinde tıkanıklık olmuşsa bir kadranda intraretinal hemoraji görülür (54).

Fundus Floresein Anjiyografi

Teşhis ve tedaviyi yönlendirmek için akut fazda çekilen floresein anjiyografide hemoraji alanında dolum defekti, etkilenen damarda venöz dolumda gecikme izlenir. Hemoraji ve kapiller perfüzyon yokluğu nedeniyle hipoflöresans yaygın bulgulardır ve genişlemiş, kıvrımları artmış kapiller damarlar görülür (4). Arteriyovenöz çaprazlaşma yerinin proksimalinde ven duvarının boyanması ve floresein sızıntısı görülebilir. Kollateral damarlar horizontal rafeyi çaprazlayabilir. Özellikle ven duvarları olmak üzere retina damarları floresein ile boyanabilir. Tıkanıklık makülayı etkilemişse kapiller perfüzyon yokluğu ve maküla ödemi görülür. Anjiyografik olarak görülmeyen fakat klinik olarak fark edilen maküla ödemi iskemiye gösterebilir. Geç fazlarda petaloid kistoid maküla ödemi gözlenir. Hemorajiler çekilmeye başladıktan sonra kollateral kapillerler görülebilir. Kollateral damarlar neovasküler damarların aksine floresein sızdırmaz.

Optik Koherens Tomografi

OCT dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü bir methoddur (55,56). Noninvaziv ve nonkontakt bir teknik olan OCT ile nicel ölçümler yapılabilir. Lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan infrarede yakın dalga boyunda ışık (~ 830nm) kullanılır. Aslında B mod ultrasonografi analogudur. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür.

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

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

OCT maküla kalınlığının değerlendirilmesinde nicel, nesnel ve duyarlı bir yöntemdir ve parametresi görme keskinliği ile yüksek oranda ilişkilidir. Maküla ödeminde düşük yansıtıcılığa sahip intraretinal sıvı, foveal bölgede kubbe şeklinde elevasyon yapan yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid boşluklar görülebilir.

OCT'de RVT'nin akut fazında kistik değişikliklerin olduğu maküla ödemi görülür. Fovea santralinden geçen vertikal OCT kesitinde ödemli ve normal retina arasında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi ven dal tıkanıklığı için patognomiktir (57,58). OCT başlangıç maküla ödeminin miktarının bilinmesi, tedavide girişiminin gerekliliğinin tespiti ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır.

Ven dal tıkanıklığının kronik fazında intraretinal hemorajiler absorbe olduktan sonra etkilenen retina bölgesinde segmental dağılım gösteren mikrovasküler anomaliler ve kollateraller gözlenir. Retina veni tıkanıklığın proksimalinde sklerotik ve fibrotik hale gelebilir. Kollateral damarlar genellikle horizontal rafeyi çaprazlar. Etkilenen alanı besleyen retina arteri daralabilir ve kılıflanabilir. Olguların yaklaşık % 20'sinde kapiller perfüzyon yokluğu ile ilişkili arteriyel, venöz veya kapiller makroanevrizmalar gelişebilir (59).

2.5. TEDAVİ SEÇENEKLERİ

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

Retina Ven Tıkanıklıklarında Tedavi Seçenekleri:

Santral retina ven tıkanıklığı	Retina ven dal tıkanıklığı
<ul style="list-style-type: none">• Gözlem• Sistemik risk faktörü tedavisi• Antiagregan tedavi• Fibrinoliz• Radial optik nörotomi• Vitrektomi• Laser fotokoagülasyon• Kortikosteroidler• İntravitreal anti-VEGF	<ul style="list-style-type: none">• Gözlem• Sistemik risk faktörü tedavisi• Antiagregan tedavi• Fibrinoliz• İzovolemik hemodilüsyon• Vitrektomi ve kılıf rahatlatılması• Laser fotokoagülasyon• Kortikosteroidler• İntravitreal anti-VEGF

RVDT’nin iskemik ve iskemik olmayan iki tipi mevcuttur. Olguların yaklaşık 2/3’ünü iskemik tip oluşturur. RVDT’da görülen maküler ödem oranı % 60, retinal NV ise % 25’dir.

2.5.1. Lazer Fotokoagülasyon

Ven dal tıkanıklığında tedavi makula ödemini azaltmak ve iskeminin yol açtığı neovaskülarizasyonu önlemek amacıyla yapılmaktadır.

a. Neovaskülarizasyon ve vitreus hemorajisi

BVOS proflaktik lazer fotokoagülasyonunun neovaskülarizasyonun gelişmesini azalttığını göstermiştir (5). Beş disk çapından daha fazla nonperfüzyon olan ven dal tıkanıklığı olgularının yaklaşık % 40’ında neovaskülarizasyon gelişir. Geniş nonperfüzyon alanlara lazer fotokoagülasyon uygulandığında neovaskülarizasyon gelişme riski % 40’tan % 20’e düşer. Ancak tüm nonperfüze retina ven dal tıkanıklıklarına proflaktik periferik lazer fotokoagülasyon yapıldığında neovaskülarizasyon geliştirmeyecek çoğu göz (% 60) boşuna lazer tedavisi almış olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle neovaskülarizasyon geliştikten sonra lazer tedavisi önerilmektedir. Çekilen floresein anjiyografi ile kapiller nonperfüzyon alanlar tespit edilir. Eğer 5 disk çapından daha fazla nonperfüzyon varsa

hasta neovaskularizasyon gelişiminin takibi için 4 ay aralıklarla muayene edilir. Eğer neovaskularizasyon gelişirse lazer fotokoagulasyon ile 200-500 mikronluk, orta düzeyde yanık oluşturularak birer spot boşlukla tüm tutulan segment kapatılır. Neovaskularizasyon gelişen gözler saçılmış paternde lazer fotokoagulasyon uygulandığında vitreus hemorajisi gelişme riski % 60'tan % 30'a düşer. Eğer neovaskularizasyon ilerlemeye devam eder veya vitreus hemorajisi gelişirse boşlukları doldurucu lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanabilir. Gerilemeyen vitreus hemoarjisi, epiretinal membran ve makulaya uzanan traksiyonel retina dekolmanı için vitreus cerrahisi gerekir (5).

b. Maküla ödemi

Ven dal tıkanıklığı sonrası akut dönemde (ilk 3-6 ay) genellikle maküla ve fovea önünde yaygın intraretinal hemoraji bulunur. Bu nedenle akut dönemde görmenin artıp artmayacağı konusunda bir yorum yapılamamakta ve hasta hemoraji çekilene kadar 2-3 ayda bir izlenmektedir. Hemoraji çekildikten sonra görmenin azalması maküla ödemi ya da iskemiye bağlı olabilir. Hemorajinin çekilmesi genellikle 3-6 ay kadar sürmektedir ve bu sürenin sonunda çekilen floresein anjiyografide maküla ödemi ve maküler perfüzyon değerlendirilmektedir. Maküla perfüzyonu iyi olan ve kistoid maküla ödemi bulunan ven dal tıkanıklığı olgularının 1/3'ünde görme keskinliğinde spontan düzelme görülür. Ancak maküla ödemine bağlı düşük görme 1 yıldan fazla sürmüş ise spontan düzelme pek olası değildir (4).

BVOS maküla ödemi tedavisinde grid-pattern argon lazer fotokoagulasyonun etkinliğinin araştırıldığı en kapsamlı çalışmadır (5). Çalışmada floresein anjiyografide perfüze maküla ödemi ve foveal merkezden intraretinal hemorajileri çekilmiş olan, ve görme keskinliği 20/40'ın altında yeni ven dal tıkanıklığı geçiren (3-18 ay) gözler incelenmiştir. Çalışmada grid lazer tedavisinin maküla ödemi azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı bulunmuştur. Grid lazer fotokoagulasyon kapiller sızıntı olan ödem bölgesine 100 mikronluk ve her biri 0.1 saniye süreli orta şiddette yanıklar oluşacak şekilde uygulanmıştır. Görme keskinliği ve maküla ödemi kendiliğinden düzelebileceğinden ven dal tıkanıklığı geçirdikten sonraki ilk 3 ay hastalar lazerle tedavi edilmemiştir. Üç yıllık takip süresi sonunda lazer tedavisi uygulanan hastaların % 65'inde, tedavisiz izlenen hastaların ise % 37'inde görme keskinliğinde 2 sıra veya daha fazla artış gözlenmiştir. İki sıradan fazla görme kaybı görülen gözlerin sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Üç yıl sonunda kontrol grubundan ortalama 1 sıra daha fazla görme keskinliğindeki düzelme sonucun ilk görme düzeyine bağlı olduğunu düşündürmüştür. Maküler ven dal tıkanıklığında lazer tedavisinin görme keskinliğinin

düzelmesinde etkili olmamasının artmış iskemik hasara bağlı olabileceği düşünülmüştür (48).

Lazer tedavisinin maküla ödemi azaltma mekanizması araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada lazer fotokoagülasyon sonrası koroidden retinaya artan oksijen akımı retinal arteriollerinde vazokonstriksiyona neden olup ve buna bağlı azalmış hidrostatik basınç sonucunda sızıntının azaldığı öne sürülmüştür (60). Diğer bir çalışmada lazer tedavisi sonrası VEGF seviyesinin azaldığı bulunmuştur (61). Başka bir çalışmada lazer tedavisinin VEGF etkisiyle oluşan endotel hücre migrasyonunu azaltan ve fotoreseptör ve Müller hücreleri üzerinde nöroprotektif etkisi olan PEDF (pigment epitelinden türeyen faktör) düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (62). Sonuç olarak perfüze maküla ödeminde lazer tedavisi az oranda görmeyi düzeltmektedir. Tedavi öncesi görmesi düşük olan olgularda iyi sonuçlar alınmamaktadır. İskemik maküla ödeminde etkileri henüz bilinmemektedir (1,5).

2.5.2. Sistemik Medikal Tedavi

Antikoagülasyon

Ven dal tıkanıklığının önlenmesinde ve tedavisinde sistemik antikoagülasyonun yararı gösterilmemiştir. Sistemik antikoagulan kullanımı ile sistemik yan etkilerin görüldüğü ve akut dönemde intraretinal kanamanın artabileceği düşünüldüğü için bu tedavi önerilmemektedir. Kan viskozitesini azaltan ve retina mikro dolaşımını dengeleyen trombosit ve eritrosit agregasyon inhibitörleri (Ticlopidine, Troxerutin) verilen RVDT'li olgularda GK'de artış, NV'da azalma saptanmıştır (63,64). Ancak ilaçların gastrointestinal semptomları ve cilt reaksiyonu gibi yan etkileri mevcuttur. Ayrıca yapılan çalışmalarda tedavi sonrası takip sürelerinin kısa olması, örnek sayılarının azlığı nedeniyle bu ilaçların günümüzde ven dal tıkanıklığı tedavisinde etkin bir yeri yoktur.

Fibrinolitik Tedavi

Retinal Vein Occlusion And Low-Dose Fibrinolytic Therapy (ROLF) çalışmasında 11 günlük semptomu olan olgulara izovolemik hemodilüsyonla birlikte 50 mg doku plazminojen aktivatörü (t-PA) sistemik olarak verilmiştir. Bir yıllık takip sonunda GK ve NV gelişimi açısından anlamlı bir yararının olmadığı belirlenmiştir (65). Fibrinolitik ilaçların sistemik uygulamasında sistemik ve oküler kanama riski oldukça fazladır.

Hemodilüsyon

Ven dal tıkanıklığında hematokrit değerlerinin ve kan viskozitesinin artmış olduğu görüldükten sonra tedavide hemodilüsyonun etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Chen ve ark. (66) yaptığı bir çalışmada randomize hasta grubuna 6 hafta bir plazma ekspander olan hydroxyethylstarch verilmiş ve 1 yıllık takip sonunda kontrol

grubuna göre daha iyi görme keskinliği seviyeleri elde edilmiştir. Ancak izovolemik hemodilüsyon ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde protokollerin farklılıklar göstermesi, baş ağrısı, derin ven trombozu, hipotansiyon, nefes darlığı gibi yan etkileri nedeniyle uygulanabilirliğinin olmadığı görülmektedir (67,68).

2.5.3. Lokal Medikal Tedavi

1-Göziçi steroid uygulaması

a. Triamsinolon asetonid: Triamsinolon asetonid anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir (69). Diyabet ve SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal Triamsinolon tedavisinin uygulandığı çalışmalar ven dal tıkanıklığında da aynı tedavinin uygulanmasına öncülük etmiştir. Park ve ark.(70) SRVT'ye bağlı kistoid maküla ödemi tedavisinde göziçi Triamsinolon asetonid ile tüm olgularda görme keskinliğinde artış ve maküla kalınlığında azalma bildirmişlerdir. Bu konudaki en kapsamlı çalışmada Hayashi ve ark. (71) şikayetleri başladıktan sonra 12 ay içinde başvuran iskemik maküla ödemi olan 60 hastaya rastgele tek doz 4-mg intravitreal Triamsinolon asetonid enjeksiyonu veya tekrarlayan dozlarda 40-mg retrobulber Triamsinolon asetonid enjeksiyonu uygulamışlardır. Ortalama 3 aylık takip süresi sonunda intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılan gözlerde görme keskinliği 20/50'den 20/30 düzeyine yükselirken, retrobulber Triamsinolon asetonid enjeksiyon yapılan gözlerde ortalama görme keskinliğinde değişiklik gözlenmemiştir. İntravitreal enjeksiyon yapılan grupta fovea kalınlığında daha fazla azalma görülmüştür. Çalışmada ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi azaltmada tek doz intravitreal Triamsinolon asetonid enjeksiyonun tekrarlayan dozlarda retrobulber enjeksiyondan daha etkili olduğu gösterilmiştir. İntravitreal Triamsinolonun etki ve güvenilirliğini araştıran The Standart Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) çalışmasında 12 ay takip edilen olgularda 4 mg Triamsinolon uygulanan gözlerde grid lazer veya 1 mg ilaç uygulananlara oranla katarakt ve GİB artış oranı daha fazla bulunurken, GK açısından 3 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (72). İntravitreal Triamsinolon enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göziçi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı, katarakt ve vitreus hemorajisi komplikasyonları görülmüştür (73).

b. Uzun salınımlı intravitreal steroid: Steroid enjeksiyonlarının ümit verici sonuçlarının alınması üzerine uzun salınımlı intravitreal steroid veren cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlar uzun etkili olması ve sabit ilaç seviyesini sağlaması ile intravitreal steroid enjeksiyonlara göre daha avantajlıdır. Uzun salınımlı intravitreal

Fluocinolone implant (Retisert TM , Baush & Lomb, Rochester, NY) ilk olarak üveit tedavisi için geliştirilmiştir ve günümüzde diyabetik maküla ödemi tedavisi için araştırılmaktadır (74). Bu implant cerrahi işlem ile yerleştirilmekte ve etkisi yaklaşık 3 yıl sürmektedir. Diyabet, ven tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve üveite bağlı maküla ödemi tedavisinde araştırmakta olan Deksametazon intravitreal implant (Posurdex[®], Allergan, Inc., Irvine, CA) 23-gauge enjektör sistemi ile göze yerleştirilmekte ve bu implant ile 3- 4 ay boyunca arka segmente Deksametazon salınımı sağlanmaktadır. Zaman içinde implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır (75). İntravitreal Deksametazon implant kullanılan çok merkezli randomize çalışmada 0.35 ve 0.7 mg Deksametazon implantlar kullanılmıştır. Uygulamanın MÖ tedavisinde etkili olduğu ancak GK azalan olguların da bulunduğu bildirilmiştir. İmplantların GİB artışı, ağrı, hiperemi, katarakt, PVD, baş ağrısı gibi yan etkileri saptanmıştır. Sonuçta kombine tedavilerle yapılacak yeni çalışmaların yararlı olabileceği vurgulanmıştır (76).

2. Anti-VEGF Tedavisi

Tümör hücrelerine ve neovasküler dokuya nutrientleri ve oksijeni taşıyacak damarların gelişimi tümör büyümesi için şarttır. Mevcut kan damarlarından yeni damarların gelişmesi anlamına gelen anjiyogenez süreci çeşitli hastalıklarda hayati bir öneme sahiptir, bu da anjiyogenezi düzenleyen faktörlerin yoğun bir şekilde araştırılması ve anjiyogenezi etkileyen çeşitli moleküllerin tanımlanmasına yol açmıştır. Enflamatuar hastalıklarda, çeşitli kanserlerde ve göz hastalıklarında (proliferatif diyabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retina ven tıkanıklıkları) anjiyogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. VEGF anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogenezde anahtar bir rol oynamaktadır. VEGF geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmaktadır (77,78). Gen 14kb'lık kodlama bölgesini kapsamış olup 6. kromozom (6p21.3) üzerinde bulunur. VEGF molekülü 45kDa'lık, homodimerik, heparin-bağımlı bir glikoproteindir. VEGF'nin çeşitli altgrubu tanımlanmıştır. VEGF A^CE ya da aminoasit sayılarına göre VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ ve gibi izoformları bulunmaktadır. Esas patolojik formu VEGF₁₆₅'dir (77,78).

VEGF başlangıçta damar geçirgenliğini artıran bir faktör olarak tanımlanmıştır. Endotel hücrelerinin çok sayıdaki biyolojik fonksiyonunu, sitokin sentezi ve salınımı, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonu ve düz kas hücre hiperplazisini düzenlemektedir. VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGF- R2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel

hücreleri üzerinde iken VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır (78). VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar. NO ise anjiyogenezin VEGF- bağımlı bir mediyatörüdür. VEGF'nin NO sentez enzimi üzerindeki uyarıcı etkisi sonucu oluşan NO endotel hücre migrasyonunda rol alır. Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 de VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır. Ayrıca, VEGF muhtemel temel anjiyojenik faktör olma özelliği yanında; VEGF'ye maruz kalan damarlarda, endotel hücreleri arasında fenestrasyon, vesiküler organeller ve transselüler gap oluşumuna olanak sağlayarak vasküler geçirgenliği artırır (79).

DeneySEL çalışmalarda hipoksiye bağılı retinal iskeminin VEGF sentezini arttırdığı bulunmuştur (80,81). İlk olarak 1994 yılında proliferatif diyabetik retinopatili insan gözlerinde aköz ve vitreus VEGF seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (82). VEGF kan-retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliği arttırarak retina ödemeine, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskularizasyon oluşumuna yol açmaktadır (83,84). VEGF, endotel hücre mitozunu ve damar geçirgenliğini arttırır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEGF sentezler. Hipoksi varlığında VEGF'nin m-RNA sentezi 30 katına çıkar. Hipoksiye bağılı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEGF ve diğER büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neovaskularizasyona neden olur. Bu bilgiye dayanılarak YBMD, SRVT, RVDT, PDR, diyabetik maküla ödemi, psödo fakik kistoid maküla ödemi gibi kan-retina bariyerinin yıkıldığı, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göziçi neovaskularizasyonun görüldüğü göz hastalıkları için farmokolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi olmuştur.

VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenmektedir (85). Bu mekanizmaların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikorlar, VEGF reseptör blokerleridir.

Pegaptanip sodyum (Macugen) yapısında 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20 kD polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan sadece 165 aminoasitli VEGF₁₆₅'ye bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir (86). İntravitreal Pegaptanip

enjeksiyonu ile YBMD ve diyabetik maküla ödemi tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (87,88).

Bevacizumab (Avastin) VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur (89). Bütün bir IgG molekülünün yaklaşık 150 kD'a olması, vitreus içine verilen bu monoklonal antikörlerin retinaya veya retina altı boşluğa geçişini muhtemelen zorlaştırır. İntravitreal olarak uygulandığında ilacın iç limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50-70 kDa'dan küçük olması gerekmektedir (90). Bu nedenle VEGF'ye karşı monoklonal antikörün antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu elde edilen monoklonal antikör parçasının intravitreal uygulanmasının daha etkili olacağı düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkılarak insan VEGF'ye karşı fareden elde edilen monoklonal antikörün antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile Ranibizumab (Lucentis) elde edilmiştir. Ranibizumab monoklonal antikörün Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden bir antikör parçasıdır. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu uygulanan bir çalışmada fovea kalınlığında anlamlı derecede azalma ve görme keskinliğinde artış bildirilmiştir (91).

Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplalarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotelial hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasının inhibe eder. Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiyojenik ajandır (92,93).

Son yıllarda Bevacizumab ilk olarak YBMD'li olgularda KNV'yi geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (94,95). Sistemik Bevacizumab uygulanan YBMD'li olgularda 12 haftalık takip süresince görmede artış ve maküla kalınlığında azalma saptanmıştır (96). Bevacizumab'ın molekül ağırlığı 150 kDa olduğundan iç limitan membrandan retinaya, retina altı boşluğa ve retina pigment epiteline geçmesinde sorun olacağı düşünülmüştür. Fakat yaş tip YBMD'li bir olgunun intravitreal Bevacizumab kullanımına cevap vermesinden sonra intravitreal kullanımı artmıştır (94). İntravitreal Bevacizumab'ın retinal toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada tavşan gözlerine 2.5mg/0.1 mL Bevacizumab uygulanmıştır (97). Yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda Bevacizumab'ın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada YBMD'li 9 olguya intravitreal Bevacizumab

injeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik tesler sonucunda maküla fonksiyonunda iyileşme görülmüş ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi gözlenmemiştir (98). Bu çalışmalar ışığı altında eksudatif YBMD, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemi, psödo fakik kistoid maküla ödemi, neovasküler glokom gibi patogenezinde VEGF'nin sorumlu olduğu hastalıkların tedavisinde intravitreal Bevacizumab etkinliği araştırılmaya başlanmıştır.

Santral retinal ven tıkanıklıklarında iskeminin VEGF salgısını arttırdığı düşünülmektedir. Buna yönelik yapılan çalışmalarda intravitreal Bevacizumab ile tedavi edilen santral retinal ven tıkanıklığı olgularında anatomik ve fonksiyonel iyileşme, maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gösterilmiştir (17,99).

Retina ven dal tıkanıklığında görme kaybına neden olan maküla ödeminde vasküler geçirgenliği artıran VEGF'ye bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ven dal tıkanıklığında yeni bir tedavi stratejisi olarak intravitreal Bevacizumab araştırılmaya başlanmıştır. İntravitreal Bevacizumab ile tedavi edilen ven dal tıkanıklığı olgularında maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gözlenmiştir (100-102).

2.5.4. Cerrahi Tedavi

RVDT'li olan olgularda pars plana vitrektomi (PPV) tek başına veya diğer yöntemlerle kombine uygulanmıştır (103,104). Saika ve ark. (105) posterior hyaloid ayrıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava injeksiyonu uygulaması yapılan ven dal tıkanıklığı olan 19 olgunun % 53'ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve maküla ödeminin azaldığını bildirmişlerdir. PPV'nin vitreomakuler traksiyonu giderme, sitokinleri uzaklaştırma ve retina oksijenasyonunu artırma etkisi mevcuttur.

PPV ile birlikte uygulanan diğer yöntemler şunlardır; Arka hyaloid soyulması, iç limitan membran (ILM) soyulması, intravitreal triamsinolon enjeksiyonu, t-PA enjeksiyonu, arteriovenöz kılıf serbestleştirilmesi, ve radial optik nörotomi (RON).

Ancak bütün bu tekniklerin hiç birisiyle istenen başarı yakalanamamıştır. Etyopatogenezi karmaşık olan ve günümüzde halen ideal tedavisi bulunamayan RVDT için yeni arayışlar sürmektedir (106). İn vitro modellerde kullanılan, kontakt olmayan intravasküler femtosecond laser uygulamasının RVDT'nin alternatif tedavisi olabileceğini vurgulayan çalışma bu güne kadar uygulanan tedavi yöntemlerinden farklı bir yaklaşımdır (107).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada 2006 - 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniğine RVT tanısıyla başvuran 138 hastanın 138 gözü incelendi. Dosyalardan hastalar geriye dönük olarak taranıp kliniğe bu tarihler arasında başvuran tüm RVT'li hastalar çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, oküler hastalık, tutulan göz, tutlum tipi, ilk başvuru süresi, başvuru görme keskinliği, son vizit görme keskinliği, başvuru göz tansiyonu, son vizit göz tansiyonu, takip süresi, uygulanan tedavi (intravitral Bevacizumab enjeksiyon, fokal-grid lazer), komplikasyonlar, başvuru anındaki FFA bulguları, son vizit anındaki FFAbulguları, başvuru anındaki OCT maküla kalınlığı, son vizit anındaki OCT maküla kalınlığı ölçümleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalara RVT ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Gözlerinin tedavi öncesindeki durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği ve tedavi seçenekleri anlatıldı. Hastalar lazer fotokoagülasyon ve intravitreal Bevacizumab (Altuzan) enjeksiyonu uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılarak görme keskinlikleri Snellen eşeli ile, göz içi basınçları Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Ön segment muayeneleri biyomikroskop ile arka segment muayeneleri 90 D non-kontakt lens veya Goldmann üçlü aynası kullanılarak yapıldı. Her hastaya FFA ve renkli fundus fotoğrafı çekildi. Hastaların anjiyografik muayene ve değerlendirmeleri ön kol yüzeysel venlerden 4 ml % 10'luk Sodyum floresein intravenöz yolla uygulanıp FFA çekimi dijital fundus kamera (Zeiss 450 FF fundus kamerayla bağlantılı dijital sisitemle; Visupac 2 programıyla) ile yapıldı. Olgulara FFA görüntülerine göre iskemik, non-iskemik ve maküler ödem değerlendirildi. Her olguda pupiller dilatasyon sonrası maküler OCT incelemesi yapılarak santral fovea kalınlığı değerlendirildi (strauss III OCT, Carl Zeiss, Dublin, CA). Santral retina kalınlığı OCT Fast Retinal Map programı kullanılarak ölçüldü. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği snellen eşeli kullanılarak değerlendirildi.

İntravitreal enjeksiyonlar steril koşullarda yapıldı. Göz kapakları % 10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerlestirildikten sonra, göz yüzeyine % 5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi. Göz yüzeyi daha sonra steril izotonik solüsyonla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 3.5-4.0 mm, psödo fakik gözlerde 3.5 mm

geriden 30-gaugelik iğne ile midvitreusa dik olarak girilerek 1.25mg/0.1ml Bevacizumab enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Topikal antibiyotik ve pomad uygulandıktan sonra göze normal kapama uygulandı. Enjeksiyonlardan sonra 7 gün, kinolon grubu % 0.3'lük Lomefloksasin göz damlası (Okacin®) günde 8 kez koruyucu amaçla kullanıldı.

Kronik maküla ödemi olan hastalara grid laser fotokuagulasyon uygulandı. Ödem bölgesini içine alacak şekilde grid fotokoagulasyon tekniği ile 50-100 mikron spot genişliği, 0.1-0.2 saniye süre, 100-300 mw. güçlerde toplam 100-200 yanık oluşturuldu. Maküla merkezinden 500 mikron uzaklıktan "atnalı" şeklinde papillomaküler lifler bırakılarak ve tek seansta uygulandı.

Lazer fotokoagulasyon iskemik tip SRVT hastalara panretinal laser fotokuagulasyon şeklinde uygulandı. İskemik tip RVDT hastalara geniş nonperfüze sahalara ve neovaskülarizasyon gelişen sahalara dağınık tarzda fokal laser fotokoagülasyon uygulandı. Vitroretinal cerrahi; 6 aydan fazla sebat eden vitreus hemorajisi, fibrovasküler proliferasyon ve traksiyonel veya komplike retina dekolmanlı olgulara uygulandı. Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan glokom hastalarına antimetabolitli trabekülektomi uygulandı. Sekonder neovasküler glokom gelişip ışık hissi olmayan hastalarda ağrı kontrolü için siklokrioterapi veya evisserasyon uygulandı.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası bulgular tartışıldı. Son kontrollerindeki görme keskinliğinde başlangıç görmeye göre snellen eşelinde 1 ya da daha fazla sıra artışı görme keskinliğinde artma, görme keskinliğinde 1 ya da daha fazla sıra kaybı görme keskinliğinde azalma olarak değerlendirildi. Başlangıç görmeleri 4 metreden parmak sayma ve altında olanların tedavi sonrası görme keskinliklerinin 1/10 ve üzerine çıkması artış, tekrar 4 metreden parmak sayma ve altında kalmaları da görme keskinliğinin değişmemesi olarak kabul edildi.

Olguların 23'ünde tip II diyabetes mellitus, 94'ünde hipertansiyon, 15'inde kardiyovasküler hastalık, 4'ünde astım ve 18'inde hiperlipidemi hastalığı öyküsü vardı. Glokom bulunan 7 hastanın hepsi tıbbi tedavi ile göziçi basıncı normal idi. Olguların 12'inde DRP, 5'inde SMD mevcuttu. Olguların 71'in sağ gözünde, 67'si sol gözünde RVT vardı. 138 gözün 21'inde santral retinal ven tıkanıklığı, 17'sinde alt temporal ven dal tıkanıklığı ve 98'inde üst temporal ven dal tıkanıklığı ve 2'inde hemisantral retinal ven tıkanıklığı vardı. Teşhis ile ilk başvuru arasında geçen süre ortalama 5.5 (minimum 1hafta, maksimum 48 hafta) hafta idi. Hastaların ortalama takip süreleri 5.94 (minimum 1ay,

maksimum 48 ay) ay idi. Hastaların 42'ine Bevacizumab intravitreal enjeksiyon, 5'ine grid laser fotokoagulasyon, 10'nuna Bevacizumab+grid laser, 5'ine grid+lokal laser, 26'ına lokal+panretinal laser fotokoagulasyon yapıldı ve 50'sine herhangi bir tedavi yapılmadan takip edilmişti.

Çalışmada araştırılan göstergeler hastalığın etiyopatogenezi, intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve laser fotokoagulasyon tedavilerinin karşılaştırılması ve etkinlikleri, görme keskinliği ve OCT ile ölçülen fovea kalınlık değişiklikleri ve hastalığın klinik seyri idi.

İstatiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı ile yapıldı. İki değişken arasındaki ilişkiler hesaplamak için Pearson'un korelasyon katsayısı (r) kullanıldı. İki ortalama arasındaki fark için ise eşler arası fark yöntemi (paired) Student's t testi kullanıldı. Analizler yapılırken hipotezler çift yönlü olup $p \leq 0.05$ düzeyi farklılıkların anlamlı olduğuna karar verildi.

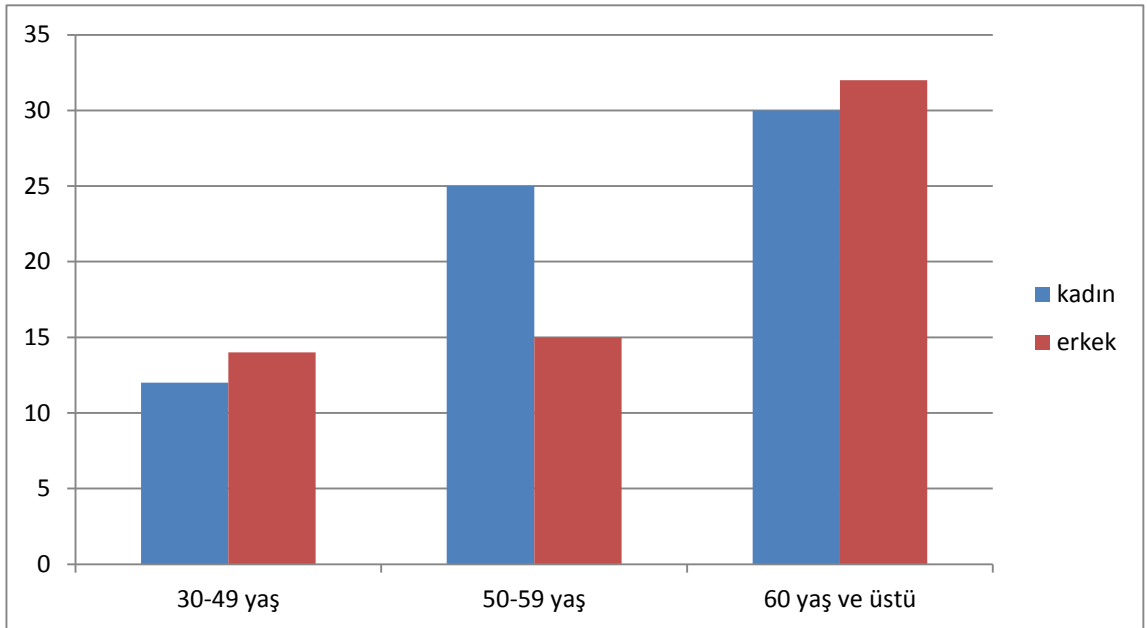
4. BULGULAR

Bu geriye dönük çalışmada 2006 - 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniğine RVT tanısıyla başvuran 138 hastanın 138 gözü incelendi. Hastalarımızın 73' ü kadın, 65'i erkek idi. Çalışmamızdaki 138 gözün 21'inde santral retinal ven tıkanıklığı, 17'sinde alt temporal ven dal tıkanıklığı ve 98'i üst temporal ven dal tıkanıklığı ve 2'sinde hemisantral ven tıkanıklığı mevcut idi. Hastaların 71'inde sağ gözünde, 67'sinde sol gözünde RVT mevcuttu. Hastaların en genci 30, en yaşlısı 83 yaşında olup yaş ortalamaları 58.9 idi. Teşhis ile ilk başvuru arasında geçen süre ortalama 5.5 (minimum 1 hafta, maksimum 48 hafta) hafta idi. Hastaların ortalama takip süreleri 5.94 (minimum 1 ay, maksimum 48 ay) ay idi.

Cinsiyet	Sayı	SRVT	RVDT	Hemisantral RVT
Kadın	73	7	64	2
Erkek	65	14	51	0
Toplam	138	21	115	2

SRVT: Santral retina ven tıkanıklığı. RVDT: Retina ven dal tıkanıklığı. RVT: Retina ven tıkanıklığı.

Tablo 1: Tutulum tipinin cinsiyete göre dağılımları.



Grafik 1: Olguların yaş - cinsiyet dağılımı.

Tip	Sayı	%
SRVT	21	15.2
Üst temporal RVDT	98	71.0
Alt temporal RVDT	17	12.3
Hemi santral RVDT	2	0.14

SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı, RVDT: Retina ven dal tıkanıklığı

Tablo 2: Olgulardaki RVT tutulum tipi.

Olguların 23'ünde (%16.6) tip II diabetes mellitus, 94'de (% 68.1) hipertansiyon, 15'de (%10.8) kardiyovasküler hastalık, 4'ünde (%2.9) astım ve 18'inde(%13) hiperlipidemi hastalığı öyküsü vardı. Glokom bulunan 7 hastanın hepsi tıbbi tedavi ile göz içi basıncı kontrol altında idi. Olguların 12'inde DRP, 5'inde SMD mevcuttu.

Sistemik Hastalık	Sayı	%
Hipertansiyon	94	68.1
Diabetes mellitus	23	16.6
Kardiyovasküler hastalıklar	15	10.8
Hiperlipidemi	18	13.0
Astım	4	2.9

Tablo 3: Olguların sistemik hastalık öyküsü.

Oküler Hastalık	Sayı
Glokom	7
SMD	5
DRP	12

Tablo 4: Olguların oküler hastalıkları.

Hastaların 42'ine Bevacizumab intravitreal enjeksiyon, 5'ine grid laser fotokoagulasyon, 10'una Bevacizumab + grid laser, 5'ine grid + fokal laser, 26'ına fokal + panretinal laser fotokoagulasyon yapılmıştı ve 50'sine herhangi bir tedavi yapılmadan takip edilmişti.

Tedavi	Sayı	%	Son-İlk vizit GK arasındaki fark	İlk-Son vizit SFK arasındaki fark (μ)	p
Bevacizumab	42	30.4	+0.15 \pm 0.13	+87.81 \pm 51.02	0.76
Bevacizumab+Grid laser	10	0.72	+0.17 \pm 0.16	+104.05 \pm 63.12	0.71
Grid laser	5	0.36	+0.12 \pm 0.14	+47.43 \pm 25.09	0.58
Grid+Fokal laser	5	0.36	+0.07 \pm 0.05	+76.92 \pm 32.17	0.78
Fokal+panretinal laser	26	18.8	+0.01 \pm 0.03	+96.54 \pm 48.27	0.77
Tedavisiz takip	50	36.2	+0.09 \pm 0.12	+63.08 \pm 27.36	0.65

GK: Görme keskinliği(snellen eşeli). SFK: Santral foveal kalınlık. μ : Mikron

Tablo 5: Uygulanan tedavi şekillerinde GK'daki fark ile SFK'daki fark arasındaki istatistiksel ilişki.

Bevacizumab, Bevacizumab + Grid laser, Grid laser uygulanan ve tedavisiz takip edilen hastalarda ilk ve son vizit GK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Grid + Fokal laser veya Fokal + panretinal laser hastalarda ilk ve son vizit GK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Bütün tedavi gruplarında veya tedavisiz takip edilen gruptaki hastalarda ilk ve son vizit SFK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

Bevacizumab uygulanan olgulardaki ilk ve son vizit GK değerleri arasındaki fark 0.15 \pm 0.13 snellen eşeli, ilk ve son vizit SFK değerleri arasındaki fark 87.81 \pm 51.02 μ olup, ilk-son GK ve ilk-son SFK arasındaki fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bevacizumab + Grid laser uygulanan olgulardaki ilk ve son vizit GK değerleri arasındaki fark 0.17 \pm 0.16 snellen eşeli, ilk ve son vizit SFK değerleri arasındaki fark 104.05 \pm 63.12 μ olup, ilk-son GK ve ilk-son SFK arasındaki fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grid laser uygulanan olgulardaki ilk ve son vizit GK değerleri arasındaki fark 0.12 \pm 0.14 snellen eşeli, ilk ve son vizit SFK değerleri arasındaki fark 47.43 \pm 25.09 μ olup, ilk-son GK ve ilk-son SFK arasındaki fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grid+Fokal laser uygulanan olgulardaki ilk ve son vizit GK değerleri arasındaki fark 0.07 \pm 0.05 snellen eşeli, ilk ve son vizit SFK değerleri arasındaki fark 76.92 \pm 32.17 μ olup, ilk-son GK ve ilk-son SFK arasındaki fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Fokal + panretinal laser uygulanan olgulardaki ilk ve son vizit GK değerleri arasındaki fark 0.01 \pm 0.03 snellen eşeli, ilk ve son vizit SFK

değerleri arasındaki fark $96.54 \pm 48.27 \mu$ olup, ilk-son GK ve ilk-son SFK arasındaki fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavisiz takip edilen olgulardaki ilk ve son vizit GK değerleri arasındaki fark 0.09 ± 0.12 snellen eşeli, ilk ve son vizit SFK değerleri arasındaki fark $63.08 \pm 27.36 \mu$ olup, ilk-son GK ve ilk-son SFK arasındaki fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bütün tedavi grupları ve takip grubu kendi arasında karşılaştırıldığında GK değişiklikleri ile SFK değişiklikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tüm gruplarda SFK da azalma, GK da artma saptandı, ancak SFK'daki azalma ile GK'daki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

21 SRVT olgusunun ilk vizitteki ortalama GK'sı 0.23 (P+P+ - 0.8) snellen eşel son vizitteki ortalama GK 0.36 (P-P- - 1.0) snellen eşeli idi. Bu 21 olguda son vizitte GK da en az bir satır artış olan hasta sayısı 10, GK aynı kalan olgu sayısı 6 ve GK da en az bir satır azalan olgu sayısı 5 idi. Üst temporal ven dal tıkanıklığı olan 98 olgunun ilk vizitteki ortalama GK'sı 0.42 (EH - 1.0) snellen eşel, son vizitteki ortalama GK 0.55 (P+P+ - 1.0) snellen eşeli idi. Bu 98 olgularda son vizite GK da en az bir satır artış olan hasta sayısı 46, GK aynı kalan olgu sayısı 38 ve GK da en az bir satır azalan olgu sayısı 14 idi. Alt temporal ven dal tıkanıklığı olan 17 olgunun ilk vizitteki ortalama GK'sı 0.56 (0.1 - 1.0) snellen eşel, son vizitteki ortalama GK 0.80 (0.4 - 1.0) snellen eşeli idi. Bu 17 olgularda son vizite GK da en az bir satır artış olan hasta sayısı 11, GK aynı kalan olgu sayısı 4 ve GK da en az bir satır azalan olgu sayısı 2 idi. Tutulum tiplerinde ilk ve son vizit GK ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

SRVT li olguların ilk vizit ortalama GİB 12.65 (9 - 19) mmHg son vizit ortalama GİB 16.06 (9 - 36) mmHg, üst temporal ven dal tıkanıklığı olan olguların ilk vizit ortalama GİB 13.92 (6 - 23) mmHg son vizit ortalama GİB 14.37 (6 - 28) mmHg ve alt temporal ven dal tıkanıklığı olan olguların ilk vizit ortalama GİB 11.81 (9 - 17) mmHg son vizit ortalama GİB 12.88 (8 - 19) mmHg idi. Tutulum tiplerinde ilk ve son vizit GİB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

SRVT li olguların ilk vizit ortalama SFK 418.00μ (194 - 715), son vizit ortalama SFK 312.00μ (179 - 877) idi. Üst temporal ven dal tıkanıklığı olan olguların ilk vizit ortalama SFK 324.68μ (147 - 650), son vizit ortalama SFK 271.20μ (134 - 768) idi. Alt temporal ven dal tıkanıklığı olan olguların ilk vizit ortalama SFK 345.44μ (180 - 773), son vizit ortalama SFK 234.69μ (183 - 324) idi. Üç tipte de İlk ve son vizit SFK sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

Tip	İlk GK	Son GK	İlk GİB (mmHg)	Son GİB (mmHg)	İlk SFK (μ)	Son SFK (μ)
SRVT	0.23±0.28	0.36±0.41	12.65±2.82	16.06±5.72	418.00 ± 157.19	312.00 ± 168.65
Üst Temporal Ven Tıkanıklığı	0.42±0.36	0.55±0.40	13.92±3.16	14.37±3.05	324.68 ± 131.69	271.20 ± 107.07
Alt Temporal Ven Tıkanıklığı	0.56±0.32	0.80±0.25	11.81±1.68	12.88±3.07	345.44 ± 158.80	234.69 ± 40.06

GK: Görme keskinliği GİB: Göz içi basıncı SFK: Santral foveal kalınlık

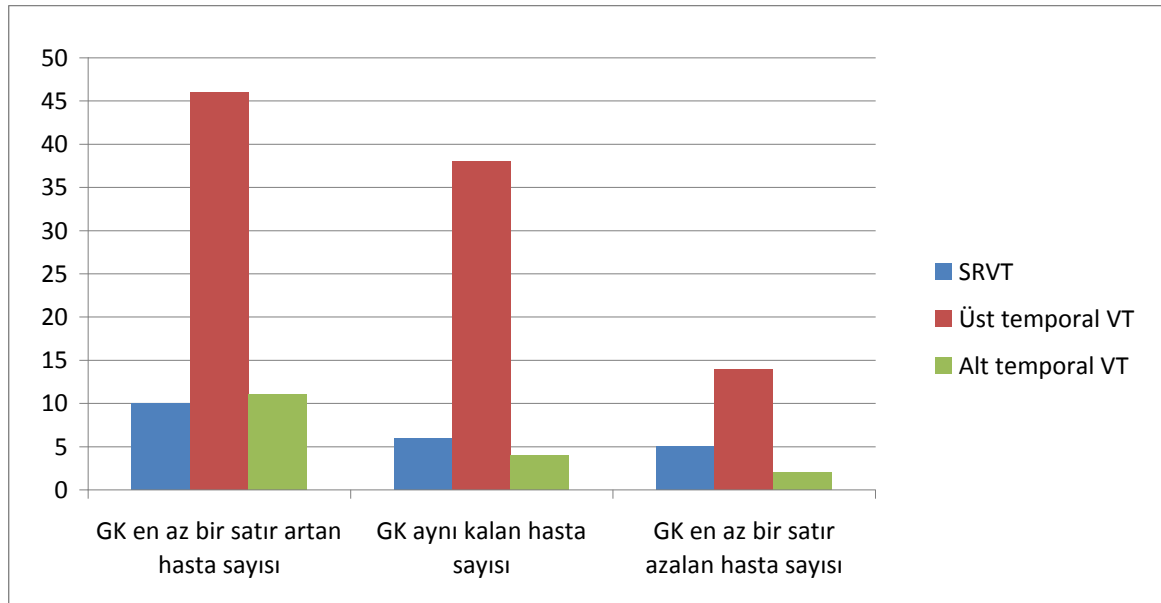
SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı, μ: Micron

Tablo 6: Tutulum tipleri ve ilk-son GK, GİB, SFK karşılaştırılması.

Tip	GK da en az bir satır artış	GK aynı	GK da en az bir satır azalış
SRVT	10	6	5
Üst temporal Ven Tıkanıklığı	46	38	14
Alt temporal Ven Tıkanıklığı	11	4	2

GK: Görme keskinliği SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı

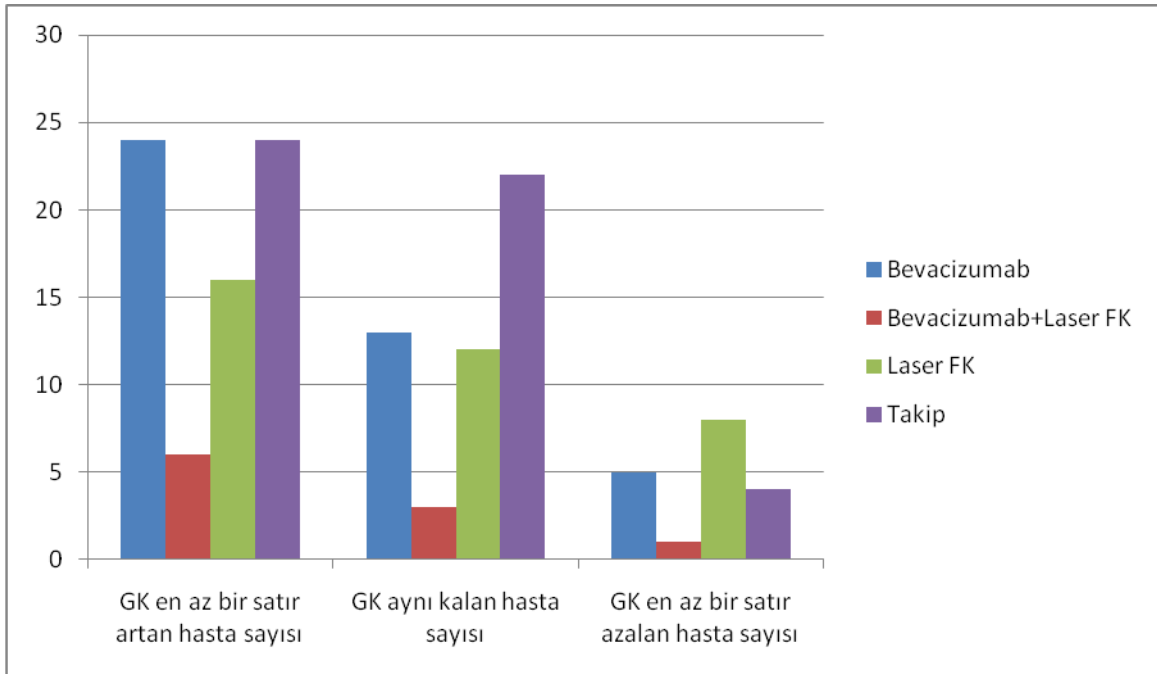
Tablo 7: Tutulum tipleri ve GK değişimleri



SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı GK: Görme keskinliği

Grafik 2: Tutulum tipleri ve GK daki ilk-son vizit değişimleri.

Sadece Bevacizumab tedavisi uygulanan 42 hastanın son vizit GK'da en az bir satır artış olan olgu sayısı 24 (% 57), GK'sı aynı kalan olgu sayısı 13 (% 31) ve GK'sı en az bir satır azalan olgu sayısı 5 (% 12) idi. Sadece laser fotokoagulasyon tedavisi uygulanan 36 hastanın son vizit GK'da en az bir satır artış olan olgu sayısı 16 (%45), GK'sı aynı kalan olgu sayısı 12 (% 33) ve GK'sı en az bir satır azalan olgu sayısı 8 (% 22) idi Bevacizumab+laser fotokoagulasyon tedavisi uygulanan 10 hastanın son vizit GK'da en az bir satır artış olan olgu sayısı 6 (% 60), GK'sı aynı kalan olgu sayısı 3(% 30) ve GK'sı en az bir satır azalan olgu sayısı 1 (% 10) idi. Tedavisiz takip edilen 50 hastanın son vizit GK'da en az bir satır artış olan olgu sayısı 24 (% 48), GK'sı aynı kalan olgu sayısı 22 (% 44) ve GK'sı en az bir satır azalan olgu sayısı 4 (% 8) idi.



Grafik 3: Tedavi seçenekleri ve GK daki ilk-son vizit değişimleri

Bevacizumab tedavisi uygulanan 42 hastanın ilk vizit ortalama SFK değeri 403.24 μ (237- 650), son vizit ortalama SFK değeri 315.43 μ (147 - 437) idi. Grid laser FK uygulanan 20 hastanın ilk vizit ortalama SFK değeri 375.40 μ (206 - 506), son vizit ortalama SFK değeri 328.00 μ (194 - 385) idi. Tedavisiz takip edilen 50 hastanın ilk vizit ortalama SFK değeri 306.70 μ (192 - 620), son vizit ortalama SFK değeri 243.02 μ (180 - 341) idi. Üç uygulamada da ilk ve son vizit SFK sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

Tip	İlk SFK (μ)	Son SFK (μ)
Bevacizumab	403.24 ± 145.92	315.43 ± 153.76
Grid LFK	375.40 ± 137.10	328.00 ± 118.56
Bevacizumab+Grid LFK	428.37 ± 135.73	324.32 ± 162.18
Grid+Fokal LFK	374.57 ± 124.87	297.65 ± 97.54
Fokal+panretinal LFK	398.43 ± 153.81	301.89 ± 118.83
Tedavisiz takip	306.70 ± 123.69	243.02 ± 43.78

SFK: Santral foveal kalınlık. LFK: Laser fotokoagulasyon, μ: Micron

Tablo 8: Uygulanan tedavilere göre ilk-son SFK değerleri.

SRVT’li 21 olgunun çekilen ilk FFA’sında 6 olgu iskemik, 15 olguda non iskemik olarak değerlendirildi. Kontrollerde çekilen FFA da non iskemik olan 5(% 33) hastada iskemi gelişti. Üst temporal ven dal tıkanıklığı gelişen 98 olgunun çekilen ilk FFA’sında 30 olgu iskemik 68 olguda non iskemik olarak değerlendirildi. Kontrollerde çekilen FFA da non iskemik olan 11(% 16) hastada iskemi gelişti. Alt temporal ven dal tıkanıklığı gelişen 17 olgunun çekilen ilk FFA’sında 3 olgu iskemik 14 olgu da non iskemik olarak değerlendirildi. Kontrollerde çekilen FFA da non iskemik olan 1(% 7) hastada iskemi gelişti. İskemik gelişen hastalara fokal ve/veya panretinal laser fotokoagulasyon yapıldı. Takiplerde SRVT hastarın 6 sında, RVDT hastaların 8’inde neovasküler glokom gelişti. NV glokom gelişen hastaların hepsine antiglokomatöz medikal tedavi ve 1 doz İV Bevacizumab uygulandı. Medikal tedavi ile GİB kontrol altına alınamayan 11 hastaya antimetabolitli trabekülektomi ameliyatı yapıldı ve 8 hastanın GİB kontrol altına alındı. GİB kontrol altına alınamayan ve ışık hissi görme keskinliği olmayan ve ağrı şikayeti olan 3 olguya siklokriyoterapi uygulandı ve bir olgunun GİB kontrol altına alındı. Diğer iki olguya evisserasyon ameliyatı uygulandı. Kontrollerde SRVT’li 3 olguda vitreus içi kanama ve 2 olguda traksiyonel retina dekolmanı gelişti. RVDT’li 10 olguda vitreus içi kanama ve 3 olguda traksiyonel retina dekolmanı gelişti. Olgulardan 2’sine vitre içi kanamadan dolayı, 5’ine traksiyonel retina dekolmanı nedeniyle vitroretinal cerrahi uygulandı.

Tip	NV glokom	VİH	Traksiyonel RD
SRVT	6	3	2
RVDT	8	10	3

SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı, RVDT: Retinal ve dal tıkanıklığı. NVG:

Neovasküler glokom, VİH: Vitre içi hemoraji, RD: Retinal dekolman

Tablo 9: Gelişen komplikasyonlar

5.TARTIŞMA

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkla karşılaşılan retina damar hastalığıdır ve toplumda sıklığı % 1-2 olduğu bildirilmiştir (108). Altta yatan sistemik vasküler hastalığı olan 50 yaş üstündeki hastalarda daha sık görülür ve insidansı yaşla artar. Anatomik fizyopatolojiye ve retina tutulum miktarına göre RVT 3 gruba ayrılmıştır: santral, dal ve hemisantral ven tıkanıklığı. Retina ven dal tıkanıklığı, santral retina ven tıkanıklığına göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmekte, erkekler ve kadınlarda eşit sıklıkta gözlenmekte ve sıklıkla 60-70 yaşları arasında görülmektedir (4). Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Arter-ven çaprazlaşma yerlerinde arter ve ven aynı adventisyal kılıfta olduklarından, retina ven dal tıkanıklığı genellikle bu bölgelerde görülür.

Çalışmamızdaki 138 gözün 21'inde (% 15.2) santral retinal ven tıkanıklığı, 17'sinde (% 12.3) alt temporal ven dal tıkanıklığı ve 98'i (% 71) üst temporal ven dal tıkanıklığı ve 2'sinde hemisantral ven tıkanıklığı idi. Hastaların 71'inde sağ gözünde, 67'sinde sol gözünde RVT mevcuttu. Olguların yaş ortalaması 58.9 yıl idi. Çalışmamızda ki olgularda yaş, cinsiyet ve tutulan göz açısından daha önce çalışılan literatürler ile farklılık göstermedi. Literatürler SRVT/RVDT ortalama oranı 1/3'ken bizim çalışmamızda bu oran 1/6 daha düşük olması ile farklılık gösterdi.

RVT ile ilişkili çeşitli sistemik ve göz ile ilgili hastalıklar tanımlanmıştır. Retina ven tıkanıklığına zemin hazırlayan hastalıkların en sık görülenleri, hipertansiyon, diabetes mellitus ve ateroskleroz ve primer açık açılı glokomdur (109,110). O'Mahoney ve ark. (109) yapmış oldukları çalışmada hipertansiyon ile SRVT ve RVDT arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Cheung ve ark. (110) yapmış oldukları çalışmada hiperlipidemi ile SRVT ve RVDT arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Bununla birlikte literatürlerde diabetes mellitus ile RVT arasındaki ilişkinin çok zayıf olduğu ve anlamlı olmadığı bildirilen çalışmalarda mevcuttur (110). Çalışmamızdaki olguların 23'ünde (% 16.6) tip II diabetes mellitus, 94'de (% 68.1) hipertansiyon, 15'de (% 10.8) kardiyovasküler hastalık, 4'ünde (% 2.9) astım ve 18'inde (% 13) hiperlipidemi hastalığı öyküsü vardı. Olguların 7'sinde glokom, 12'inde DRP ve 5'inde SMD mevcuttu.

RVT'de görme kaybının en önemli nedeni maküla ödemidir. Retina kan dolaşımının bozulması ve kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu plazma eksüdasyonuna bağlı maküla ödemi gelişmektedir. Retinal perfüzyonun iyileştirilmesi amacıyla

patogeneze yönelik tedavi seçeneklerinden hemodilüsyon tedavisi uygulanmış ancak etkili sonuç elde edilmemiştir (62).

Üç ay içinde gelişebilecek geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarını önlemek amacıyla maküla ödemi erken dönemde tedavi edilmelidir (111). Yapılan prospektif bir çalışma olan RVDT’de grid-pattern argon lazer fotokoagulasyon tedavisinin maküla ödemi azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı bulunmuştur (5). Ancak birden fazla seans grid lazer fotokoagulasyon tedavisi gerekmekte ve görme keskinliğinde sınırlı düzeyde artış görülmektedir (5). Ayrıca maküla hemorajilerinin yoğun olduğu olgularda lazer uygulaması için hemorajinin çekilmesi beklenmektedir. Makülanın iskemik olduğu olgularda lazer tedavisi etkili olmamaktadır (112). Makülaya lazer fotokoagulasyon uygulaması ile olası geri dönüşümsüz parasantral retinal doku hasarı ve parafoveal skotom gelişebilmektedir (102).

Retina hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artmasına ve neovaskülarizasyonun gelişimine neden olan en önemli faktör VEGF’tir. VEGF’nin aynı zamanda makrofajlar ve monositler için kemoatraktan olduğu bilinmektedir. Bu hücreler proenflamatuar moleküller oluşturarak vasküler geçirgenliğin artmasında ilave bir rol oynamaktadırlar (113). Retina hastalıklarında VEGF antagonistleri olan Pegaptanib, Bevacizumab, ve Ranibizumab’ın etkinlikleri araştırılmaktadır.

Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiyogenik ajandır (12,13). İlk olarak sistemik Bevacizumab uygulanan çalışmada YBMD’li olgularda 12 haftalık takip süresince görme keskinliğinde artış ve maküla kalınlığında azalma saptanmıştır (96). Ruhsatsız olarak intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulanan YBMD olgularında erken dönemde retina kalınlığının azaldığı ve görmenin düzeldiği bildirilmiştir (14,95). Bevacizumab’ın intravitreal enjeksiyonu ile kistik retinal değişikliğin ve sızıntının azaldığı ve neovaskülarizasyonun gerilediği gösterilmiştir. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, retinal ven tıkanıklığı ve psödo-fakik kistoid maküla ödemi tedavisinde erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (15,17,19,102,114).

RVT göz içi VEGF artışına sebep olmaktadır (16). Rosenfeld ve ark. (115) ilk olarak İVTA sonrası nüks maküla ödemi görülen SRVT’li bir olguda intravitreal Bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğini bildirmişlerdir. Iturralde ve ark. (17) İVTA’dan fayda görmeyen SRVT’li 16 olguda intravitreal Bevacizumab ile erken dönemde maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde düzelme göstermişlerdir. İleriye dönük bir

çalışmada iskemik santral ve hemisantral retinal ven tıkanıklığı'na bağlı maküla ödemi olan olgulara 3 ay aralıklarla intravitreal 2.0 mg Bevacizumab enjeksiyonu ile 6 aylık takip dönemi sonunda görme keskinliğinde artış ve maküla ödeminde azalma saptanmıştır (116). RVDT'ye bağlı maküla ödeminde intravitreal Bevacizumab tedavisinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır (19,100,103).

Çalışmamızda RVO'ya bağlı maküla ödemi tedavisi için intravitreal 1.25 mg Bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 42 olgunun görme keskinliği ve fovea kalınlığı sonuçları değerlendirilmiştir. Ortalama fovea kalınlığı enjeksiyon öncesi 403.24 ± 145.92 μ son vizite fovea kalınlığı 315.43 ± 153.76 μ idi. Fovea kalınlığında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Çalışmamızda Bevacizumab, Bevacizumab+Grid laser, Grid laser, Grid+Fokal laser, Fokal+panretinal laser uygulanan ve tedavisiz takip edilen grup ve hastalarda ilk-son GK arasındaki fark ile ilk-son SFK arasındaki fark arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Stahl ve ark. (18) yaptığı çalışmada 14 SRVT, ve 7 RVDT olgusunda 1 kez uygulanan intravitreal Bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği araştırılmıştır. Olguların tümünde 9 haftalık takip süresi boyunca görme keskinliğinde en az 1 sıra artış saptanırken, % 47.6'sında 3 sıra ve üzeri artış saptanmıştır. 9 SRVT ve 12 RVDT olgusuna maküla ödemi tedavisi için 1 kez uygulanan intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulanan diğer bir çalışmada RVDT grubunda başlangıç görme düzeyine göre 4. haftada % 34.4 oranında düzelleme görülürken, 12. haftada bu oran % 6.6'ya gerilemiştir. Üçüncü ayda görülen görme keskinliğindeki düzelleme oranının azalmasının nüks maküla ödeminde bağlı olduğu bildirilmiştir (100). Bevacizumabın 1.25 mg/0.05 ml dozunda aylık intravitreal enjeksiyonlarının etkinliği, SRVT'ye bağlı oluşan inatçı maküla ödemi olan 16 göz üzerinde çalışılmıştır. Gözlerden % 90'dan fazlasında, maküla ödeminde anlamlı düzelleme ve GK'da artış ortaya konulmuştur (117). Bizim çalışmada intravitreal Bevacizumab tedavisi uygulanan 42 hastanın son vizit GK'da en az bir satır artış olan olgu sayısı 24 (% 57), GK'sı aynı kalan olgu sayısı 13 (% 31) ve GK'sı en az bir satır azalan olgu sayısı 5 (% 12) idi.

Ven dal tıkanıklığı çalışması (BVOS) 3 yıl boyunca görme keskinliğinde 2 satır artış oranının tedavi edilmeyen gözlerde % 36'ya kıyasla, grid laser fotokoagülasyon ile tedavi edilen gözlerde % 63 olduğunu ortaya koymuştur (118-120). Çalışmamızda maküla ödemi nedeniyle grid laser fotokoagülasyon uygulanan 20 olgunun son vizit GK'da en az bir satır artış olan olgu sayısı 12 (% 60), GK'sı aynı kalan olgu sayısı 6 (% 30) ve GK'sı en az bir satır azalan olgu sayısı 2 (% 10) idi. Bizim çalışmamızda da Ven Dal Tıkanıklığı

Çalışmasında lazer tedavisinin görme keskinliği üzerine anlamlı etkisi benzerdi.

Çalışmamızda tedavisiz takip edilen 50 hastanın son vizit GK'da en az bir satır artış olan olgu sayısı 24 (% 48), GK'sı aynı kalan olgu sayısı 22 (% 44) ve GK'sı en az bir satır azalan olgu sayısı 4 (% 8) idi. Çalışmamızdaki grid LFK uygulanan olguların % 60'ı, intravitreal Bevacizumab uygulanan olguların % 57'si ve tedavisiz takip edilen olguların % 48'inde GK artışı olmuştur. Bizim çalışmamızda grid LFK ve intravitreal Bevacizumabın GK üzerine olan olumlu etkileri daha önceden Stahl ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve BVOS'nin yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir.

BVOS çalışmasında retina neovaskülarizasyonu gelişen gözlerde dağınık laser fotokoagülasyon yararını ortaya koymuştur. FFA'da perfüzyon olmadığı görülen retina alanlarının boyutunun 5 disk çapında veya daha büyük olduğu RVDT'li gözlerde, retina neovaskülarizasyonu gelişme riski daha fazladır. Bu, genellikle 6-12 ay arasında oluşur. Ender bir olay olmasına karşın, diyabetik hastalarda anterior segmentte de neovaskülarizasyon gelişebilir, ancak bu durum diyabetik retinopatiden bağımsızdır. BVOS'ye göre, iskemik retinaya proflaktik dağınık laser uygulanan hastalarda retina neovaskülarizasyonu oranı % 40, tedavi edilmeyen grupta ise % 20'dir. Dolayısıyla, BVOS, sadece klinik olarak belgelenmiş retina neovaskülarizasyonu varlığında, vitreus kanamasını önlemek amacıyla, dağınık LFK savunmaktadır. Bu tarz bir laser tedavisi, tedavi edilmeyen gözlerde % 60 olan vitreus kanama insidansını, % 36'ya indirmektedir (121).

Santral Ven Tıkanıklığı Çalışması, perfüzyon olmayan SRVT'li (10 disk retina çapından daha büyük retinal iskemik alanı) gözlere proflaktik tedavi uygulanmaktansa, neovaskülarizasyon ortaya çıkana kadar panretinal fotokoagülasyon (PRP) ertelenmesinin daha iyi olduğunu ortaya koymuştur. İskemik SRVT'de erken dönemde PRP uygulanması, anterior segment neovaskülarizasyon gelişimini % 20'ye kadar azaltmaktadır, tedavi edilmeyenlerde ise bu oran % 34'tür. Anterior segment neovaskülarizasyon gelişiminden sonra tedavi edilen gözlerin % 90'nında, iki ay sonra neovaskülarizasyonda belirgin gerileme gözlenmiştir (122). Yaygın retina iskemisi olan gözlerde, özellikle sık takibin zor olduğu durumlarda, proflaktik tedavi düşünülebilir.

Non-iskemik SRVT 'de neovaskülarizasyon gelişme oranı 12-15 ayda % 0-33 arasındadır. Bizim çalışmamızda takipler sırasında non iskemik 10 SRVT olgusunun 4'ünde (% 40) iskemik ve neovaskülarizasyon gelişti. Çalışmamızda çekilen ilk FFA'da 19 SRVT olgusundan 9'unda iskemik, 115 RVDT olgusundan 33'ünde iskemik mevcuttu. Kontrollerde non iskemik 4 SRVT olgusunda ve 12 RVDT olgusunda iskemik gelişti.

Kontrollerde retinada neovaskularizasyon gelişen 42 hastaya fokal ve/ya paretinal laser fotokoagulasyon uygulandı. Kontrollerde SRVT'li 3 olguda vitreus içi kanama ve 2 olguda traksiyonel retina dekolmanı gelişti. RVDT'li 10 olgusunda vitreus içi kanama ve 3 olguda traksiyonel retina dekolmanı gelişti. Olgulardan 2'sine vitre içi kanama, 5'ine traksiyonel retina dekolmanı nedeniyle vitroretinal cerrahi uygulandı. Nonperfüze SRVT olgularında neovasküler glokom gelişme oranı yüksektir ve bu oran 15 ay içerisinde yaklaşık % 23 oranındadır (123). Bizim çalışmamızda; SRVT hastalarının 6 'sında (% 37), RVDT hastalarının 8'inde (% 6.8) neovasküler glokom gelişti. NV glokom gelişen hastaların hepsine anti-glokomatöz medikal tedavi ve 1 doz İV Bevacizumab uygulandı. Medikal tedavi ile GİB kontrol altına alınamayan 11 hastaya antimetabolitli trabekülektomi ameliyatı yapıldı ve 8 hastanın GİB kontrol altına alındı. GİB kontrol altına alınamayan, ışık hissi görme keskinliği olmayan ve ağrı şikayeti olan 3 olguya siklokriyoterapi uygulandı ve bir olgunun GİB kontrol altına alındı. Diğer iki olguya evisserasyon ameliyatı uygulandı

Sonuç olarak retinal ven tıkanıklıklarında argon laser uygulaması birincil tedavi seçeneği iken son dönemlerde Anti-VEGF'lerin kullanıma girmesiyle alternatif seçeneklerden biri olmuştur. Bizim çalışmamızda olgulara argon lazer FK ve intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulanan olgular mevcuttu, argon lazer ve Bevacizumab enjeksiyonu uygulanan olgularda hem anatomik hem de fonksiyonel başarı üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü ancak çalışmamızı kısıtlayan faktörler; kontrol grubunun olmayışı, olgu sayısının az oluşu ve uzun dönem takiplerin olmamasıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda retinal ven tıkanıklığı etiyolojisi ve bu olgulara uygulanan tedavilerin etkinliği değerlendirildi. Çalışmada 2006- 2010 tarihleri arasında RVT tanısıyla başvuran 138 hastanın 138 gözü incelendi.

Olguların etiyolojisinde 23'ünde (% 16.6) tip II diabetes mellitus, 94'de (% 68.1) hipertansiyon, 15'de (% 10.8) kardiyovasküler hastalık, 4'ünde (% 2.9) astım ve 18'inde (%13) hiperlipidemi mevcut idi.

Hastaların 42'ine Bevacizumab intravitreal enjeksiyon, 5'ine grid laser fotokoagulasyon, 10'nuna Bevacizumab + grid laser, 5'ine grid + fokal laser, 26'na fokal + panretinal laser fotokoagulasyon ve 50'si tedavisiz takip edildi.

Sadece Bevacizumab tedavisi uygulanan 42 hastanın son vizit GK'da en az bir satır artış olan olgu sayısı 24 (% 57) idi. Sadece laser fotokoagulasyon tedavisi uygulanan 36 hastanın son vizit GK'da en az bir satır artış olan olgu sayısı 16 (% 45) idi. Bevacizumab + laser fotokoagulasyon tedavisi uygulanan 10 hastanın son vizit GK'da en az bir satır artış olan olgu sayısı 6 (% 60) idi.

Bevacizumab tedavisi uygulanan 42 hastanın ilk vizit ortalama SFK değeri 403.24 µ, son vizit ortalama SFK değeri 315.43 µ idi. Grid laser FK uygulanan 20 hastanın ilk vizit ortalama SFK değeri 375.40 µ, son vizit ortalama SFK değeri 328.00 µ idi. Her iki uygulamada da ilk ve son vizit SFK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p < 0.05).

Başvuru anında 21 SRVT olgusundan 9'unda iskemi, 115 RVDT olgusundan 33'ünde iskemi mevcuttu. Kontrollerde non iskemik 4 SRVT olgusunda ve 12 RVDT olgusunda iskemi gelişti. SRVT'li 3 olguda vitreus içi kanama ve 2 olguda traksiyonel retina dekolmanı gelişti. SRVT hastalarının 6 'sında (% 37), RVDT hastalarının 8'inde (% 6.8) neovasküler glokom gelişti.

RVT diabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Bu hastalığın en büyük risk faktörü sistemik hipertansiyon olup bunun dışında diabet, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar eşlik etmektedir. Bu yüzden bu RVT tanısıyla başvuran olgularda sistemik etiyolojik hastalıklar araştırılmalıdır. RVT olgularında hem anatomik bozukluk hem de fonksiyonel kayıp gelişeceğinden bu olgulara tanı konduktan sonra endikasyonlara göre argon lazer veya intravitreal Anti-VEGF uygulanabilir. Bu olgular olası komplikasyonlara karşı periodik olarak takip edilmelidirler.

7. 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. Leber T: Die Krankheite der Netzhaut und des Sehnerven. In: Graefe-Saemisch. *Handbuch der Gesamten Augenheikunde.* Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann; 1877:531.
3. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increase intraocular pressure. *Ophthalmologica.* 1988;197:69-74.
4. Morley MG, Heier JS: Venous obstructive disease of the retina. In *Ophthalmology.* Yanoff M, Duker JS, eds. Mosby: St. Louis, MO. 2004;864-871.
5. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1986;104: 34-41.
6. Esrick E, Subramanian ML, Heir JS, Devaiah AK, Topping TM, Frederick AR, et al. Multiple treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:653-657.
7. Battaglia M, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237:1024-1027.
8. Chen SD, Sundaram V, Lochhead P, Patel CK. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *AmJ Ophthalmol.* 2006;141: 876-883.
9. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, Barile GR, Del Priore LV, Weissman H, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2005;7:852-855.
10. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118: 445-450.
11. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology.* 1996;103: 1820-1828.

12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350: 35-42.
13. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3: 391-400.
14. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherens tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36: 331-335.
15. Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2006;26: 356-357.
16. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2002;120: 1644-1645.
17. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short term study. *Retina.* 2006;26: 279-284.
18. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, Feltgen N. Bevacizumab in retinal vein occlusion results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245: 1429-1436.
19. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2007;27: 419-425.
20. The Eye Disease Case - Control Study Group: Risk Factors for central retinal vein occlusion. *Arc Ophthalmol.* 1996;114: 545-554.
21. Hayreh S.S, Vrabec FR.: The structure of the head of the optic nerve in rhesus monkey. *Am J Ophthalmol.* 1996;61: 136-150
22. Klein BA, Olwin JH. A survey of the pathogenesis of retinal venous occlusion emphasis upon choice of the therapy and an analysis of the therapeutics results in fifty-three patients. *Arch. Ophthalmol.* 1956;56: 207-247
23. Klien BA: Side lights on the retinal venous occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1966,61:25-35.
24. Klien BA, Olwin JH: A Survey of retinal venous occlusion. *Arch. Ophthalmol.*

- 1956;56: 207-247.
25. Hayreh, SS: Central retinal vein occlusion. In Nagpal P.N. Retinal vascular disorders, ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, Pennsylvania. 1998; Vol 4: 559-590.
 26. The Eye Disease Case Control Study Group : Natural history and clinical management of central retinal vein occlusions Arch.Ophthalmol. 1996;114: 545-554.
 27. Williamson TH, Rumbley A, Lowe GDO : Blood viscosity , coagulation , and activated protein C resistance in the central retinal vein occlusion:A population controlled study.Br J Ophthalmol. 1996; 80: 203 -208.
 28. Dodson PM, Gallon DJ, Winder AF: Retinal vascular abnormalities in the hyperlipidemias. Trans Ophthalmol Soc UK. 1981;101: 17-21.
 29. Aim A, Bill A: The oxygen supply to the retina: TT: Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats; a study with radioactively labeled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. Acta Physiol Scand. 1972;84: 306-319.
 30. Russel RWR: Observations on intracerebral aneurysms. Brain. 1963;86: 425-442.
 31. Hayreh SS: The optic nerve head circulation in health and disease. Eye Res. 1995; 61: 259-272.
 32. Furchgott RF: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. Circ Res. 1983;53: 557-573
 33. Ramachandran E, Frank RN, Kennedy A: Effects of endothelin on cultured bovine retinal microvascular pericytes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993;34:586-595
 34. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, Lüscher TF. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation; A new concept in ophthalmology Survey Ophthalmol. 1994;39: 123-132.
 35. Hayreh SS: Systemic arterial blood pressure and the eye. Eye. 1996;10:5-28.
 36. Strandgaard S: Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. Circulation. 1976;53: 720-727.
 37. Hayreh SS, Servais GE, Vird PS. Fundus lesions in malignant hypertension V. Hypertensive optic neuropathy. Ophthalmology. 1986;93: 74-87.
 38. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders . Am J Ophthalmol. 1994;117: 603-624.

39. Anderson DR, Davis EB. Glaucoma , capillaries and pericytes: 5. Preliminary evidence taht carbon dioxide relaxes pericytes contractile tone. *Ophthalmologica*. 1996;210: 280-284.
40. Hayreh SS: Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *J Glaucoma*. 1997;6: 412-425.
41. Garner A, Ashton N, Tripathi R, Kohner EM, Bulpitt CJ, Dollery CT. Pathogenesis of the hypertensive retinopathy: A experimental study in the monkey . *Br J Ophthalmol*. 1975;59: 3-44.
42. Hayreh SS: Central vein occlusion study (letter). *Ophthalmology*. 1996;103:350-352.
43. Hayreh SS, van Heuven WAJ, Hayreh MS: Experimental retinal vascular occlusion: Pathogenesis of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1978;96: 311-323.
44. Hayreh SS, Hayreh MS: Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol*. 1980;98: 1600-1609.
45. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994;117: 429-441.
46. Chpdar A Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol*. 1984;102: 85-87.
47. 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: 423-428.
48. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, Annesley WH. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology*. 1980;87: 91-98.
49. Frangieh GT, Green WR, Barrquer-Somers E. Histopathological study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*. 1982;100: 1132-1140.
50. Bandello F, Tavola A, Pierro L, Modorati G, Azzolini C, Brancato R. Axial length and refraction in retinal vein occlusions. *Ophthalmologica*. 1998;212: 133-135.
51. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999;106: 2054-2062.
52. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1993;116: 286-296.
53. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.1990;228: 201-217.

54. Phillips S, Fekrat S, Finkelstein D. Branch retinal vein occlusion. In: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, eds. *Retina*,(4th Edition), vol II. Mosby 2005;5: 1349-1354.
55. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W. et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254: 1178-1181.
56. Figurska M, Robaszkiewicz J, Wierzbowska J. Optical coherence tomography in imaging of macular diseases. *Klin Oczna*. 2010;112:138-146.
57. 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: 272-280.
58. Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK Jr, Gross NE. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2003;23: 343-347.
59. Cousins SW, Flynn HW, Clarkson JG. Macroaneurysms associated with retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1990;109: 567-570.
60. Maár N, Luksch A, Graebe A, Ergun E, Wimpissinger B, Tittl M, et al. Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2004;122: 987-991.
61. Lip PL, Belgore F, Blann AD, Hope-Ross MW, Gibson JM, Lip GY. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41: 2115-2119.
62. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, Miyagi M, Youngman E, Mori K, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43: 821-829.
63. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol*. 1994;118: 421-429.
64. Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Klompe M, Zahn KJ, Henkes HE, Baarsma GS, et al.: The influence of ticlopidine on natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl*. 1984;15: 219-229.
65. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F. et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (ROLF): a prospective, randomized, controlled, multicenter study of low-dose recombinant tissue

- plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29: 932-940.
66. Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1998;82: 162-167.
 67. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Current Eye Resarch*. 2008;33:111-131.
 68. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion (En evidence-based systematic review). *Ophthalmology*. 2007;114: 835-854.
 69. Jonas JB, Akkoyun I, Kamppeter B, Kreissig I, Degenring RF. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetate. *Eye*. 2005;19: 65-71.
 70. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetate in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2003;136: 419-425.
 71. Hayashi K, Hayashi H. Intravitreal versus retrobulbar injections of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2005;139: 972-982.
 72. The Score Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (The standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) study report 6). *Arch Ophthalmol*. 2009;127: 1115-1128.
 73. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Chua W, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122: 336-340.
 74. Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H, Dunn JP, Ashton P. Fluocinolone acetate sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology*. 2000;107: 2024-2033.
 75. Fialho SL, Rêgo MB, Siqueira RC, Jorge R, Haddad A, Rodrigues AL, et al. Safety and pharmacokinetics of an intravitreal biodegradable implant of dexamethasone acetate in rabbit eyes. *Curr Eye Res*. 2006;31: 525-534.
 76. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, 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.

77. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem.* 1991;266: 1947-1954.
78. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9: 669-676.
79. Bates DO, Hillman NJ, Williams B, Neal CR, Pocock TM. Regulation of microvasvular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat.* 2002;200: 587-597.
80. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol.* 1994;145: 574-584.
81. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1996;114: 1219-1228
82. Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, et al. Detection of vascular endothelial growth factor mRNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 1476-1482.
83. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44: 2155-2162.
84. Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, Feder J, Dvorak HF. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res.* 1990;50: 1774-1778.
85. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer.* 2002;38: 1133-1140.
86. Bell C, Lynam E, Landfair DJ, Janjic N, Wiles ME. Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *in Vitro Cell Dev Biol Anim.* 1999;35: 533-542.
87. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF

- inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351: 2805-2816
88. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A Phase ii Randomized Double-Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer, for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2005;112: 1747-1757.
 89. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an antivascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997;57: 4593-4599.
 90. Marmor MF, Megi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res.* 1985;40: 687-696.
 91. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006;142: 961-969.
 92. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350: 2335-2342.
 93. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3: 391-400.
 94. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36: 331-335.
 95. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26: 383-390.
 96. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label study. *Ophthalmology.* 2005;112: 1035-1074.
 97. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2006;26: 262-269.
 98. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina.* 2006; 26: 270-274.

99. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, Feltgen N. Bevacizumab in retinal vein occlusion- results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245: 1429-1436
100. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Yadav NK, Shetty BK, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2007;143: 601-606.
101. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2007;27: 419-425.
102. Spandau U, Wickenhäuser A, Rensch F, Jonas J. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85: 118-119.
103. Parodi MB, Bandello F. Branch retinal vein occlusion: Classification and treatment. *Ophthalmologica.* 2009;223: 298-305.
104. Christodoulakis EV, Tsilimbaris MK. The role of vitrectomy assisted rt-PA injection for management of branch retinal vein occlusion: case report. *Seminars in Ophthalmology.* 2007;22: 89-93.
105. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, Ohnishi Y. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001; 239: 729-732.
106. Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, Peyman GA. Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies. *Retina.* 2010;30: 509-515.
107. Toropygin S, Krause M, Riemann I, Hild M, Mestres P, Seitz B, Khurieva E, et al. In vitro noncontact intravascular femtosecond laser surgery in models of branch retinal vein occlusion. *Current Eye Research.* 2008;33: 277-283.
108. Rajeev S. Ramchandran, R. Keith Shuler, Sharon Fekrat: Treatment of Retinal Vein Occlusions. *Essentials in Ophthalmology.* 2007; 147-163
109. O'Mahoney P, Wong T, Ray J. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol.* 2008;126: 692–699.
110. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49: 4297–4302.

111. Larsson J, Bauer Andreasson S. The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring the early course of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78: 187-190
112. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective trial. *Ophthalmologica.* 1993;206: 1-14.
113. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldbaum M, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology.* 2006;113: 23-28.
114. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina.* 2006;26: 275-278.
115. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36: 336-339.
116. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBEVO Study. *Retina.* 2007;27: 141-149.
117. Hvarfner C, Hillarp A, Larsson J. Influence of factor V Leiden on the development of neovascularisation secondary to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2003;87: 305–306.
118. Bearely S, Fekrat S. Controversy in the management of retinal venous occlusive disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2004; 44: 85–102.
119. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1984;98: 271-282
120. Fekrat S, Finkelstein D. Branch retinal vein occlusion disease. In: Schachat AP *Retina*, 3rd edn. Mosby, St. Louis. 2001;145-148
121. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 1986;104: 34-41
122. Central Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion: the Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1997;115: 486-491
123. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review.

Ophthalmology. 2010;117: 1094–1123.