



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB VE AFLİBERSEPT
ENJEKSİYONU İLE TEDAVİ EDİLEN RETİNAL VEN
TIKANIKLIĞI OLGULARINDA OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. İBRAHİM HALİL KATRAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2022



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB VE AFLİBERSEPT
ENJEKSİYONU İLE TEDAVİ EDİLEN RETİNAL VEN
TIKANIKLIĞI OLGULARINDA OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. İBRAHİM HALİL KATRAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ MİNE KARAHAN
TEZ DANIŞMANI**

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi süresince birçok konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteğini her zaman gösteren ve bana bu mesleği kazandıran anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Uğur KEKLİKÇİ başta olmak üzere Prof. Dr. Yasin ÇINAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Seyfettin ERDEM'e, Dr. Öğr. Üyesi Leyla HAZAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Sedat AVA'ya, Dr. Öğr. Üyesi M. Emin DURSUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Mesleki tecrübesini benimle her zaman paylaşan, bu zorlu eğitim sürecinde bana cesaret veren, bilgi ve becerisiyle örnek aldığım aynı zamanda bu çalışmanın ortaya çıkmasında büyük katkıları olan tez danışmanım sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Mine KARAHAN'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini daima gösteren dualarını eksik etmeyen ve haklarını ödeyemeyeceğim canım anneme ve babama ve her zaman arkamda olan kardeşlerime;

Bana desteğini ve sevgisini eksik etmeyen, beni her zaman anlayışla karşılayan iyi günde kötü günde daima yanımda bulunun, meslektaşım, hayat arkadaşım Dr. Ruken MEHMETOĞLU KATRAN'a sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr.İbrahim Halil KATRAN

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada retinal ven tıkanıklığına (RVT) bağlı gelişen makula ödemi (MÖ) olgularında aflibersept ve ranibizumabın optik koherans tomografi (OKT) bulguları üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada RVT tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina Birimi'ne başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Şubat 2013-Mart 2020 arasında RVT nedeniyle intravitreal ranibizumab (İVR) veya intravitreal aflibersept (İVA) enjeksiyonu yapılmış ve en az 6 ay düzenli takip edilmiş 70 hastanın 70 gözü incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.ay ve 6.ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerlendirildi. OKT (Heidelberg Engineering Spectral OCT, USA) kullanılarak; santral makula kalınlığı (SMK), hiperreflektif nokta (HRN) varlığı, en büyük intraretinal kistin (İRK) horizontal boyutu, subretinal sıvının (SRS) vertikal boyutu, elipsoid zon (inner segment/ outer segment) (EZ) bütünlüğü, dış limitan membran (DLM) bütünlüğü, epiretinal membran (ERM) varlığı, santral foveanın 1mm'lik alanında retina iç katmanlarında düzensizliğin (DRIL) horizontal boyutu kaydedildi.

Bulgular: Ortalama yaş İVA grubunda 56.82 ± 10.58 iken İVR grubunda 57.03 ± 13.04 idi. İVA grubunda kadın sayısı 17 (50.0%), erkek sayısı 17 (50.0%) iken İVR grubunda kadın sayısı 14 (38.9%), erkek sayısı 22 (61.1%) idi. İVA grubunda 34 göze aflibersept; İVR grubunda ise 36 göze ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. İVA grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 3.38 ± 1.04 iken İVR grubunda 3.44 ± 0.84 idi. İVA grubunda 13 (38.2%) hastada hipertansiyon (HT), 10 (29.4%) hastada diyabetes mellitus (DM), 7 (20.6%) hastada koroner arter hastalığı (KAH) ve 10 (29.4%) hastada birden fazla ek hastalık izlendi. İVR grubunda ise 15 (41.7%) hastada HT, 10 (27.8%) hastada DM, 2 (5.6%) hastada KAH ve 7 (19.4%) hastada birden fazla ek hastalık izlendi. Her iki grup arasında demografik ve klinik değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0.05$)

İVA grubunda enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 6. ayda SMK'deki azalma miktarı İVR grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı. (p: 0.032). Tüm hastalar değerlendirildiğinde EİDGK (logMAR) ve SMK arasında 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi (r :-0.316; p: 0.008).

Enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ayda İVA grubunda en büyük İRK'nin horizontal boyutundaki azalma miktarı İVR grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla görüldü (p: 0.043).

DRIL genişliğindeki azalma açısından karşılaştırdığımızda 6. ayda İVA grubundaki azalma İVR grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla idi (p: 0.009).

İVA ve İVR grupları EİDGK, HRN sayısında azalma, SRS'nin ortalama vertikal boyutundaki azalma, EZ ve DLM bozukluğunun düzelmesi ve ERM varlığındaki değişim açısından karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 6. ayda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p: 0.090; p: 0,779; p: 0,433; p: 0,553; p: 0,264; p: 0,809 sırasıyla).

Sonuç: RVT'ye bağlı gelişen MÖ olgularına yapılan intravitreal aflibersept enjeksiyonun ranibuzumaba göre SMK, İRK ve DRIL üzerine daha etkili olduğu izlenmiştir. Her iki ilacın diğer OKT bulguları üzerine etkileri ise benzer görülmüştür. Bu alanda uzun takipli ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Retinal ven tıkanıklığı, optik koherans tomografi, aflibersept, ranibizumab

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to compare the effects of aflibercept and ranibizumab on optical coherence tomography (OCT) findings in macular edema (ME) due to retinal vein occlusion (RVO).

Materials and Methods: In this study the files of the patients who applied to Dicle University Faculty of Medicine Ophthalmology Retina Unit with the diagnosis of RVT were reviewed retrospectively. Seventy eyes of 70 patients who received intravitreal ranibizumab (IVR) or intravitreal aflibercept (IVA) injections due to RVT between February 2013 and March 2020 and were followed up regularly for at least 6 months were analyzed. The patients' age, gender, comorbidities, and best corrected visual acuity (BCVA) before and at 1 month and 6 months after injection were evaluated. By using OCT (Heidelberg Engineering Spectral OCT, USA); central macular thickness (CMT), presence of hyperreflective foci (HF), horizontal dimension of the largest intraretinal cyst (IRC), vertical dimension of subretinal fluid (SRF), ellipsoid zone (inner segment/outer segment) (EZ) integrity, external limiting membrane (ELM) integrity, presence of epiretinal membrane (ERM), horizontal dimension of disorganization of the retinal inner layers (DRIL) in 1 mm area of central fovea were recorded.

Results: While the mean age was 56.82 ± 10.58 in the IVA group, it was 57.03 ± 13.04 in the IVR group. The number of women in the IVA group was 17 (50.0%), the number of men was 17 (50.0%), while the number of women in the IVR group was 14 (38.9%), and the number of men was 22 (61.1%). Aflibercept was injected into 34 eyes in the IVA group, and ranibizumab was injected into 36 eyes in the IVR group. The mean number of injections in the IVA group was 3.38 ± 1.04 , while it was 3.44 ± 0.84 in the IVR group. In the IVA group, 13 (38.2%) patients had hypertension (HT), 10 (29.4%) patients had diabetes mellitus (DM), 7 (20.6%) patients had coronary artery disease (CAD), and 10 (29.4%) had more than one co-morbid disease. In the IVR group, 15

(41.7%) patients had HT, 10 (27.8%) patients had DM, 2 (5.6%) patients had CAD, and 7 (19.4%) had more than one co-morbid disease. No statistically significant difference was observed between the two groups in terms of demographic and clinical variables ($p > 0.05$).

Decrease in CMB at 6 months post-injection compared to pre-injection in the IVA group. It was found to be statistically higher than the IVR group ($p: 0.032$).

When all patients were evaluated, a statistically significant negative correlation was observed between BCVA (logMAR) and CMT at 6 months ($r: -0.316$; $p: 0.008$).

At 1 month, the amount of decrease in the horizontal dimension of the largest IRC in the IVA group was statistically higher than in the IVR group ($p: 0.043$).

When we compared in terms of the reduction in DRIL width, the decrease in the IVA group at 6 months was statistically greater than in the IVR group ($p: 0.009$).

When IVA and IVR groups were compared in terms of BCVA, decrease in the number of HF, decrease in the mean vertical size of the SRF, improvement in EZ and ELM disorders, and change in the presence of ERM, no statistically significant difference was observed between the two groups at 6 months post-injection compared to pre-injection ($p: 0.090$; $p: 0.779$; $p: 0.433$; $p: 0.553$; $p: 0.264$; $p: 0.809$ respectively).

Conclusion: It was observed that intravitreal aflibercept injection applied to patients with ME due to RVT was more effective on CMT, IRC and DRIL than ranibizumab. The effects of both drugs on other OCT findings were similar. Long-term follow-up and large-scale studies are needed in this area.

Keywords: Retinal vein occlusion, optical coherence tomography, aflibercept, ranibizumab

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Retina.....	3
2.1.1. Retina Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Retina histolojisi ve anatomisi.....	4
2.1.3. Retinanın vasküler anatomisi.....	6
2.1.4. Makula.....	9
2.2. Makula Ödemi.....	11
2.2.2. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi.....	11
2.2.3. Makula Ödeminin Etyopatogenezi.....	12
2.3. Retinal Ven Tıkanıklığı.....	13
2.3.1. Retinal Ven Tıkanıklığı Epidemiyolojisi.....	13
2.3.2. Retinal Ven Tıkanıklığı Patogenezi.....	14
2.3.3. Retina Ven Tıkanıklığı Risk Faktörleri.....	15
2.3.4. Retina Ven Tıkanıklığı Sınıflandırması.....	16
2.3.5. Retinal Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular.....	18
2.3.6. Retinal Ven Tıkanıklıklarında Tanı Yöntemleri.....	19
2.3.7. Retinal Ven Tıkanıklıklarında Tedavi Yöntemleri.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	59
7. KAYNAKLAR.....	60

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. RVT risk faktörleri

Tablo 2. RVT sınıflaması

Tablo 3. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4. LogMAR Ölçümleri

Tablo 5. Santral makula kalınlık (SMK) ölçümleri

Tablo 6. Hastaların Hiperreflektif nokta (HRN) ölçümleri

Tablo 7. En büyük intraretinal kistin (İRK) horizontal boyutunun ölçümleri

Tablo 8. Subretinal sıvının (SRS) vertikal boyutunun ölçümleri

Tablo 9. Retina iç katlarında düzensizlik (DRIL) ölçümleri

Tablo 10: Elipsoid zon (EZ) ölçümleri

Tablo 11. Dış limitan membran (DLM) ölçümleri

Tablo 12. Epiretinal membran (ERM) ölçümleri

Tablo 13. EİDGK ve OKT bulguları arasındaki değişkenler 1

Tablo 14. EİDGK ve OKT bulguları arasındaki değişkenler 2

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Retina embriyolojisi

Şekil 2. Retina tabakalarının şematik görüntüsü

Şekil 3. Retina tabakalarının OKT görüntüsü

Şekil 4. Makula anatomisi

Şekil 5. RVT fundus foto görüntüsü

Şekil 6. Hastaların 1. ve 6. ay LogMAR ölçümleri

Şekil 7. Hastaların 1. ve 6. aydaki SMK ölçümleri

Şekil 8. Hastaların 1. ve 6. aydaki İntraretinal kist ölçümleri

Şekil 9. Hastaların 1. ve 6. ay vertikal SRS boyutunun ölçümleri

Şekil 10. Hastaların 1. ve 6. ay horizontal DRIL boyutunun ölçümleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) önemli bir görme kaybı nedeni olup diyabetik retinopatiden (DRP) sonra en sık görülen retinanın vasküler hastalığıdır. RVT, tıkanıklığın yerine göre santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal venin dallarından birinin tıkanması ile oluşan retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) olmak üzere 2'ye ayrılır (1). RVT, 50-60 yaş arasında pik yapmakta, erkeklerde ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir. RVDT, SRVT ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmektedir (2). RVT'ye bağlı gelişen görme kaybının en sık nedeni makula ödemi (MÖ). MÖ, vasküler geçirgenliğin artmasına neden olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a) gibi sitokinlerin yüksek düzeyde salınımıyla gelişmektedir (3,4). VEGF'in retina hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artması ve göz içi neovaskülarizasyonun gelişmesinde rol oynayan en önemli anjiyojenik faktör olduğu gösterilmiştir (5). VEGF'e maruz kalan damarlarda permeabilite artışına neden alan fenestrasyon, veziküler organel ve transselüler gap oluşmaktadır. VEGF, matriks metalloproteinazlar ile ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörlerinin üretimini uyarak hücre dışı matriksi yıkar. Böylece invazyon ve metastazı da kolaylaştırır (6). RVT'de gelişen foveal hipoksi ve ödem, görme keskinliğinde (GK) azalmaya neden olur. Bu durumun uzun sürmesi durumunda makulada geri dönüşümsüz değişiklikler ve kalıcı görme kaybı oluşmaktadır (7). RVT tedavisinde laser fotokoagülasyon (LFK), medikal ve cerrahi seçenekler yer almaktadır (8).

RVT tedavisinde öncelik görme kaybının en sık nedeni olan MÖ'nün kontrolüdür (9). RVT'de VEGF'in, vitreusta artmış miktarlarda bulunduğu saptanmış olup MÖ'de rol oynayan VEGF'i inhibe eden ve intravitreal uygulanabilen anti-VEGF ilaçlar geliştirilmiştir (10,11).

Farklı tedavi seçeneklerine rağmen RVT olgularının yaklaşık üçte biri tedaviye cevap vermemektedir. Bu olgular genellikle iskemik tipte olup yüksek VEGF düzeyi ile ilişkilidir. RVT ile ilgili yapılan çalışmalarda; tedaviye erken başlanması, genç yaş, non iskemik tip, başvuru anında GK'nin iyi olması, santral makula kalınlığının (SMK) az olması, dış limitan membran (DLM), retina pigment epiteli (RPE) ve elipsoid zon (EZ) bütünlüğünün korunması, yumuşak eksüda olmaması gibi durumlar iyi prognoz olarak bildirilmiştir (12).

Çalışmamızın amacı; RVT'ye bağlı olarak gelişen MÖ'nün tedavisinde kullanılan intravitreal aflibersept (Eylea™, Regeneron, NY) ve ranibizumabın (Lucentis™, Genentech, South San Francisco) GK ve Spectral Domain (SD) Optik koherans tomografi (OKT) bulguları üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

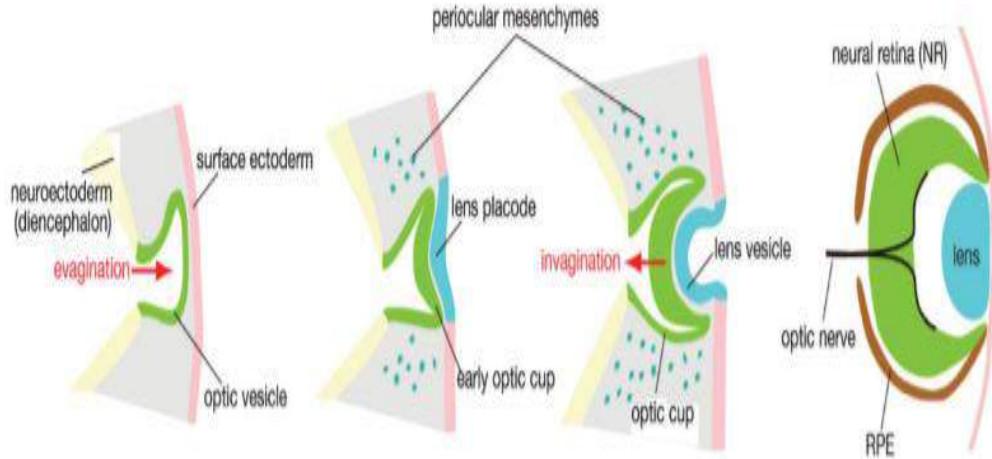


2. GENEL BİLGİLER

2.1.Retina

2.1.1. Retina embriyolojisi

Retina, optik vezikülün distal kısmından nöroektodermin invajinasyonu ile gelişir. Gestasyonun 22. günü ön beyin nöroektoderminden anteriora doğru optik pedinküller meydana gelir. Yirmi yedinci günde ise optik vezikül içi boş küre şeklinde nöral tüpten anterolateral çıkıntı oluşturur. Optik vezikül, kendi üzerine katlanarak optik çukuru oluşturur. Oluşan sekonder optik vezikülün iç tabakası retinanın nörosensöryel tabakasını, dış tabakası ise RPE'yi oluşturur. Optik vezikül kendi üzerine katlandığından RPE ile retina hücrelerinin tepe noktaları arasında gevşek bir bağlantı oluşur. Retinada gestasyonel 4. aya kadar hiçbir kan damarı bulunmaz. Dördüncü aydan sonra hyaloid damarlardan gelişen vasküler yapılar periferde doğru ilerler. Nazal retina 8. ayda, temporal retina ise yaklaşık 10. ayda vaskülarize olur. Gestasyonun 8-12. haftalarında nöral retinanın tabakaları oluşur ve 5-6. gestasyonel ayda ise retina katları erişkin halini alır. Retinada yavaş gelişen ve doğumda tam gelişmemiş olan tek bölge makuladır. Fiksasyonunun başladığı postnatal 3-4. aylarda makulanın gelişimi tamamlanır (13,14,15). (Şekil 1)

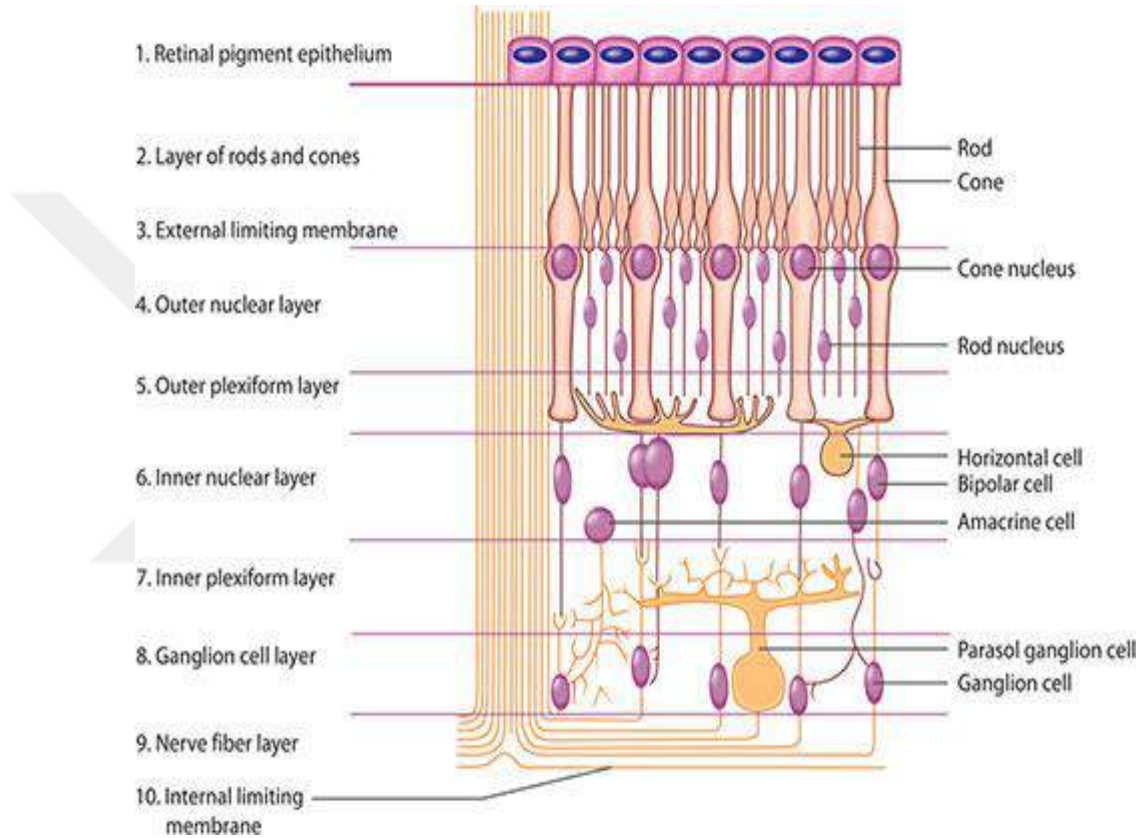


Şekil 1. Retina embriyolojisi (16)

2.1.2. Retina histolojisi ve anatomisi

Retina şeffaf bir doku olarak dışta pigment epiteli ve içte duyuşal retina olmak üzere iki ana kısımdan oluşur. Optik sinir (OS) ve ora serrata arasında uzanır. Anteriorda siliyer cismin epiteli olarak devam eder. Retina kalınlığına bakıldığında bölgesel olarak değişiklik gösterir. Retinal kalınlık foveanın merkezinde en az olup optik disk (OD) kenarında 0,56 mm, ora serratada 0,1 mm'dir (17).

Retina 10 ayrı tabakadan oluşmaktadır. (Şekil 2)



Şekil 2. Retina tabakalarının şematik görüntüsü (18)

1. Retina pigment epiteli: Bruch membranı ile nöral retina arasında uzanan melanin içeren epitelyal tabakadır. RPE'nin fonksiyonları; rodopsin sentezini ve A vitamini metabolizmasını düzenlemek, dış kan-retina bariyerini oluşturmak, ışık absorpsiyonunu sağlayıp koroide geçmesini engellemek, subretinal alandaki sıvı dengesini ve retina adhezyonunu sağlamaktır. RPE, fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesinde hayati rol oynar (19,20).

2. Fotoreseptör tabaka: Koni ve basil olarak özelleşmiş 2 fotoreseptör tipi bulunur. DLM ve RPE arasında bulunur. Fotoreseptörlerin iç ve dış olmak üzere 2 segmenti vardır (19). Foveada bulunmayan ve karanlıkta görmeden sorumlu olan

basillerin toplam sayıları 120 milyon civarında olup her bir basilin çapı 2–5 μm , uzunluğu ise 100–120 μm 'dir. Ora serrata yakınında nispeten az olmakla beraber periferde doğru sayıları artar (21).

Yaklaşık 6-7 milyon civarında olan koniler ise 5–8 μm (foveada 1,5 μm) çapı, 65– 75 μm uzunluğu olan silindir şeklinde özelleşmiş hücrelerdir. Parlak ışıktaki ve keskin görmeden sorumlu olup ışıktaki renk ayırımı yaparlar. Koniler; 558 nm (kırmızı), 531 nm (yeşil) ve 419 nm (mavi) olmak üzere 3 ışık spektrumu içindeki fotonları absorbe ederler (21).

3. Dış limitan membran (DLM): Gerçek bir membran değildir. Fotoresptörlerin iç segmentlerinden ve müller hücrelerinin dış uzantılarından oluşur. Periferde ora serrata pigment epiteli ile devamlılık gösterir (22).

4. Dış nükleer tabaka: Koni ve basillerin sitoplazmalarının ve çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir (22).

5. Dış pleksiform tabaka: Retinanın ilk sinaptik tabakası olup normal retinada kalınlığı 2 μm 'dir. Fotoresptörler ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapslar buradadır. Makula bölgesinde fotoresptörler daha uzun ve oblik seyretdikleri için bu bölgede daha kalın (50 μm) ve fibröz olan dış pleksiform tabaka henle tabakası adını alır. Bu tabaka retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen bölge arasındadır (21,17).

6. İç nükleer tabaka: Müller, horizontal, amakrin ve ikinci nöron olan bipolar hücrelerin nükleuslarını içerir. Radyal yerleşimli olan bipolar hücrelerin aksonları iç pleksiform tabakadaki gangliyon ve amakrin hücrelerle sinaps yaparlar. Aynı hücrenin dendritleri ise dış pleksiform tabakada koni ve basiller ile sinaps yapar (21).

7. İç pleksiform tabaka: Bipolarlar ile 3. nöron olan gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu yerdir. Foveolada bulunmaz (17).

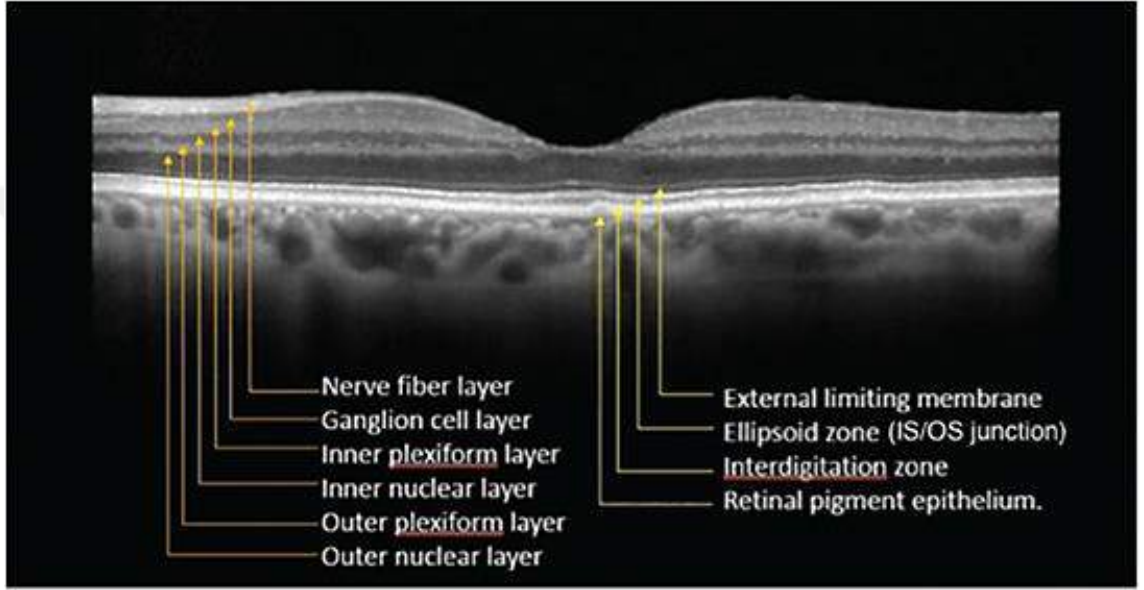
8. Ganglion hücre tabaka: Ganglion hücre nükleuslarının bulunduğu tabakadır. Periferden makulaya doğru gangliyon hücre sayısı artar. Ancak iç pleksiform tabaka gibi bu tabaka da foveolada bulunmaz. Gangliyon hücreleri multipolar olup dendritleri bipolar ve amakrin hücreler ile sinaps yaparken aksonları sinir lifi tabakası olarak devam eder (21).

9. Sinir lifleri tabakası: Sinir lifi tabakasını oluşturan 1,2 milyon civarındaki gangliyon hücresi aksonları, korpus genikulatum lateralede sonlanır. Retinanın arter

ve venleri, astrositler, mikrogliyal hücreler ile oligodendrositler de bu tabakada yer alır (23).

10. İç limitans membran (İLM): Retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç kısmı vitreus fibrilleri ve mukopolisakkaritlerden oluşur ve yüzeyi düzgündür. Dış yüzü ise çoğunlukla müller hücrelerinin bazal zarından oluşur ve yüzeyi düzensizdir (24).

OKT’de bu tabakaların görünümü şekil 3’de gösterilmektedir.



Şekil 3. Retina tabakalarının OKT görüntüsü (25)

2.1.3. Retinanın vasküler anatomisi

1.Retinanın vasküler yapısı

Retinanın vasküler sistemi hiyaloid arterden gelişir. Bu gelişim papilladan başlar ve vitreus içinde lens arkasına doğru uzanır. Hiyaloid arterin çıkış yerinde küçük damar tomurcukları halinde papilladan periferde doğru retina içinde gelişerek retinanın damarlarını oluştururlar. İntrauterin 6. ve 7. ayda vasküler yapı iç nükleer tabakada ekvatora kadar uzanır. Postnatal 3. ayda ise retina damar yapısı erişkin düzeyine erişir. Retina dolaşımının esas kaynağı santral retinal arterdir (SRA). OD’nin yanındaki küçük bir alan ve makulanın bir kısmı silyoretinal arter tarafından beslenir. Bu arter normal gözlerin %25’inde bulunur (26). Retina arterleri birer end arterdir ve arteriovenöz anastamoz içermezler (27). SRA dalları ile posterior silyer

arter dalları arasında çok sayıda küçük anastomozlar vardır (21). Retinal perfüzyon başlıca 2 ana sistemden sağlanır. Retinanın 1/3 dış kısmı (dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epiteli) koroid dolaşımından beslenir ve 2/3 iç kısmı ise SRA'dan beslenir. Bu iki dolaşım sisteminin anatomik ve fizyolojik yapıları birbirinden ayrıdır. Koroid dolaşımı değişken ve yüksek akımlı olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferini kolaylaştırır. Ayrıca ısı dengesini kontrol eder. Retinal dolaşım daha sabit ve düşük akımlı bir sistem olup daha fazla oksijen sağlar. Karbondioksit gibi metabolik ürün birikimi, pH değişiklikleri ve oksijen ihtiyacı, retina dolaşımını etkileyen lokal faktörlerdir (28).

2. Retinanın kan akımı

İnternal karotis arterin dalı olan oftalmik arter, göz ve orbita yapılarını besler. Oftalmik arter optik kanaldan orbitaya girer. SRA oftalmik arterin 1. dalıdır. Bulbusun 12-20 mm arkasından OS'e girer ve lamina kribrozadan geçip bulbusa girerken iç elastik laminasını kaybeder, medial musküler katının bütünlüğü bozulur. Yani SRA'nın alt ve üst dalları arteriyol özelliğini taşımaktadır. Bu iki büyük dal nazal ve temporal dallara ayrılır ve ora serrataya doğru yönelir. Temporal dallar fovea santralis etrafında ark oluşturduktan sonra ora serrataya yönelir. Damar çeperleri saydamdır. Oftalmoskopiyle esas görülen yapı kan sütunudur. Kapiller ağ yapısı makula bölgesinde yoğunlaşmış olup fovea santralinde bulunmaz ve foveal avasküler zon (FAZ) olarak adlandırılır. Retinanın venleri genel olarak arterlerin dağılımını izler ve az miktarda bağ dokusu ile desteklenen endotelden oluşur. Ven arter çapraz bölgesi aynı kılıf içinde olup arterler vitreus tarafındadır. Santral retinal ven (SRV) retinanın 2/3 iç tabakasının kanını toplayıp lamina kribrozadan gözü terk eder ve oftalmik venlere dökülür. Oftalmik venler de kavernoöz sinüse açılarak retinanın venöz kanı taşınmış olur. Retina damar tıkanıklıkları ciddi seyreder. Çünkü retina arterielleri ve venleri arasında anastomoz yoktur (29).

3. Retinal arterler

Oftalmik arter internal karotis arterin dalıdır. Bu arter optik kanalda OS'in inferior ve lateral yanından geçerek OS'yi süperiordan çaprazlar ve OS'in medial tarafına yönelir ve burada dallara ayrılır. Oftalmik arterin ana dalları; SRA, posterior silyer arterler ve göz kasına giden damarlardır (30).

SRA, OS başında SRV'nin nazalindedir ve OS'e SRV ile aynı seviyede veya daha önde penetre olur. Glob içine ise OS'in ortasından geçerek girer. Major dal arterleri disk sınırını çaprazlarken çapı ortalama 100 µm'dir. Ateroskleroz, retinal arterin sinir içi ya da göz içi bölümünde oluşabilir. Ancak hiyalinizasyon sadece arterin göz içi bölümünde oluşur. Lamina kribrosa bölgesi trombosit agregasyonu açısından önemli bir bölgedir. SRA, lamina kribrosadan sonra sinir ağı ile anatomik uyum içinde retinal dallara ayrılır. Önce superior ve inferior papiller dallara ayrılır sonra temporal ve nazal dallara ayrılır. Retinal arterlerde dallanma retina boyunca sürer ve nadiren horizontal hattı geçer. Kollaterallerin orta hattı geçmesi, venöz okluziv hastalıkların bir bulgusudur. Retinal arterler, retinanın sinir lifi ve ganglion hücre tabakası içinde seyrederek ve genellikle ilk dallanmadan sonra elastik fibril ve iç limitan membranı kaybederek arteriyol özelliği kazanırlar. Arterioller iç tabakadadır, sadece kapillerler derinleşerek iç nükleer tabakaya ilerler. Retinanın venöz drenajı ise sıklıkla arteriyel dağılımı takip eder. Genellikle arter, veni önde çaprazlar ve çaprazlaşma bölgeleri retina ven tıkanıklığının en sık olduğu alanlar olması açısından önemlidir (31).

4. Retinal venler

Retinal kapiller yatağı dolduran kan, post-kapiller retinal venüller tarafından drene edilmektedir. Retinal venüller, retinal ven dallarına ve oradan da SRV'ye boşalırlar. SRV'nin çapı yaklaşık olarak 300 mikrondur. Merkezi retinada retinal ven ve arteriyol dalları birbirlerine yakın seyrederek. Fakat perifer retinada bu yakın komşuluk izlenmemektedir. Çaprazlama yerlerinde, arteriyol ve venler yakın temas durumundadırlar. Bazal membran belli noktalarda ortak olur. Damarları çevreleyen ortak fibröz bir kılıf bulunmaktadır (32).

Arter-ven çaprazlama noktalarında venöz lümeninde yaşlılık ve hipertansiyon (HT) gibi nedenlerle ateroskleroza bağlı distorsiyon oluşabilir. Buna bağlı hemodinami bozulabilir. Bu bozulmalar ven trombozu ve tıkanıklığıyla sonuçlanabilir. Arter-ven çaprazlama noktalarının RVDT patogenezinde önemli olduğu düşünülür (33).

SRV'yi oluşturan alt ve üst dalların birleşmesi sıklıkla OD'nin retinal yüzeyinde gerçekleşir. Bazen üst ve alt dal, OD'ye ayrı ayrı girip OS'de birleşerek

SRV'yi oluşturur. Bu olgularda üst veya alt dallarda tıkanıklık gelişirse hemisantral retinal ven tıkanıklığı (HRVT) olarak adlandırılır (32).

OS içinde SRV, SRA'nın temporalindedir ve bu damarlar ortak bir fibröz kılıf içinde bulunurlar. SRV, globun yaklaşık 10 mm posteriorunda, OS'nin alt yarısından ayrılır. SRV süperior oftalmik vene veya direkt olarak kavernoöz sinüse drene olur.

5. Retinal kapillerler

Kapillerler besleyici arteriyol ile venüllerin arasında bulunurlar. Terminal arteriyollerin her biri yaklaşık 10-20 adet kapiller pleksus ile sonlanır. Bu kapillerlerin çapı yaklaşık 15-20 µm'dir ve genelde fundus muayenesinde görülmezler (32).

Retinanın kapillerleri derin ve yüzeysel olmak üzere iki ağ şeklinde olup yüzeysel kapillerler, sinir lifi tabakasında; derin kapillerler ise iç nükleer ve dış pleksiform tabakanın birleşme yerindedirler. Dış pleksiform tabaka retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen bölge arasında kalır (29).

Peripapiller kapillerler daha yüzeyseldir ve bu kapillerler radyal olarak organize olup aralarında anastomoz nadirdir. Retinal kapiller duvarın iç kısmı endotel hücreleri ile kaplıdır. Bu hücreler sıkı bağlarla (zonula okludens) birbirine bağlanırlar. Bu bağlantı iç kan-retina bariyerini oluşturur. RPE ise dış kan-retina bariyerini oluşturur. Retinal kan akımının otoregülasyonunda endotel hücreleri vazoaaktif moleküller salgılayarak aktif görev alırlar. Endotel hücrelerinin ve perisitlerin bazal membranları ortaktır. Perisitler bazal membran içinde dağınık olarak yerleşmişlerdir. Normalde perisit/endotel hücresi sayısı oranı 1/1 civarındadır (34,35,29).

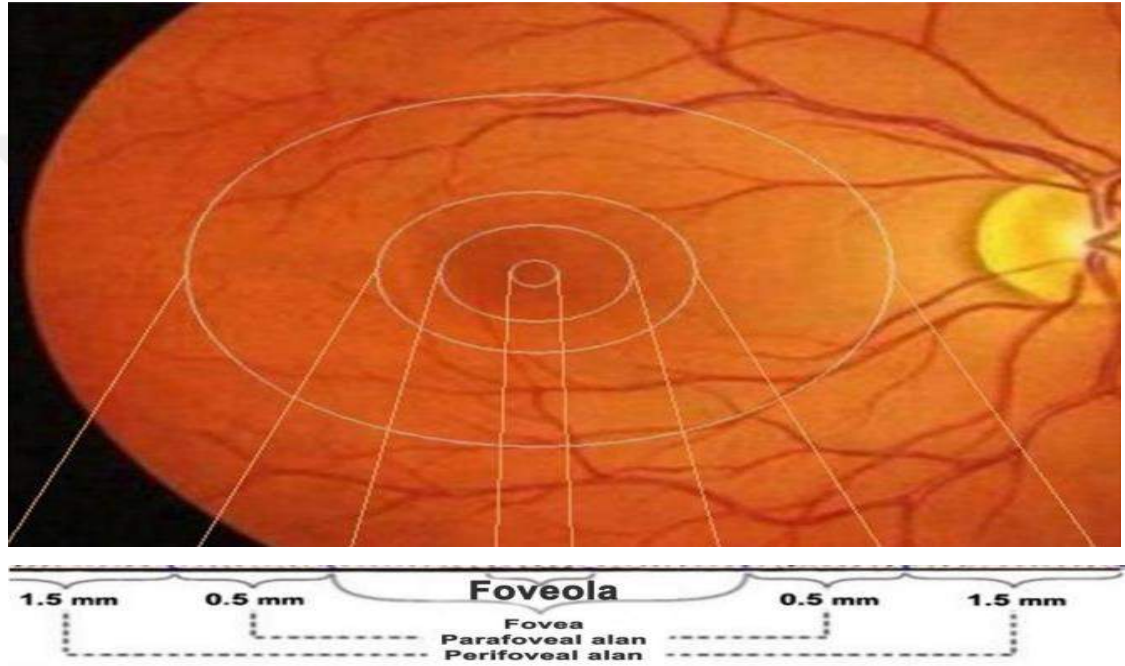
6. Retinal avasküler alanlar

Fizyolojik olarak retinanın belirli bölgelerinde damarsız alanlar bulunur. Bu alanlar; FAZ, retinal arteriyollerin etrafı, ora serratanın etrafındaki yaklaşık 1.5 mm'lik retinal alandır.

Ekstrem perifer retina ve FAZ'ın beslenmesi koroidal dolaşım ile sağlanır, retinal arteriyollerin etrafının beslenmesi ise arteriyollerden sızan oksijen ile sağlanır.

2.1.4. Makula

Temporal vasküler arkuatlar arasında bulunan ve yaklaşık çapı 5,5 mm olan merkezi bölgedir. Retinanın en fazla ksantofil ve lutein içeren bölgesidir ve birden fazla gangliyon hücre tabakası içerir. Henle tabakasındaki karotenoid pigmentler nedeniyle fundus muayenesinde sarı renkli görülür (36). Makula topografik olarak; umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea olarak 5 bölümden oluşur (Şekil 4). Makula santralindeki halka şeklinde ışık refleksi fovea; ortasındaki küçük ışık refleksi de foveoladır.



Şekil 4. Makula anatomisi

1.Fovea

Retina merkezindeki çöküntüyü temsil eder. Fovea kenarında İLM'nin oluşturduğu halka şeklinde refle gözlenir. Makulanın merkezindeki bu alanın 1,5 mm (OD çapı kadar) çapı ve 22°'lik eğimli kenarı vardır. Ortalama retina kalınlığı 250 μm 'dir. Foveanın kalınlığı ise 550 μm 'dir. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakalar yoktur.

2. Foveola

Sadece konilerin yer aldığı foveanın avasküler çukurluğudur. Çapı 350 μm , kalınlığı ise 150 μm olup bu bölgede uzamış ve farklılaşmış koniler, müller hücreleri ve glial hücreler bulunur. Bazal laminanın kalınlığı azalmıştır.

3. Umbo

Makula ya da foveanın merkezini tanımlamak için kullanılır ve 150-200 µm genişliktedir. GK'nin en iyi olduğu yer olup koni konsantrasyonu en yüksek buradadır.

4. Parafovea

Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki alandır. Ganglion hücre tabakası 4-6; bipolar hücre tabakası ise 7-11 sıradır.

5. Perifovea

Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğindeki alandır. Makulanın en periferdeki zonudur (37,38).

2.2.Makula Ödemi

2.2.2. Makula ödeminin fizyopatolojisi

Hastaların GK'sini dolayısıyla yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyen MÖ, retina patolojileri içinde önem arz eder. Retinal hacim artışıyla sonuçlanan sıvı artışı iki şekilde görülür. Bunlar; intrasellüler sıvı artışı (sitotoksik ödem) ve ekstrasellüler sıvı artışıdır (vazojenik ödem). Başlangıçta her iki tip de görülebilir ancak genellikle karşılaşılan kan-retina bariyerinde yıkılma sonucu ortaya çıkan ekstrasellüler sıvı artışıdır. Kapiller geçirgenlik, ozmotik kuvvetler, hidrostatik faktörler ve doku kompliyansı gibi dengeler sayesinde ekstrasellüler alana sıvı ve protein geçişi engellenir. Normalde elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak RPE'den kana geçmesi ile ekstrasellüler hacim minimize edilir. Ancak iç veya dış kan-retina bariyerinin bozulmasıyla proteinler başta olmak üzere plazma bileşiminin geçişi artar ve ekstrasellüler hacim genişler. MÖ'de dış pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakalarda ekstrasellüler sıvı birikimi ve müller hücrelerinde sitotoksik ödem izlenebilir. Makulanın özelleşmiş yapısı ödemi kolaylaştırır. Bu özellikler; yüksek metabolik aktivite, yoğun hücre konsantrasyonu, dış pleksiform tabakanın gevşek yapısı, henle tabakasının makula merkezinde laterale yer değiştirmesi ve zayıf foveal damar yapısının sıvı emilimini zorlaştırmasıdır (39).

MÖ genellikle damar geçirgenliğiyle birlikte olup retinaya sıvı, protein ve diğer makromoleküllerin geçişine sebep olur. Retinada artmış VEGF, mRNA'nın kan-retina bariyerini etkileyerek vasküler geçirgenliği arttırdığı ve MÖ'ye neden

olduğu bildirilmiştir. Ayrıca prostaglandinler, protein kinaz C, nitrik oksit, lökotrienler, TNF, insülin benzeri büyüme faktörü-1, IL-6 ve interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinler de altta yatan sebeple ilişkili olarak damar geçirgenliğini arttırabilirler (40). Yapılan çalışmalarda RVDT’de özellikle IL-6 düzeyinin MÖ’nün şiddetiyle korele olduğu da gösterilmiştir (41).

Kistoid makula ödemi (KMÖ), makulada çok odaklı kist benzeri sıvı birikimi olarak tanımlanabilir. Kistler klasik olarak dış pleksiform tabakada izlenir. Retinanın diğer katlarında da altta yatan etyolojiye bağlı olarak sıvı dolu boşluklar izlenebilir. Bu kistler kronik dönemde daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat makula deliğiyle sonuçlanabilir (42). SRVT’de genellikle dış retina tabakalarında biriken fazla sıvı birikimi eksüdatif makula dekolmanına sebep olabilir (40).

MÖ ve RVT ilişkisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ateroskleroz, vasküler duvardaki inflamasyonun oluşumunda rol oynayan ve MÖ gelişmesine neden olan kronik inflamatuvar bir bozukluktur. Ateroskleroz sonucu çaprazlaşma yerindeki arterde rijiditenin artması ve alttaki vene baskı yapması sonucu kan akımının türbülansının bozulduğu, endotel hasarı ve trombüs olduğu düşünülür. Trombüs oluşumu ile gelişen retinal iskeminin tetiklediği VEGF salınımı da MÖ gelişmesinde rol almaktadır (43,44,45).

Vinore ve ark. MÖ’de VEGF başta olmak üzere anjiotensin 2, prostaglandinler, matriks metalloproteinazlar, interlökinler, selektinler ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), intersellüler hücre adezyon molekülü (ICAM-1) gibi mediatörleri tanımlamışlardır. Ancak bu mediatörlerin rolü günümüzde tam olarak anlaşılamamıştır (46)

Vitreol sitokin miktarları rutin muayenelerde ölçülemez. Eğer sitokin miktarları ölçülebilseydi, diyabetik MÖ ile RVT’ye bağlı MÖ’deki VEGF konsantrasyonlarının her 2 grupta da benzer olacağı tahmin edilmektedir (47).

Retina müller glia (RMG) hücreleri su-iyon dengesinde ve kan-retina bariyerinin korunmasında önemli role sahiptir. Fazla sıvının absorpsiyonu RPE ve RMG hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Retinada absorpsiyonu sağlayan başlıca kanalllar, aquaporin-1 ve RMG hücreleri tarafından sentezlenen aquaporin-4 kanallarıdır (48,49). Deneysel olarak RVDT yapılan hayvan modellerinde müller

hücrelerinin disfonksiyonu sonucu potasyum ve aquaporin-4 kanal inaktivasyonu gösterilmiş ve bu durumun M  gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (50).

2.2.3. Makula  deminin Etyopatogenezi

Metabolik, iskemik, hidrostatik, mekanik, enflamatuar, hereditör ve toksik faktörler M  gelişmesine neden olan ana başlıklardır. RVT’de retinal hipoksi ve iskeminin tetiklediği inflamatuvar mediatörler ve VEGF salınımı sonucu, damar geçirgenliği ve kan akımı artarak M  gelişir.

Metabolik olarak DRP’de i  kan-retina bariyerinin bozulmasıyla anormal retina kapillerlerinden ve fokal mikroanevrizmalardan sıvı sızarak makulada fokal veya diffüz kalınlaşmaya neden olur. Radyasyon retinopatisinde diyabetik M  benzeri ödem ya da KM  görülebilir.

G z içi hidrostatik basıncın düşmesiyle oluşan hipotonide ve malign hipertansiyonda olduğu gibi intravasküler basıncın artmasıyla dış ve i  kan-retina bariyerlerinin bozulmasıyla M  görülür.

Vitreomaküler traksiyon (VMT) ve epiretinal membran (ERM) mekanik olarak retina kapillerinde çekinti yaparak M ’ye neden olur.

Afak olgularda epinefrin ve diğer bazı ilaçlar, prostaglandin sentez ve salınımını arttırdığı tahmin edilerek, i  kan-retina bariyerini bozmakta ve M ’ye yol açmaktadır. Ayrıca antiglokomatöz olarak kullanılan prostaglandin analogları topikal olarak uygulandıklarında inflamatuvar yolaklar üzerinden kan-retina bariyerini bozarak M ’ye neden olmaktadır.

Bazı hereditör retina hastalıklarında retinitis pigmenoza gibi perifoveal retina kapillerlerinden ve RPE’den tam bilinmeyen nedenle bir sızıntı sonrası M  olabilmektedir.

Coats hastalığında ektatik arteriol ve venöz dilatasyonlar, retina telenjiektazisinde kapiller yetmezlik ve retina arter makroanevrizmasında retina arteriollerindeki edinsel ektazi sebebiyle oluşan damar geçirgenliğindeki artış ile M  gelişir (39).

2.3.Retinal Ven Tıkanıklığı

2.3.1. Retinal Ven Tıkanıklığı Epidemiyolojisi

Gelişmekte olan ülkelerde görme kaybının en sık sebepleri arasında retinal damar hastalıkları bulunur ve bu retinal hastalıklar arasında RVT 2. en sık görülen retinal damar hastalığıdır (51) .

Rogers ve ark.'nın yapmış oldukları geniş tabanlı prevalans çalışmasının verilerine göre her 1000 kişinin 0,8'inde SRVT; 4,42'sinde ise RVDT geliştiği saptanmıştır (52).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise 5 yıllık RVDT insidansı %0,6 iken SRVT insidansı %0,2 olarak bulunmuştur (53). Bu çalışmanın bir benzeri Japonya'da benzer bir çalışma yapılmış ve 9 yıllık RVDT insidansı %1,9; SRVT insidansı %0,7 olarak bulunmuş olup bu oranların diğer ülkelere göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (54). Genel olarak RVDT, SRVT'ye göre 4 kat daha sık görülür denilebilir (52).

Yapılan çalışmalarda RVT olgularında prevalansın yaşla arttığı ve cinsiyet farkı olmadığı bilinmektedir. Kırk yaş üzeri popülasyonda RVT prevalansı %0,3 ile %2,1 arasında bildirilmiştir (55). RVT genellikle tek taraflıdır. Bir yıl içerisinde diğer gözün de etkilenme olasılığı RVDT için %10, SRVT için ise %5 oranında bulunmuştur. Başvuru anında RVDT %5-6 oranında; SRVT ise %10 oranında bilateral olabilir (56).

2.3.2. Retinal Ven Tıkanıklığı Patogenezi

RVT'nin patogenezi farklı nedenlere bağlı gelişebilmesine rağmen RVT'nin 3 ana mekanizması vardır:

1. Arter-ven kesişme noktasında venin basıya maruz kalması

Arteriovenöz kesişme noktası ve RVDT ilişkisi ilk defa Koyanagi tarafından tanımlanmıştır (57). Arteriovenöz kesişme noktasında retinal arter ve ven ortak bir adventisyal kılıfa sahiptirler. Bu kesişme noktasındaki venöz lümenin daralması RVDT patogenezinde önemli bir faktördür. Retinal ven, retinal arter ile nispeten sert retina arasında kaldığında ve retinal arterin sert sklerotik yapısı eklendiğinde RVT ihtimali artmaktadır. Ancak bu durumun mutlak olmadığı SRVT veya RVDT patogenezinin çok faktörlü olduğu bilinmelidir (58).

2. Damar duvarında dejeneratif değişiklikler

Daralan vende türbülans kan akımına bağlı endotel ve intima tabakasında histolojik olarak belirlenmiş değişiklikler olduğu tahmin edilmektedir (59). RVDT

patogenezi ele alan Seitz ve ark. arterin basısına uğrayan venin endotel ve intima tabakasında gelişen değişiklikleri bildirmişlerdir (60). Bu değişikliklere sekonder olarak trombüs oluşumu izlenmektedir (61). RVT’de sistemik HT, ateroskleroz, diyabetes mellitus (DM) ve sigara kullanımı gibi damar duvarında dejenerasyona neden olan durumların normal popülasyondan daha fazla izlendiği de bilinmelidir (62).

3. Anormal hematolojik faktörler

Viskozite, hematokrite ve plazma fibrinojenine bağımlı olup düşük kan akımı ve eritrosit agregasyonu ile artmaktadır. Hiperviskozite durumu ile RVT’nin ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (63). RVT ile ilişkilendirilen bir başka durum da çeşitli faktöre bağlı olan tromboz-fibrinoliz dengesinin bozulmasıdır. Koagülasyon faktörleri ile RVT ilişkisi halen tam olarak anlaşılamamıştır (64). Bu faktörlerden yalnızca serum homosistein yüksekliği RVT için bağımsız risk faktörüdür (65).

2.3.3. Retina Ven Tıkanıklığı Risk Faktörleri

RVT’ye neden olabilecek çok fazla faktör bulunmakla beraber ana hatlarıyla iki başlık altında toplayabiliriz (66,67) (Tablo 1):

Sistemik	Göz ile ilgili
Hipertansiyon	Primer açık açılı glokom (PAAG)
Diyabetes Mellitus	Hipermetropi
Ateroskleroz	Kısa aksiyal uzunluk
Hiperlipidemi	Travma
Hematolojik nedenler	Optik disk lezyonları
İlaçlar	
Hamilelik	
İnflamatuvar hadiseler	

Tablo1. RVT risk faktörleri

HT, kardiyovasküler hastalık, 20 yaşında yüksek vücut-kitle indeksi, hiperlipidemi ve glokom geçmişi RVDİT için risk faktörü olarak kabul edilebilir ancak DM varlığı majör bağımsız bir risk faktörü olarak sayılmamıştır (66).

Hipertansiyon: Artan kan basıncıyla retinaya gelen kan akımı artar. Otoregölasyon ile arter lümeninde daralma oluşur. Vazokonstriksiyon atakları sonrasında ise fibrinoid nekroz ve skleroz gelişir. Sonuç olarak kalınlaşan ve sertleşen arter, ven üzerine mekanik etki ile ven tıkanıklığı meydana gelir (68). HT'nin SRVT'ye göre daha fazla oranda RVDT'ye yol açtığı yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (69).

Ateroskleroz: Damarlarda daralmaya neden olur. Bunun sonucunda özellikle yaşlılarda kan akımı düzensizliği ve trombüs görülür. Hiperlipidemi aterosklerozda önemli risk faktörüdür (68).

Hematolojik faktörler: Orak hücreli anemi, herediter sferositoz, polisitemi, hipergamaglobülinemi, multipl myelom, lösemi, hiperfibrinojenemi gibi hiperviskozite olgularının yanında ayrıca pıhtılaşma sistemi bozukluklarından protein C ve S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği ve protein C direnci de RVT gelişiminde rolü vardır (68). Gençlerde ve bilateral RVT'si olup kardiyovasküler riski bulunmayan hastalarda trombofilinin çalışılması önerilebilir (70).

Gebelik: Yüksek östrojen düzeyi ile venlerde dilatasyon gelişir. Bunun sonucunda kan akımı düzensizliği ile pıhtı oluşumu ihtimali artmaktadır (68).

Diyabetes mellitus: Eritrosit kümeleşmesini ve serum proteinlerinin sentezini arttırarak viskozitede yükselmeye sebep olur ayrıca endotel ve bazal membran hasarı da eklenince RVT riski artmış olur (71).

Oral kontraseptif: Östrojen içeren ilaçlar venlerde genişleme yaparak kan akışında düzensizliğe sebep olur ayrıca uzun süreli kullanımda oral kontraseptifler, pıhtılaşma bozukluklarına ve damar iç duvarında proliferasyona da neden olur. Anabolik steroid kullanımında ise retinal arter hipertansiyonu ve hiperviskozite sonucu RVT riski artabilir (72).

İnflamatuvar nedenler: Behçet hastalığı, ailevi akdeniz ateşi, tüberküloz, sarkoidoz, sifiliz, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, churg-strauss sendromu, immun yetmezlik sendromları örnek olarak verilebilir (73). Türklerde behçet hastalarında %6 oranında RVT izlenmiştir (72,74).

Glokom: Yüksek göz içi basıncının (GİB) venöz stazı arttırarak RVT patogenezinde rol alacağı belirtilmiştir (73). Glokomda SRVT veya RVDT gelişme ihtimali benzer görülmüştür (74).

Hipermetropi – aksiyal uzunluk: Kısa aksiyal uzunlukta sklera kanalı daha dardır. Bu darlık lamina kribrosanın da dar olmasına, dolayısıyla içinden geçen nöral liflerin ve vasküler yapıların nispeten dar bir alandan geçmesine neden olur. Ayrıca komşu arterde sklerotik değişimler de var ise ven akımının normal seyrini etkileyebileceği söylenmiştir (75,76).

Optik disk patolojileri: OD ödemi, OD drusen ve OD melanositoması retinal vene bası yaparak staza neden olabilir (68).

Travma: Göz travmalarından sonra kan akışı kesilmesi sonucu RVT olabileceği ileri sürülmüştür (68).

2.3.4. Retina Ven Tıkanıklığı Sınıflandırması

Retina ven tıkanıklıkları 3 ana başlıkta toplanır.

SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI	RETİNAL VEN DAL TIKANIKLIĞI		HEMİSFERİK TIKANIKLIĞI
<i>Perfüzyon durumu</i>	<i>Tıkanıklık yeri</i>	<i>Perfüzyon durumu</i>	<i>Perfüzyon durumu</i>
İskemik tip	Periferik (majör)	İskemik tip	İskemik tip
İskemik olmayan tip	Maküla ven dal tıkanıklığı (maküler)	İskemik olmayan tip	İskemik olmayan tip

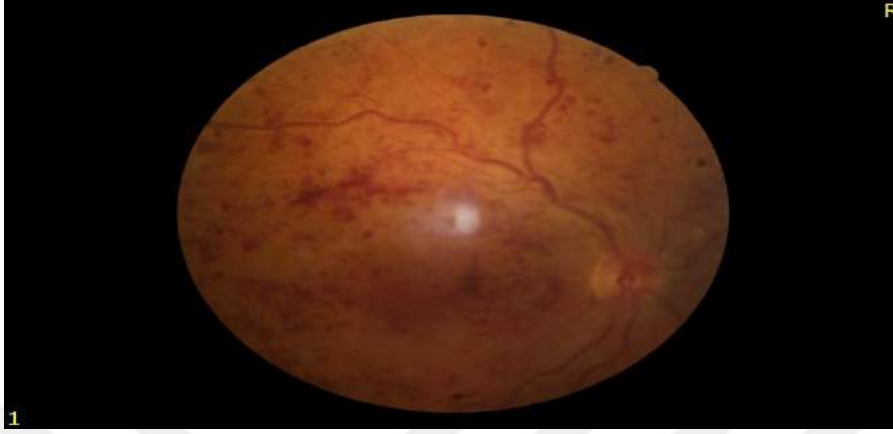
Tablo 2. RVT sınıflaması

RVT, anatomik açıdan etkilenen bölgeye göre SRVT, RVDT ve HRVT olarak 3 gruba ayrılır (Tablo 2).

SRV'nin lamina kribroza düzeyindeki tıkanıklığına SRVT, lamina kribrozaya yetişmeden retinada arter ve venlerin çaprazlaşma bölgelerindeki ven tıkanıklığına ise RVDT denilmektedir. SRV'nin iki ana dalından birisi intrauterin dönemde doğuma yakın gerileyerek atrofiye uğrar. Ancak toplumun %20,5'inde SRV'nin iki dalı atrofiye uğramadan varlığını sürdürür (77). Bu iki ana daldan birinde oluşan tıkanıklık ise HRVT olarak adlandırılır.

SRVT, RVDT ve HRVT ayrıca retinal perfüzyon durumuna göre iskemik ve non-iskemik olarak ikiye ayrılırlar. Bu ayrımı yapabilmek için fundus florese

anjiyografideki (FFA) perfüzyon durumuna, görme seviyesine (6/60 altında olması iskemi lehine), rölatif aferent pupil defekt pozitifliğine, elektroretinografide b dalgası amplitüd azlığına, ileti zamanının uzamasına ve azalmış b/a oranına bakılır (78).



A.



B.



C.

Şekil 5. RVT A) SRVT B) RVDT C) HRVT

2.3.5. Retinal Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular

RVDT için klinik durum, tıkanıklığın lokalizasyonuna ve derecesine göre değişir. Periferik (majör) RVDT’de kadrana bağlı olarak asemptomatik de olabilir ani başlangıçlı görme kaybı ve görme alanı defekti de olabilir. Klinik olarak maküler RVDT’de ise santral görme bozulur, perifer görme alanı korunur. Saniyeler veya dakikalar süren geçici görme kaybı şikayetleri nadiren de olsa görülebilir. Kısmi tıkanıklığı olan ven, haftalar sonra tam tıkanıklığa dönüşerek görme kaybı şikayeti oluşturabilir. GK’de ortalama düşüş, iskemik olmayan RVDT için 20/60; iskemik olan RVDT için ise 20/50 civarındadır (75).

SRVT’de en sık görülen semptom ani görme kaybıdır. Nadiren birkaç saniye sürüp düzelen geçici görme kayıpları oluşabilir. Bu durum günler aylar içinde tekrarlayabilir ardından görme kaybı kalıcı olabilir veya normale de dönebilir. İlk başvuru şekli nadiren neovasküler glokoma bağlı ağrı ve görmede azalma olabilir. Başlangıç GK klinik durumu anlamada önemli yere sahiptir. MÖ, hemoraji ve iskemi bu durumu etkiler. Sonraki uzun dönemlerde ise oluşan kronik KMÖ, kistoid dejenerasyon ya da RPE ve fotoreseptör hasarı, görmede azalmaya neden olabilir. Uzun dönemde bu tabloya ERM ve makula iskemisi eklenebilir. Retina iskemisinin derecesi ve başlangıç GK’nin durumu, sonuç GK açısından anlamlıdır (79).

Santral skotom, parasantral skotom, segmental periferik kontraksiyon paternleri gibi görme alanı defektleri izlenebilir. Uzun süreli tıkanıklıklarda absolu skotomlar; kısa süreli tıkanıklıklarda rölatif skotomlar görülebilir (80).

SRVT’de başlangıçta GİB, sağlam göze göre düşüktür. GİB farkı zamanla azalır ve haftalar aylar içinde diğer gözle eşit seviyeye gelir. Geç dönemde ise neovasküler glokom gelişir (81).

2.3.6. Retinal Ven Tıkanıklıklarında Tanı Yöntemleri

RVT tanısı oftalmoskopik muayene ile konulabilir. Tedavi planlamasında FFA ve OKT gibi yöntemlerle iskemi durumu ve MÖ varlığı değerlendirilir.

1. Oftalmoskopi

Genel olarak RVDT’de arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin üstünde venlerde dilatasyon ve kıvrımlanma, retinada venin dağılımıyla seyreden alev şeklinde nokta-benek hemorajiler, iske miyle değişen oranda yumuşak eksüdalar, retinal ödem ve sert eksüdalar görülür. Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde

kanama (bonnet bulgusu) görülebilir. Kısmi tıkanıklıklarda hemoraji daha az miktardadır. Ancak hemoraji ve ödemde artma ile tam tıkanıklık oluşabilir. Kliniğin şiddeti OD'ye yakınlıkla doğru orantılıdır. Kollateral oluşumu ve damarlarda kılıflanma RVDT'nin eski olduğunu gösterir. Makula etkilenmemişse RVDT asemptomatik olabilir ve fundus muayenesinde tesadüfi bulunabilir. MÖ makula bölgesinde kalınlaşma ya da KMÖ'deki kistler olarak oftalmoskopide görülebilir (82).

SRVT' nin oftalmoskopik muayenesinde ise 4 kadranda yüzeysel ve derin kanama alanlarıyla birlikte venlerde dilatasyon ve kıvrımlanma, OD ödemi, atılmış pamuk eksüdalar ve retinal ödem izlenir. Uzun dönemde retina kanamaları birkaç ayda azalabilir veya tamamen kaybolabilir bazen periferdeki kanamalar yıllar boyu izlenebilir. Venlerdeki kıvrımlanma ve dilatasyon azalabilir ayrıca kılıflanma izlenebilir. OD'de kollateral oluşumu ve makuler pigment düzensizliği görülebilir (83).

2. Optik Koherens Tomografi

OKT makula kalınlığının enine kesitlerle değerlendirilmesini sağlar. Sayısal ve objektif bir araçtır. OKT, GK ile yakın ilişkili olup invaziv olmayan ve non-kontakt bir teknikle niceliksel ölçümler yapar (84).

OKT, laser diod ışık kaynağıyla oluşturulan infrarede ~830 nm dalga boyunda ışık kullanır. Kırmızı-beyaz (parlak renkler) yüksek optik yansıtıcılığı; mavi-siyah (koyu renkler) nispeten düşük yansıtıcılığı veya yansıtıcılığı olmayan bölgeleri gösterir. Sarı yeşil renkler ise orta yansıtıcılığı gösterir. Normal OKT'de vitreus yansıtıcılığı olmaz. Retinanın ise farklı yansıtıcı yüzeyleri bulunur (85).

Sinir lifi tabakası nöral retinada en fazla yansıtıcılığı olan tabakadır. Foveal bölge, retinal incelme olarak izlenir. Retinanın arka sınırını oluşturan RPE ve koryokapillaris tabakası OKT'de yüksek yansıtıcılığa (kırmızı) sahiptir. Işık retinanın arka sınırını geçtikten sonra zayıflayarak derin koroid ve skleradan yansır. Retinanın ara tabakaları orta derecede geri saçıcılığı vardır. MÖ'de düşük yansıtıcılığa sahip intraretinal sıvı ve yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid boşluklar (hiperreflektif septalarla ayrılmışlardır) görülebilir (85,86). ERM ise yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Fovea santralinin OKT kesitlerinde normal ve ödemli retina sınırında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi RVDT için patognomonik bulgudur (86,87). OKT

başlangıç MÖ'nün belirlenmesinde, tedaviye başlamada ve tedavi takibinde oldukça faydalıdır.

RVDT olgularının OKT'sinde maküler kalınlıkta artma, fovea kontürünün bozulması, intraretinal sıvı oluşumu, KMÖ, seröz retina dekolmanı, ERM ve makula deliği görülebilir. Literatürde OKT'de subfoveal dekolman, foveada sert eksuda ve fotoreseptör tabakasının bozulması kötü görsel prognoz ile ilişkilendirilmiştir (87).

Kronik RVDT'de intraretinal hemorajiler absorbe olduktan sonra retina alanlarında segmental dağılımlı mikrovasküler anomaliler ve kollateraller gözlenir. Tıkanan ven sklerotik ve fibrotik hale gelebilir. Kollateral damarlar genelde horizontal rafeyi çaprazlar. Etkilenen bölgede retina arterinde daralmalar ve kılıflanmalar olabilir. Yaklaşık %20 oranında iskemi ile ilişkili arteriyel, venöz veya kapiller makroanevrizmalar oluşabilir (88).

3. Fundus Floresein Anjiografi

Fundus Floresein Anjiografi (FFA), floresein boya maddesinin intravenöz verilmesinin ardından özel bir kamera ile retinanın ve koroidin vasküler yapısını, dokuların perfüzyonunu göstermede kullanılan görüntüleme işlemidir. RVT tanısında, tıkanıklık derecesinin belirlenmesinde ve takibinde kullanılan etkili bir yöntemdir. Retina perfüzyon derecesine bakılarak olası neovasküler komplikasyonları ve görmeyi etkileyen maküler iskemiye gösterir. RVT'de iskeminin olup olmaması tedavi protokolunu değiştirdiğinden FFA özellikle kullanılmaktadır. Ancak erken evrede kanamaya bağlı floresein blokajı nedeniyle görüntüler iyi çıkmayabilir.

RVDT'de diğer göze göre venöz dolumda gecikme olur. Hemoraji ve kapiller perfüzyon yokluğu nedeniyle hipofloresans, genişlemiş ve kıvrım artışı olan kapillerler izlenir. Tıkalı venlerde geç dönemde boyanma ve sızıntı görülebilir. FFA'da 5 OD çapından daha geniş nonperfüze alanın bulunması iskemik tip RVDT olarak değerlendirilir. Eğer makula etkilenmişse MÖ ve kapiller perfüzyon yokluğu görülür. (89,90). Geç dönemlerde petaloid KMÖ izlenir. Neovasküler damarlardan farklı olarak kollateral damarlar floresein sızdırmaz.

SRVT oldularında FFA'da 10 OD çapından büyük non-perfüze alanın olması iskemi olarak değerlendirilir (91). İskemik SRVT'de OD ödemi, non-iskemik tipe göre daha sık görülür ve FFA'da hiperfloresans izlenir. SRVT'de basınç artışıyla

dejenere olan iç kan-retina bariyeri sonucu fluoresein madde ekstravaze olur ve hiperfloresan alanlar izlenir. Fokal ve diffüz MÖ'de hiperfloresan izlenir (82).

RVT nedeniyle bozulan venöz akıma alternatif olarak retina ve koroid arasında kollateral damarlar oluşur. Kollateral damarlar venöz fazda yavaş dolum gösterir ve sızıntı olmaz. Neovasküler (NV) damarlar ise arteryal fazda erken dolar ve venöz fazda sızar. RVD'T'de de etkilenen alanda iç kan-retina bariyeri bozulur ve floresein madde ekstravazasyonu görülür, iskemik alanların olması halinde ise hipofloresan izlenir (82).

4. Elektroretinografi

Kısa süreli ışık flaşı ile retina hücrelerinin uyarımından elde edilen elektriksel cevaplardır. SRVT'de ERG'de b dalga amplitüdünde ve b/a oranında azalma, b dalga ileti zamanında uzama izlenebilir. MÖ tedavisinin takibinde kullanılabilir (92).

5.Retina kalınlık analizatörü

Retinaya oblik bir açıyla laser sliti göndererek vitreoretinal ve koryoretinal yüzeyden yansımaları değerlendirir (93).

6.Tarayıcı lazer oftalmoskopik (SLO) mikroperimetri.

MÖ'ye bağlı GK'deki azalmayı retinal duyarlılıkta azalma olarak algılayan noninvazif bir tanı aracıdır. Fundus görüntüsü ile perimetrik sonuçlar arasında bir uyum oluşturur. Maküler alanı görüntüler ve fonksiyonel bilgi verir (93).

7. Fundus fotoğraflama

RVT'ye bağlı MÖ'nün ve OD ödeminin tanısında ve daha çok da takibinde kullanılır.

2.3.7. Retinal ven tıkanıklıklarında tedavi yöntemleri

RVT ile ilişkili görme kaybına neden olan MÖ'de intravitreal anti-VEGF ve intravitreal steroidler başlıca tedavi yöntemleridir. İskemi ya da NV görülürse LFK tedavisi yapılabilir. Ayrıca çeşitli cerrahi yöntemler, izovolemik hemodilüsyon ve fibrinolitik tedavi gibi farklı tedavi yöntemleri de vardır (94).

1. Gözlem

İskemi ve NV yok ise, retinal ödemin foveayı ve GK'yi etkilemediği durumlarda tedavi uygulanmaksızın hastalar takip edilebilir. RVD'T'de makulanın etkilendiği olgularda spontan gerileme SRVT'ye göre daha çok görülür (95).

2. İntravitreal Anti- VEGF Tedavi

Leung, Keck ve ark. 1989'da VEGF ve vasküler permabilite faktörünü üretmişlerdir (96). Anjiyogeneizde anahtar role sahip mediatör VEGF'dir. VEGF, 45 kDa'lık bir moleküldür. Heparin bağımlı, homodimerik ve glikoprotein yapıdadır. VEGF geni 6. kromozom (6p21.3) üzerinde olup birçok alt grubu vardır. Bunlar; VEGF A, B, C, D, E veya aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 şeklinde adlandırılır. Gözde bulunan en fazla izoform VEGF165' dir (97,98).

VEGF'in, sitokin sentezi ve salınımı, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında bulunan moleküllerin ekspresyonu, düz kas hücre hiperplazisinin düzenlemesi ayrıca endotel hücrelerinin birçok biyolojik fonksiyonunda rol alma gibi görevleri vardır. VEGF, tirozin kinaz yapısında olan ve endotel hücreleri üzerinde yer alan VEGFR-1(Flt-1) ve VEGFR-2 (KDR) reseptörler ile hücre içi sinyal iletim kaskadlarını harekete geçirerek etki gösterir (98).

Endotel hücreleri, RPE, perisitler ve müller hücreleri hipoksi halinde VEGF üretebilirler. Artan VEGF, kan-retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini arttırarak retina ödeme ve endotel hücre proliferasyonuna sebep olur (99). Proliferatif DRP, RVT, NV glokom ve prematüre retinopatisinde göz içi VEGF'in artmış olduğu bildirilmiştir (4).

Pegaptanib sodyum

Pegaptanib (Macugen, OSI Eyeteck) ilk intravitreal anti-VEGF tedavidir. Koroid neovasküler membranı (KNVM) olan senil makula dejenerasyonu (SMD) olgularında 2001 yılında Amerikan yiyecek ve ilaç dairesi başkanlığı (FDA) onayıyla kullanılmıştır. Fakat etkisi yetersiz kalması nedeniyle farklı intravitreal anti-VEGF ajanlar çalışılmıştır (100). Pegaptanib VEGF165'e bağlanarak VEGF165'in VEGFR2 ile bağlanmasını bloke eder. Bennet, RVT'ye ikincil MÖ'sü bulunan 7 olgunun 6 aylık takibinde MÖ'de azalma, GK'de artma ve retina perfüzyonunda düzelme bildirmiştir (101). Wroblewski ve ark.'ları ise RVDT olgularına 6 hafta arayla 0,3 mg ve 1.mg pegaptanib uygulamış ve 54 haftalık takip sonrası GK'de düzelme ve MÖ'de azalma izlemişlerdir (102).

Bevacizumab

VEGF'ye spesifik olarak bağlanır ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinant hümanize monoklonal bir antikor çeşididir. FDA metastatik kolon kanserinde adjuvan tedavide kullanılmak üzere onaylamıştır. SMD'de intravitreal olarak umut vaat eden sonuçları nedeniyle göz patolojilerinde de uygulanmaktadır (103).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD)'li 9 göze intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası elektrofizyolojik testlerde makula fonksiyonunda iyileşme görülmüş ayrıca kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi izlenmemiştir (104). RVT'li olgularda da intravitreal 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış ve elektroretinografide olumsuz değişiklikler izlenmemiştir (105).

2005'den sonra bevacizumab YBMD tedavisinde off-label kullanımı artmış olup sonrasında birçok oküler hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (106).

Bevacizumab VEGF'in endotel hücre yüzeyindeki VEGFR-1 (Flt-1) ve VEGFR-2 (KDR) reseptörlere bağlanmasını bloke eder. İntravital uygulanan bir ajanın İLM'yi geçerek subretinal boşluğa geçebilmesi için 50-70 kDa'dan daha küçük olmalıdır. Buna bağlı olarak monoklonal antikorların yaklaşık 150 kDa olması nedeniyle subretinal alana geçişte zorlanacağı kanısı oluşmuştur (107). Fakat Julien ve ark.'nın çalışmasında RVT'li primatlara uygulanan intravitreal bevacizumabın 1 gün sonra makula, retina venleri ve optik sinire yayıldığı ve özellikle foveada damar duvarlarında ve fotoreseptörlerde hızlıca biriktiği izlenmiştir. RVT'ye bağlı MÖ'nün tedavisinde gözlenen hızlı etki bu bulgularla desteklenmiştir (108).

İlk kez Rosenfeld ve ark.'ları SRVT'ye bağlı intravitreal triamsinolon tedavisine dirençli MÖ olan bir olguda intravitreal bevacizumab uygulayarak GK'deki artışı ve MÖ'de azalmayı bildirmişlerdir (109).

RVT'de bevacizumab tedavisi ile ilgili birçok çalışmada GK ve OCT bulgularında iyileşme görülürken; bu durumun kısa süreli olduğu ve sık tekrara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Tedavi dozu 1 mg ve 2,5 mg arasındadır ve bu dozlar arasında fark olmadığı söylenmiştir (110). RVT tedavisinde tek doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğinin ortalama 6-8 hafta arasında olduğu belirtilmiştir (111). Bevacizumab ayrıca RVT'de NV glokom ile ilişkili iris neovaskülarizasyonu tedavisinde de faydalıdır (112).

Bevacizumabla ilişkili belirtilen sistemik yan etkiler şöyledir; gastrointestinal sistem kanaması, burun kanaması, yara iyileşmesinde gecikme, tromboemboli, hipertansiyon, proteinüri, ishal, halsizlik ve lökopenidir (113).

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonundan sonra göze ait yan etkiler nadirdir. (111). Ancak bevacizumab enjeksiyonu sonrası bir olguda 2 gün sonra retinal arter dal tıkanıklığı görülmüştür (114). Başka bir olguda ise non-iskemik SRVT’de bevacizumab enjeksiyonu sonrası iskemi saptanmıştır (115).

Bevacizumabın kendi farmakolojisinden değil de uygulama yeri ve işlemiyle ilgili göze ait komplikasyonlar ise endoftalmi, vitre içi hemoraji, katarakt, retina dekolmanıdır.

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis®), rekombinant olarak üretilip hümanize edilmiş monoklonal antikordur ve VEGF-A’nın tüm aktif izoformlarını inaktifleştirir. Ranibizumab 48 kDa olduğundan retina içine daha iyi penetre olduğu sanılmaktadır. Fc kısmının çıkarılmasıyla yarılanma ömrü azalmış ve sistemik yan etki bakımından daha güvenilir hale gelmiştir. Ranibizumab ilk olarak YBMD hastalarında gelişen KNVM’de FDA onayı almıştır (116). RVT için ise FDA onayı alan ilk anti-VEGF’dir (117,118).

CRUISE çalışması (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Central Retinal Vein Occlusion) ve BRAVO çalışması (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion) olarak bilinen iki büyük araştırmada RVT’ye bağlı MÖ’de ranibizumabın etkisine bakılmıştır. Her iki çalışmada 6 aylık izlenimde 0,3 mg, 0,5 mg ve sham enjeksiyonu karşılaştırılmış; ranibizumab grubunda sham grubuna kıyasla SMK’de ve GK’de iyileşme daha fazla görülmüştür. BRAVO çalışmasında ranibizumab grubunda grid lasere daha az ihtiyaç duyulmuştur. HORIZON (Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Long-term Follow-up) çalışması ise bu iki çalışmanın devamı niteliğindedir ve ranibizumab’ın uzun dönem etkisine bakılmıştır. SRVT’de azalan kontrol muayane ve ranibizumab kullanımı ile azalmış GK arasında bağlantı saptanırken, RVD’i olan hastalarda GK stabil görülmüştür. Çalışmada hastaların stabil olana kadar aylık takip edilmesi ve takip sürelerinin kademeli olarak artırılmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir (118,119,120).

SHORE çalışması ise MÖ olan 202 RVT hastasını 15 ay boyunca takip etmiştir. Pro re nata (PRN: gerektiğinde) enjeksiyonlar ile aylık ranibizumab enjeksiyonlarının avantaj ve dezavantajları karşılaştırılmıştır (121). Her iki grupta da görme kazanımı ve SMK benzer bulunmuştur.

Ranibizumabın intravitreal enjeksiyonundan sonra bir olguda santral retinal arter tıkanıklığı geliştiği bildirilmiş ve VEGF inhibisyonu ile retinal arter tıkanıklığı riskinde artış olabileceği belirtilmiştir (114). Ranibizumab ve bevacizumabın sistemik dolaşıma geçmesi nedeniyle enjeksiyon yapılmayan diğer gözde de etkili olabileceği bildirilmiştir (122).

Aflibercept

Aflibercept (Eylea®) 115 kDa büyüklüğünde rekombinan bir füzyon proteindir. VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidiyle insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. VEGF-A ve VEGF-B'ye afinitesi yüksektir. Diğer intravitreal anti-VEGF'lere göre in vitro ortamda VEGF-A'ya daha fazla afinitesi vardır (123,124). Aflibercept ayrıca damar geçirgenliğinde önemli bir rol oynayan, plasental growth faktörü bağlamakta ve etkisiz hale getirmektedir (125).

Aflibercept 2 mg/0,5 ml flakon ile piyasada yer alır. Yarılanma ömrü uzun olmasıyla düşük doz ile uzun süreli etki sağlayabilir. 2011 yılında ilk kez YBMD'de FDA onayı almıştır (126). Daha sonra RVT ve DRP'ye bağlı MÖ için kullanımı onay almıştır.

COPERNICUS (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion) çalışması, SRVT'ye bağlı MÖ olan 189 hasta üzerinde Kuzey Amerika'da çalışılmıştır (127). Bu çalışmada 114 hastaya intravitreal aflibercept ve 75 hastaya sham enjeksiyonu yapılmıştır. Altıncı ayda aflibercept uygulanan grupta, sham grubuna kıyasla MÖ'de belirgin gerileme ve GK'de anlamlı artış görülmüştür. Aflibercept grubunda neovaskülarizasyon görülmemiş. Bir hastada santral retinal arter tıkanıklığı, 1 hastada ise endoftalmi görülmüştür.

GALLİLEO (intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion) çalışması da COPERNICUS çalışmasına benzer nitelikte yapılmış olup SRVT'ye bağlı MÖ gelişen 177 hastada Asya ve Avrupa ülkelerinde yapılan uzun süreli klinik bir çalışmadır (128,129). Toplamda 106 hastaya

intravitreal aflibercept, 71 hastaya sham enjeksiyonu yapılmıştır. Altıncı aydan sonra hastalar aylık kontrole çağırılmış ve 48. hafta sonuna kadar tedavi ihtiyacı durumuna göre tedavi grubuna aflibercept, diğer gruba sham enjeksiyonu yapılmıştır. Elli ikinci hafta ile 76. hafta arasında ise 2 ayda bir kontroller yapılmış ve tedavi gereksinimi olduğunda her iki gruba aflibercept uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonunda 2 mg aflibercept uygulanan grupta, sham grubuna göre MÖ'de belirgin gerileme ve GK'de anlamlı düzelme görülmüştür. Tedavinin erken yapılmasının MÖ'ye bağlı fotoreseptör hasarını azaltmada önemli olduğu vurgulanmıştır.

3. İntravitreal Steroid Uygulamaları

Kortikosteroidler fosfolipaz A2 inhibisyonuyla membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu baskılar. Bu durumda prostaglandin ve lökotrien üretimi engellenir. Lokal vazokonstriktif etkisi ve kalsiyum kanal blokajıyla ödemi azaltır, lenfokin üretimini ve makrofaj aktivitesini engeller (130,131).

Triamsinolon asetonid

Triamsinolon asetonid, antiinflamatuvar etkisi dışında endotel hücre geçirgenliğini azaltan, kan-retina bariyerinin stabilizasyonunu sağlayan, RPE'nin pompa fonksiyonunu düzenleyen ve ayrıca VEGF seviyelerinde düşüş sağlayan uzun etkili bir steroid çeşididir (130,132,133). SRVT'de intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) kullanımı MÖ tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir (134).

RVT'ye bağlı MÖ'de İVTA enjeksiyonu sonrası 2-6 hafta içinde MÖ'nün gerilediği ve GK'nin arttığı belirtilmiştir (135).

Birden fazla doz (4mg-25mg) ile yapılan çalışmalarda etkinin kısa süreli olduğu ve etkiyi uzatabilmek için tekrarlayan enjeksiyonlar gerektiği bildirilmiş olup tekrarlayan enjeksiyonlar ile etkinin azaldığı görülmüş ve bu azalış taşıfilaksi ile ilişkilendirilmiştir (136).

SCORE (Standard care vs. COrticosteroid for REtinal vein occlusion) çalışmasında SRVT ve RVDT'ye bağlı gelişen MÖ'de 1mg, 4 mg triamsinolon enjeksiyonu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. SRVT'de 2 yıllık takip sonucunda İVTA grubunda görme kazanımı sağlanmıştır. Glokom, katarakt gibi yan etkiler göz önüne alındığında düşük doz (1 mg) daha güvenli bulunmuştur. RVDT hastalarında ise İVTA (1mg ve 4mg olan iki grup) ve grid LFK karşılaştırılmıştır. Birinci yıl sonunda her 3 grupta da SMK'de azalma izlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı

bir fark saptanmamıştır. Üçüncü yıl sonunda ise GK, grid LFK grubunda daha iyi olduğu söylenmiştir. Ayrıca grid LFK, glokom ve katarakt gibi yan etkiler açısından daha güvenli bulunmuştur (136,137).

İVTA enjeksiyonu ile endoftalmi, göz içi basıncı artışı, katarakt, retina yırtığı ve dekolmanı, vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar meydana gelmiştir (138).

Deksametazon implant

Deksametazon; triamsinolondan ve prednolden 6 kat, kortizolden ise 30 kat daha güçlü, suda çözünebilen bir steroid çeşididir (139).

Deksametazon, antiinflamatuvar etkisiyle MÖ'nün tedavisinde kullanılır. Ancak yarı ömrü vitreus içinde 3,5 saat olduğundan tedavi devamlılığı için farklı form arayışına gidilmiştir. Bu amaçla günümüzde 0,7 mg deksametazon implant (ozurdex®) formu düzenlenmiştir. Vitreus içinde yaklaşık 6 ay boyunca etkinliğini koruduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir (140).

Randomize, prospektif ve çok merkezli bir çalışma olan GENEVA (Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion With Macular Edema) çalışmasında sham grubuna kıyasla deksametazon implant grubunda GK'de anlamlı düzelme ve MÖ'de belirgin azalma olduğu belirtilmiştir. Oküler hipertansiyon ve ön kamara hücresi deksametazon implant grubunda daha fazla görülmüştür. Hiçbir hastada endoftalmi olmadığı bildirilmiştir. Katarakt gelişiminde ise gruplar arasında fark görülmemiştir. Ancak 6 aylık sürenin katarakt gelişimi açısından kısa olduğu belirtilmiştir (141).

COMBRADE-B (Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion) çalışmasında ise RVDT'ye bağlı MÖ'de ranibizumab ve deksametazon implant tedavileri kıyaslanmıştır (142). 126 hastaya 3 ayda aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ve devamında PRN rejimi; 118 hastaya ise tek doz intravitreal deksametazon implant enjeksiyonu yapılmıştır. Altıncı ayda ranibizumab grubunda harf kazanımı 17,3 iken, deksametazon implant grubunda harf kazanımı 9,2'de kalmıştır. Deksametazon implantın GK üzerine olan etkisinin 2. aydan sonra azalmaya başladığı belirtilmiştir. Buna bağlı olarak deksametazon implantın 6 aydan daha kısa bir sürede tekrarlanması gerektiği söylenmiştir. RVT'ye bağlı MÖ'de kullanılan tedavilerin birbirlerine üstünlüğü tam olarak kanıtlanmamış olsa da anti-VEGF tedavisine yanıt

vermeyen MÖ'de deksametazon implant GK'yi arttırıp, MÖ'de azalma sağlayabilir (143).

Kardivasküler risk profili yüksek olan hastalarda ve daha az vizit ve enjeksiyon gereksinimi duyulan durumlarda deksametazon implant tedavisi daha uygun olabilir. Deksametazon implantın güvenlik profili iyi olmakla birlikte katarakt gelişimi ve GİB yükselmesi bakımından dikkatli olunmalıdır.

4. Laser Fotokoagülasyon

LFK, RVT'de MÖ'yü azaltmak ve iskekiye oluşan neovaskülarizasyonu önlemek amacıyla kullanılır. Lazer ışığı, RPE ve fotoreseptörlerde fotokoagülasyon yaparak oksijeni fazla kullanan fotoreseptörlerin miktarını azaltır. Böylece koroidden gelen oksijen, retinanın iç katlarına daha rahat ulaşır ve hipoksik alanların iskekiye gitmesi önlenerek VEGF salınımı azalır. Vasküler geçirgenlik ve neovaskülarizasyon azalarak MÖ'nün rezolüsyonu sağlanmış olur. Artan oksijen ayrıca retinal arteriolar vazokonstriksiyona neden olur. Böylece kapiller hidrostatik basıncın düşmesiyle damardan dokuya sıvı geçişi azalır ve MÖ geriler (144).

Grid ve panretinal LFK olmak üzere iki farklı lazer stratejisi vardır. Grid LFK'de öncelikli amaç MÖ'yü azaltmaktır. Panretinal LFK'nin amacı ise periferik iskemik alanları hedef alarak VEGF salınımını azaltmaktır (145).

RVDT'ye bağlı MÖ'de GK 5/10 veya daha az, FFA'da perifoveal kapiller ağın sağlam olduğu ve makulada iskekiye olmadığı olgularda grid LFK yapılabilir. Fakat ödemin ve intraretinal hemorajilerin çekilmesi için en az 3 ay beklenmelidir. (146). RVDT'nin 1 yıldan fazla sürdüğü ve GK'nin 20/200 altında olduğu olgularda grid LFK'nin daha az etkili olduğu söylenmiştir (147).

SRVT'ye bağlı MÖ'de grid LFK uygulaması MÖ'yü azaltır ama GK üzerinde etkili değildir. Bu yüzden SRVT'ye bağlı MÖ'de grid LFK tedavisi uygun görülmemiştir (145). İskemik SRVT olguları sık takip edilmelidir. Gonyoskopide açıda veya iriste neovaskülarizasyon saptandığında acil panretinal LFK yapılmalıdır. Başlangıçta çok geniş iskemik alanlar mevcut ise ve hasta düzenli takibe gelemeyecekse profilaktik panretinal LFK yapılabilir (148).

Grid LFK uygulaması ile lazer skarlarının genişlemesi, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı defekti gibi komplikasyonlar nedeniyle farklı arayışlara gidilmiştir. Bu komplikasyonları en aza indirmek için eşik

altı mikropulse diod LFK geliştirilmiştir. Eşikaltı mikropulse LFK'nın RPE'yi hedef aldığını, nöral retina ve daha derin yapılarda ortaya çıkabilecek negatif termal hasarı azalttığı çoğu çalışmalarda söylenmektedir (149,150).

5. Cerrahi tedaviler

Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

Vitrektomi RVT ile artmış VEGF ve sitokinleri vitreusdan uzaklaştırır ve retinaya oksijen geçişini artırabilir (151).

Vitrektomi ve İLM soyulması SRVT'ye bağlı MÖ'yü azaltmada faydalı bulunmuştur. Ekstrasellüler sıvının vitreusa geçişini kolaylaştırma, ERM ve VMT oluşumunu engelleme bu tedavinin etki mekanizmaları olabilir (151).

Mandelcorn ve Nrusimhadevara'nın bir çalışmasında SRVT ve RVDT'ye bağlı MÖ olan 14 olguya vitrektomi ve İLM soyulması yapılmış ve olguların %78,6'sında retina kalınlığında ve GK'de iyileşme gözlenmiştir (152).

RVDT'li olgularda arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde vitrektomi ve İLM soyulmasından sonra adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması ile GK'de ve retina dolaşımında iyileşme, MÖ'de azalma gibi sonuçlar sunulmuştur (153). Ancak Radetzky ve ark.'ları vitrektominin kısa dönemde etkili olmasına rağmen iskemi nedeni ortadan kalkmadığı için uzun dönemde etkisinin azaldığını söylemişlerdir (154).

Radyal optik nörotomi

SRVT'de SRV'nin radial optik nörotomiyle dekompresyon uygulamasının fayda ve güvenilirliği netlik kazanmamıştır. 2001 yılında ilk kez Opremcak ve ark.'ları tarafından tariflenen bu yöntemde OS başı nazalinde radyal insizyonlar ile venin cerrahi dekompresyonun sağlanması hedeflenmiştir. Böylece santral retina venine olan basıncın azaltılarak, venöz kan akımının artırılacağı ve korioretinal şant oluşumunun hızlanabileceği düşünülmüştür (155). 2006 yılında 117 hastayla yapılan başka bir çalışmada ise hastalara radyal optik nörotomi tedavisi yapılmış ve vizyon artışı saptanmıştır (156). Hasselbach ve ark.'larının 2007 yılındaki çalışmasında 107 SRVT'li olguya radyal optik nörotomi yapılmış ve sonrasında %83,6 oranında görme alanı defekti olduğu söylenmiştir (157).

Radyal optik nörotomi uygulaması ile SRA, SRV ve OS hasarı, glob perforasyonu, retina dekolmanı, nörotomi alanında koroid neovaskülarizasyonu, ön segment neovaskülarizasyonu gibi komplikasyonlar görülebilir (151).

Cerrahi Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Peyman ve ark. iskemik SRVT hastalarında vitrektomiyle ana retina venlerine mersilene sütür ile korioretinal anastomoz yapmışlardır. 5 hastanın 3'ünde başarılı olmuşlardır (158). Quiroz-Mercado ve ark.'ları ise vitrektomi, arka hiyaloid soyulması sonrası erbium: YAG laser ile korioretinal anastomozu gerçekleştirmiş ve SRVT'li 2 hastada komplikasyon görmemişlerdir (159).

6. Diğer tedavi yöntemleri

Antikoagülasyon

Antikoagülan kullanımının RVDT'nin önlenmesi ve tedavideki etkileri henüz net değildir. SRVT için daha önce denenmiş olan sistemik heparin, asetilsalisilik asit gibi tedavilerin etkili olmadığı söylenmiştir (160).

SRVT'de asetilsalisilik asit ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımını araştıran çalışmalardan birinde hastalar 6 ay süre ile takip edilmiş, GK açısından düşük molekül ağırlıklı heparin, asprine göre daha etkili bulunmuş ve vitreus kanaması için artan bir risk görülmemiştir. Ancak yazarlar düşük molekül ağırlıklı heparinin etkinliği ve yan etkisi bakımından daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir (161,162).

İntravitreal trombolitik ajanların hastalığın seyrini etkilemediği bildirilmiştir (163). Sistemik trombolitik ajanlarla yapılan agresif tedavinin de kanama gibi ciddi yan etkileri vardır. Ancak randomize yapılan ROLF (Retinal Vein Occlusion and Low Dose Fibrinolytic Therapy) çalışmasında düşük doz fibrinolitik tedavi ile ciddi kanama riskinin azaldığı söylenmiştir (164).

Hattenbach ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada akut SRVT hastalarında intravenöz düşük doz doku plazminojen aktivatörünün (tPA) sistemik kullanımıyla, hemodilüsyon tedavisi kıyaslanmış ve görme prognozu bakımından düşük doz tPA'nın daha iyi olduğu saptanmıştır (164). t-PA'nın intravitreal veya direkt retinal vene uygulanması gibi teknikler de bulunmaktadır. Steinkamp ve ark. RVDT'de t-PA ile birlikte heparin kullandıkları 9 olgunun 8'inde görmede ve retinal perfüzyonda iyileşme bildirmişlerdir (165).

Fibrinolitik tedavi, RVT hastalarında olası ciddi yan etkileri ve teknik zorlukları nedeniyle rutin olarak önerilmezler. Ciddi görme kaybı olan seçilmiş olgularda uygulanabileceği belirtilmektedir (166).

İzovolemik hemodilüsyon

Hemodilüsyon tedavisinde hastadan tam kan alınır ve yerine dekstran verilerek hematokrit %30-35'e düşürülür. RVTD'de kan viskozitesi, hematokrit değerleri, fibrinojen ve plateletler artar. Bundan dolayı hemodilüsyon üzerinde çalışmalar yürütülmüştür. Hematokritin düşürülmesi ile plazma viskozitesinin ve hücre agregasyonunun azalacağı retina mikrosirkülasyonunun ve perfüzyonun ise artacağı varsayılmıştır. Hansen ve ark.'larının SRVT'si bulunan 38 hastayla yaptığı bir çalışmada sadece panretinal LFK yapılan gruba kıyasla panretinal LFK ve hemodilüsyon yapılan grupta özellikle iskemik tip SRVT hastalarında GK'de iyileşme görülmüştür. Bu çalışmada ciddi sistemik yan etki rapor edilmemiştir (167).

Chen ve ark.'ları hemodilüsyon yapılan RVDT'li grupta 1 yıl sonunda GK'de tedavi edilmeyen gruba göre artış olduğunu belirtmişlerdir (168). Hemodilüsyonda hasta seçiminde çok dikkatli davranılmalıdır. Kardiyovasküler, pulmoner ve renal hastalığı bulunan hastalarda uygulanmamalıdır. Çoğu RVT hastasına kardiyovasküler hastalığın da eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır. Hemodilüsyonun yararını araştırarak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (169,147).

Laser ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Argon laser ile yapılan koryoretinal anastomoz, retina ve koroid venleri arasında bağlantı kurar. Böylece ven tıkanıklığı olan bölge by-pass edilir. Mc Allister ve ark.'ın bir çalışmasında SRVT'li 24 hastanın 8'inde iyi anastomoz ve çeşitli derecelerde GK artışı olduğu belirtilmiştir. Ancak vitreus hemorajisi, KNVM, neovaskülarizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonlar nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır (170,171).

Non steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)

Soheilian ve ark. RVDT'ye bağlı MÖ olan bir hastaya 500 mg/0,1 ml intravitreal diklofenak uygulamış ve 2 ay sonra GK 20/120'den 20/80'e çıkmış ancak SMK'de anlamlı bir değişiklik olmamıştır (172). Seth ve ark. ise 16 RVDT'li göze intravitreal diklofenak sodyum uygulamış ve sonrasında GK'de artış, SMK'de

azalma bildirmişlerdir (173). NSAİİ'nin RVT'deki etkisi ve güvenilirliği açısından araştırılması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kök hücre tedavisi

Kök hücre uygulamasında embriyonik kök hücre ve uyarılabilir pluripotent kök hücrelerin submaküler boşluğa enjekte edilerek RPE hücrelerine dönüşmesi hedeflenmektedir. Schwartz ve ark. embriyonik kök hücre tedavisiyle görmede iyileşme olduğunu belirtmişlerdir (174). Transplante edilen hücrenin reddini engellemek için 3 ay immunsupresif tedavi uygulanır. Kök hücre tedavisinin RVT tedavisinde uygulanabilmesi için daha geniş, prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlanmış olup Dicle Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 09.04.2021 tarihli ve 216 nolu sayı ile onaylanmıştır.

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina Birimi'ne başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Şubat 2013-Mart 2020 arasında RVT nedeniyle intravitreal ranibizumab (İVR) veya intravitreal aflibersept (İVA) enjeksiyonu yapılmış ve en az 6 ay düzenli takip edilmiş 70 hastanın 70 gözü incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; RVT'ye ikincil gelişen MÖ olması, SMK değerlerinin $> 250 \mu\text{m}$ olması, 6 aylık takip sürelerinin bulunması ve bu süreçte en az 3 doz intravitreal ranibizumab veya aflibersept enjeksiyonu yaptırmış olmasıdır.

Dışlama kriterleri; RVT dışında gelişen MÖ (DRP, enflamatuvar göz hastalığı SMD, vb.), son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi ve vitreoretinal cerrahi geçirmiş olması, fokal veya grid lazer uygulanmış olması, GK'yi etkileyecek kornea patolojisi, ciddi katarakt gibi ön segment rahatsızlıkları, oküler enfeksiyonu olan olgular, kontrolsüz glokom varlığı, daha önce intravitreal anti-VEGF enjeksiyon öyküsü bulunmasıdır.

Çalışmamızdaki hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası (1.ay-6.ay) GK, kaydedilmiş hasta dosyaları üzerinden taranarak elde edildi.

Çalışmamıza dahil olan hastaların değerlendirilmesinde OKT (Heidelberg Engineering Spectral OCT, USA) kullanılarak; santral makula kalınlığı (SMK), hiperreflektif nokta (HRN) varlığı, intraretinal kist (İRK) miktarı, en büyük İRK'nin horizontal boyutu, subretinal sıvının (SRS) vertikal boyutu, elipsoid zon (inner segment/ outer segment) (EZ) bütünlüğü, DLM bütünlüğü, ERM varlığı, santral foveanın 1mm'lik alanında retina iç katmanlarında düzensizliğin (DRIL) horizontal boyutu kaydedildi.

Hastaların en iyi görme keskinlikleri (EİDGK) değerlendirilirken Snellen eşeli ve parmak sayma yöntemi kullanıldı. Bu değerler istatistiksel hesaplamalar için logMAR (Logarithm of the minimum angle of resolution or recognition) birimine

çevrildi. İVA enjeksiyonu ve İVR enjeksiyonu yapılanlar olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. Hastalara PRN protokolüyle intravitreal enjeksiyonlar yapıldı.

Tüm enjeksiyonlar, steril ortamda deneyimli bir göz hekimi tarafından hasta onamı alınarak yapıldı. Ranibizumab (Lucentis™, Genentech, South San Francisco) 0,5 mg/0.05 ml ve aflibersept (Eylea™, Regeneron, NY) 2mg/0.05 ml dozunda kullanıldı. Hastaların göz ve eklerinin lokal temizliği %10'luk povidon iyod ile sağlandı. Hastalar steril örtü ile örtüldü ve kapaklara blefarosta takıldı. Topikal anestezik olarak %0,5'lik proparakain ve asepsi için %5'lik povidon iyod göz içine damlatıldı ve 3 dk beklendi. Daha sonra limbus üst temporalden yaklaşık 3.5 mm posteriordan intravitreal enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 1 hafta boyunca %0,5'lik 5mg/1ml moksifloksasin göz damlası kullandı. Enjeksiyon sonrası 1. günde ve sonraki kontrollerde hiçbir hastada enfeksiyon bulgusu ve diğer komplikasyonlar izlenmedi.

İstatistiksel analiz: Niceliksel değişkenlerin davranışları merkezileştirme ve varyans ölçümleri kullanılarak belirtildi: Ortalama $\pm$ SS. Fisher Exact (örneklem sayısının düşük olduğu durumlarda) ve Ki-kare testi, kategorik değişkenler arasındaki oranlar veya ilişkiler arasındaki farkları belirlemek için kullanıldı. Grup içi değişim miktarlarının incelenmesi için Paired T-Test çalışıldı. Grup ortalamalarının davranış farklılıklarını göstermek için; normallik ve eşdağılımlık varsayımlarının karşılanmadığı durumlarda Mann-Whitney U Test yöntemine başvuruldu. Herhangi iki sayısal değişkenin birbiri arasındaki korelasyonu hesaplamada, veriler normal dağılıma sahip olmadığı için parametrik olmayan Spearman's Rank Correlation testi çalışıldı. Eşleşmeli kategorik değişkenlerin bağımlılığını değerlendirmek için McNemar testi uygulanırken, bu değişim oranlarının farklı gruplar arası karşılaştırılması için ise Woolf's Method Testi çalışıldı. Tüm olgular için istatistiksel anlamlılık $p=0,05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS (Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, Sürüm 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.) paket programı ile belirlendi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza RVT tanılı 70 hastanın 70 gözü dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı $56.82 \pm 10,58$ yıl idi. Erkek hasta sayısı 39 (55.7%); kadın hasta sayısı ise 31 (44.3%) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 19 (27.1%)'unda SRVT, 51 (72.9%)'inde RVDT izlendi. Çalışmaya alınan hastaların 20 (28.6%)'sinde DM, 28 (40,0%)'inde HT, 9 (12.9%) 'unda koroner arter hastalığı (KAH), 17 (24.3%)'sinde ise birden fazla ek hastalık izlendi. Hastalar yapılan intravitreal enjeksiyonlara göre 2 gruba ayrıldı. İVA grubunda 34 göze aflibersept; İVR grubunda ise 36 göze ranibizumab enjeksiyonu yapıldı (Tablo 3).

İVA grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 3.38 ± 1.04 iken İVR grubunda 3.44 ± 0.84 idi. Ortalama yaş İVA grubunda 56.82 ± 10.58 iken İVR grubunda 57.03 ± 13.04 idi. İVA grubunda kadın sayısı 17 (50.0%), erkek sayısı 17 (50.0%) iken İVR grubunda kadın sayısı 14 (38.9%), erkek sayısı 22 (61.1%) idi. İVA grubunda sağ göze yapılan enjeksiyon sayısı 17 (50.0%), sol göze yapılan enjeksiyon sayısı 17 (50.0%) iken İVR grubunda sağ göze yapılan enjeksiyon sayısı 24 (66.7%), sol göze yapılan enjeksiyon sayısı 12 (33.3%) olarak saptandı. RVT tipine göre gruplar karşılaştırıldığında İVA grubunda SRVT olan göz sayısı 6 (17.6%), RVDT olan göz sayısı ise 28 (82.4%) iken İVR grubunda SRVT olan göz sayısı 13 (36.1%), RVDT olan göz sayısı ise 23 (63.9%) idi. Ek hastalıklara göre değerlendirildiğinde İVA grubunda 13 (38.2%) hastada HT, 10 (29.4%) hastada DM, 7 (20.6%) hastada KAH ve 10 (29.4%) hastada birden fazla ek hastalık izlendi. İVR grubunda ise 15 (41.7%) hastada HT, 10 (27.8%) hastada DM, 2 (5.6%) hastada KAH ve 7 (19.4%) hastada birden fazla ek hastalık izlendi.

Gruplar arası demografik ve klinik değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 3).

Grup		AFLİBERCEPT (34)	RANİBİZUMAB (36)	p
Enj. Sayısı		3.38 ± 1.04	3.44 ± 0.84	0.366
		3 (3- 8)	3 (3- 6)	
Yas		56.82 ± 10.58	57.03 ± 13.04	0.83
		59 (32- 79)	57.5 (34- 78)	
Cinsiyet	KADIN ERKEK	17 (50.0%) 17 (50.0%)	14 (38.9%) 22 (61.1%)	0.487*
Sağ-Sol	SOL SAĞ	17 (50.0%) 17 (50.0%)	12 (33.3%) 24 (66.7%)	0.241*
Rvt-Tip	SRVT RVDT	6 (17.6%) 28 (82.4%)	13 (36.1%) 23 (63.9%)	0.142*
KAH	YOK KAH	27 (79.4%) 7 (20.6%)	34 (94.4%) 2 (5.6%)	0.08**
Dm	YOK DM	24 (70.6%) 10 (29.4%)	26 (72.2%) 10 (27.8%)	1*
Ht	YOK HT	21 (61.8%) 13 (38.2%)	21 (58.3%) 15 (41.7%)	0.961*
Çoklu Hast.	YOK VAR	24 (70.6%) 10 (29.4%)	29 (80.6%) 7 (19.4%)	0.488*
Mean ± SD/Median (Min–Max) -- p: Mann Whitney U Test n(%) - p*: Pearson Chi-Squared Test, p**: Fisher Exact Test				

Tablo 3. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

İVA grubunu EİDK açısından ele aldığımızda enjeksiyon öncesi ortalama logMAR değeri 0.95 ± 0.52 , enjeksiyon sonrası 1. aydaki ortalama logMAR değeri 0.81 ± 0.5 ve 6. aydaki ortalama logMAR değeri ise 0.64 ± 0.42 olarak saptandı. İVA grubunda logMAR değerindeki azalma, enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası hem 1. ayda (p: 0.033) hem de 6. ayda (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (Tablo 4).

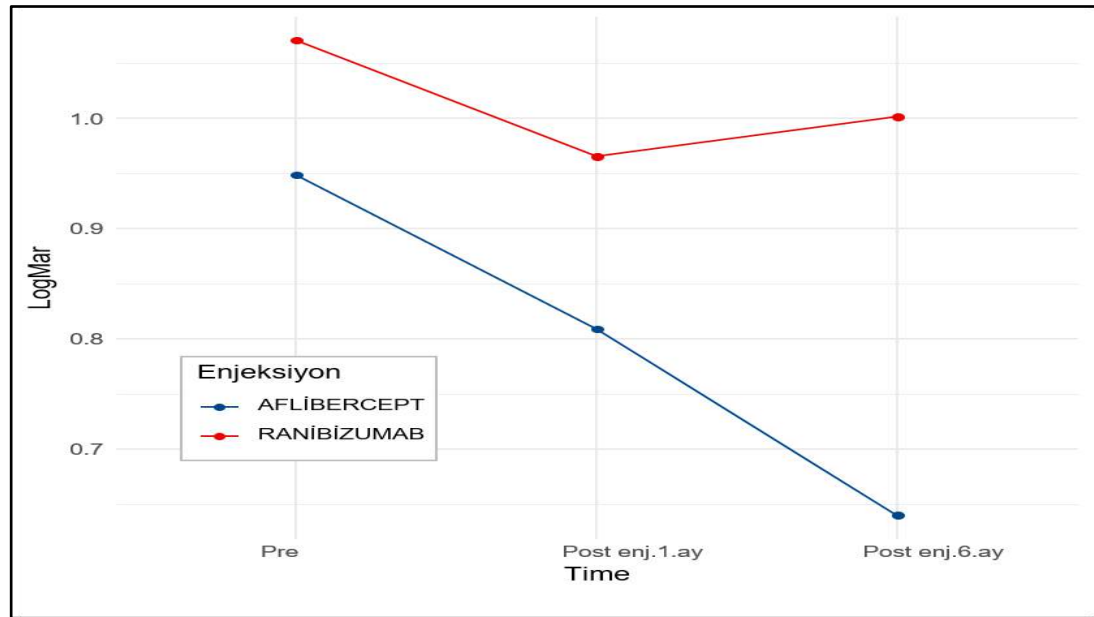
İVR grubunu EİDK açısından ele aldığımızda ise enjeksiyon öncesi ortalama logMAR değeri 1.07 ± 0.6 , enjeksiyon sonrası 1. aydaki ortalama logMAR değeri 0.97 ± 0.61 ve 6. aydaki ortalama logMAR değeri ise 1.0 ± 0.69 olarak belirlendi. İVR grubunda logMAR değerindeki azalmaya baktığımızda, enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası hem 1. ayda (p: 0.095) hem de 6. ayda (p: 0.458) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

İVR ve İVA grubunu EİDK için karşılaştırdığımızda ise enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası hem 1. ayda (p: 0.658) hem de 6. ayda (p: 0.090) logMAR değerindeki azalma miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4).

Her 2 AntiVEGF’in logMAR değerlerine göre azalma miktarı şekil 6’da gösterilmiştir.

LogMAR		AFLİBERSEPT			RANİBİZUMAB			
PARAMETRELER								
Parametre 1	Parametre 2	Parametre 1	Parametre 2	Fark	Parametre 1	Parametre 2	Fark	p*
Pre	Post enj.1.ay	0.95 ± 0.52	0.81 ± 0.5	- 0.14±0.37	1.07 ± 0.6	0.97 ± 0.61	- 0.11±0.37	0.658
		0.9 (0.1-1.9)	0.7 (0- 1.75)	0(-1.4-0.8)	1 (0- 2.3)	1 (0- 2.3)	0 (-1.4-0.8)	
p		0.033			0.095			
Pre	Post enj.6.ay	0.95 ± 0.52	0.64 ± 0.42	- 0.31±0.46	1.07 ± 0.6	1.0 ± 0.69	- 0.07±0.56	0.090
		0.9 (0.1-1.9)	0.7 (0-1.6)	-0.3(-1.35-0.8)	1 (0- 2.3)	0.9 (0- 2.3)	-0.2(-1.6-1.3)	
p		<0.001			0.458			
Post enj.1.ay	Post enj.6.ay	0.81 ± 0.5	0.64 ± 0.42	-0.17 ± 0.38	0.97 ± 0.61	1.0 ± 0.69	0.04 ± 0.44	0.106
		0.7 (0-1.75)	0.7 (0- 1.6)	-0.1 (1.35-0.6)	1 (0-2.3)	0.9 (0-2.3)	0 (-0.8-1.3)	
p		0.014			0.627			
Not: Mean ± SD/ Median- (Min-Max) p: Paired T-Test, p*: Mann Whitney U-Test Not: parametre 1: enjeksiyon öncesi; parametre 2: enjeksiyon sonrası								

Tablo 4. LogMAR Ölçümleri



Şekil 6. Hastaların 1. ve 6. ay LogMAR ölçümleri

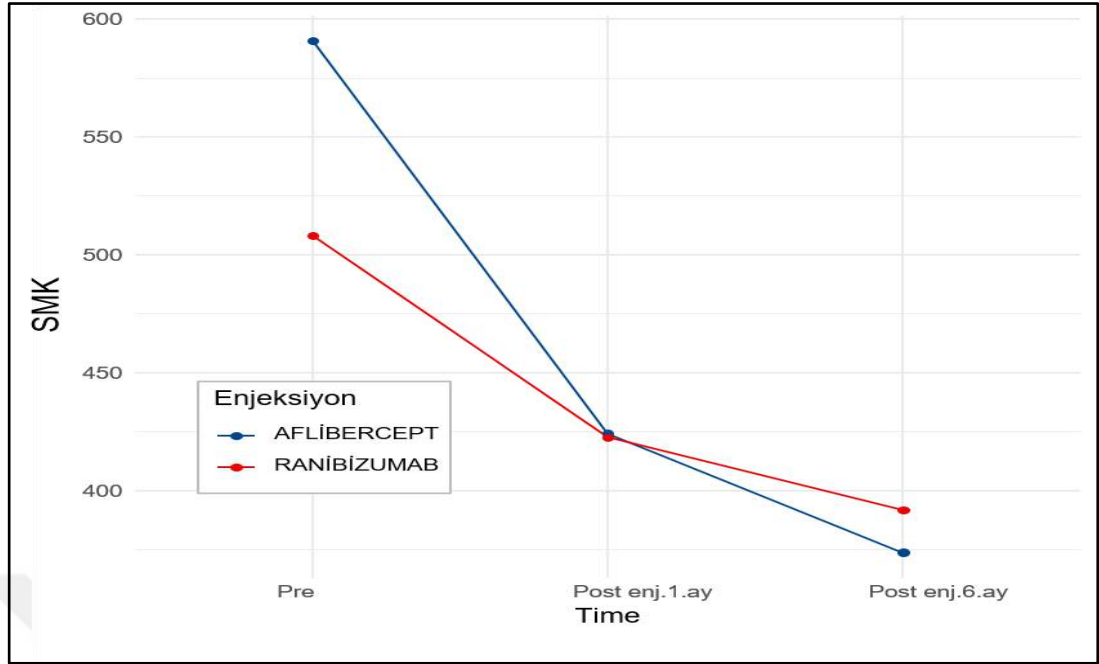
İVA grubunda enjeksiyon öncesi ortalama SMK değeri $590.7 \pm 183.8 \mu\text{m}$, enjeksiyon sonrası 1. aydaki ortalama SMK değeri $424.1 \pm 191.7 \mu\text{m}$ ve 6. aydaki ortalama SMK değeri ise $373.76 \pm 171.54 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. İVA grubunda SMK değerindeki azalma, enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası hem 1. ayda ($p < 0.001$) hem de 6. ayda ($p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 5).

İVR grubunda ise enjeksiyon öncesi ortalama SMK değeri $508.11 \pm 184.15 \mu\text{m}$, enjeksiyon sonrası 1. aydaki ortalama SMK değeri $422.64 \pm 158.86 \mu\text{m}$ ve 6. aydaki ortalama SMK değeri ise $391.75 \pm 127.73 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. İVR grubunda SMK değerindeki azalmanın, enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası hem 1. ayda ($p: 0.023$) hem de 6. ayda ($p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (Tablo 5). İVR ve İVA grubunu SMK ölçümleri açısından karşılaştırdığımızda ise her 2 grupta enjeksiyon sonrası 1. ayda ortalama SMK'deki azalma miktarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0.129$). Fakat İVA grubunda enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 6. ayda SMK'deki azalma miktarı İVR grubuna göre daha fazla saptandı. İki grup arasında 6. ayda saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p: 0.032$) (Tablo5).

Her iki AntiVEGF'in SMK üzerine etkisi şekil 7'de gösterilmiştir.

SMK		AFLİBERSEPT			RANİBİZUMAB			
PARAMETRELER								
Parametre 1	Parametre 2	Parametre 1	Parametre 2	Fark	Parametre 1	Parametre 2	Fark	p*
Pre	Post enj.1.ay	590.71 ± 183.81	424.18 ± 191.75	-166.53 ± 224.99	508.11 ± 184.15	422.64 ± 158.86	-85.47 ± 216.48	0.129
		559.5 (321 - 1031)	369.5 (193 - 972)	-170.5 (-641 - 317)	470 (251 - 1010)	408.5 (184 - 885)	-83.5 (-597 - 396)	
p		<0.001			0.023			
Pre	Post enj.6.ay	590.71 ± 183.81	373.76 ± 171.54	-216.94 ± 212.64	508.11 ± 184.15	391.75 ± 127.73	-116.36 ± 169.37	0.032
		559.5 (321 - 1031)	324 (193 - 1095)	-158.5 (-699 - 131)	470 (251 - 1010)	369.5 (232 - 726)	-124.5 (-466 - 280)	
p		<0.001			<0.001			
Post enj.1.ay	Post enj.6.ay	424.18 ± 191.75	373.76 ± 171.54	-50.41 ± 231.09	422.64 ± 158.86	391.75 ± 127.73	-30.89 ± 194.59	0.986
		369.5 (193 - 972)	324 (193 - 1095)	-19.5 (-735 - 663)	408.5 (184 - 885)	369.5 (232 - 726)	-24 (-431 - 391)	
p		0.212			0.347			
Not: Mean ± SD/ Median - (Min-Max) p: Paired T-Test, p*: Mann Whitney U-Test								
Not: parametre 1: enjeksiyon öncesi; parametre 2: enjeksiyon sonrası mikron düzeyi								

Tablo 5. Santral makula kalınlık (SMK) ölçümleri



Şekil 7. Hastaların 1. ve 6. aydaki SMK ölçümleri

İVA grubunda enjeksiyon öncesi 25 gözde HRN izlendi. Enjeksiyon sonrası 1. ayda 13 gözde HRN var iken 21 gözde HRN izlenmedi. 6. aydaki ölçümlerde ise 11 gözde HRN saptanır iken 23 gözde HRN izlenmedi. Afliberseptin HRN sayısını azaltması enjeksiyon öncesine göre hem 1. ayda ($p<0.001$) hem de 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 6).

İVR grubunda enjeksiyon öncesi 25 gözde HRN izlendi. Enjeksiyon sonrası 1. ayda 15 gözde HRN saptanır iken 21 gözde HRN izlenmedi. 6. aydaki ölçümlerde ise 14 gözde HRN saptanır iken 22 gözde HRN izlenmedi. Ranibizumabın HRN sayısını azaltması enjeksiyon öncesine göre hem 1. ayda ($p<0.001$) hem de 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 6).

İVA ve İVR grupları HRN sayısında azalma açısından karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ayda ve 6. ayda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p: 0,928$; $p: 0,779$ sırasıyla) (Tablo 6).

HRN		AFLİBERSEPT		RANİBİZUMAB		p*
		VAR	YOK	VAR	YOK	
Post enj.1.ay vs Pre	VAR	13 (52.0%)	0 (0.0%)	15 (55.6%)	0 (0.0%)	0,928
	YOK	12 (48.0%)	9 (100.0%)	12 (44.4%)	9 (100.0%)	
	p	<0.001		<0.001		
Post enj.6.ay vs Pre	VAR	10 (40.0%)	1 (11.1%)	14 (51.9%)	0 (0.0%)	0,779
	YOK	15 (60.0%)	8 (88.9%)	13 (48.1%)	9 (100.0%)	
	p	<0.001		<0.001		
Post enj.6.ay vs Post enj.1.ay	VAR	10 (76.9%)	1 (4.8%)	12 (80.0%)	2 (9.5%)	0,839
	YOK	3 (23.1%)	20 (95.2%)	3 (20.0%)	19 (90.5%)	
	p	0.617		1		
Not: n (%)- p*: Woolf's Method ,p: McNemar's Test						

Tablo 6. Hastaların HRN ölçümleri

İVA grubunda en büyük İRK'in ortalama horizontal boyutu enjeksiyon öncesi $476.68 \pm 283.83 \mu\text{m}$, enjeksiyon sonrası 1. ayda $259.0 \pm 344.92 \mu\text{m}$ ve 6. ayda ise $286.85 \pm 409.07 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. İVA grubunda en büyük İRK'in horizontal boyutundaki azalmanın, enjeksiyon öncesine kıyasla enjeksiyon sonrası hem 1. ayda ($p < 0.001$) hem de 6. ayda ($p: 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 7).

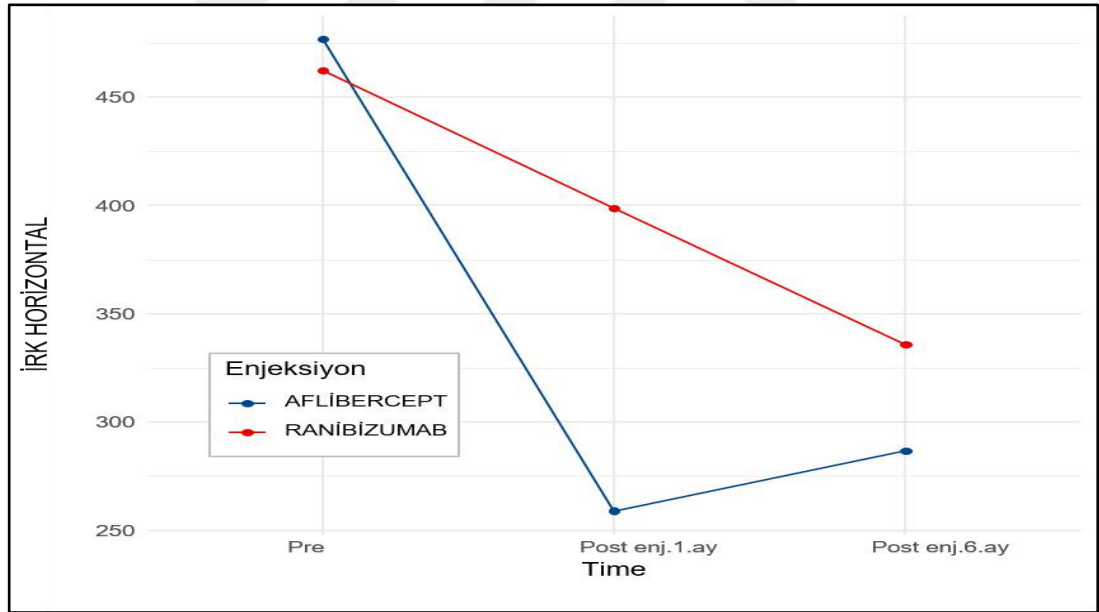
İVR grubunda ise en büyük İRK'in ortalama horizontal boyutu enjeksiyon öncesi $462.39 \pm 269.27 \mu\text{m}$, enjeksiyon sonrası 1. ayda $398.78 \pm 310.12 \mu\text{m}$ ve 6. ayda ise $335.89 \pm 290.78 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Bu grupta enjeksiyon öncesine göre en büyük İRK'in horizontal boyutundaki azalma enjeksiyon sonrası 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı değil iken ($p: 0.259$) 6. ayda anlamlı idi ($p: 0.026$) (Tablo 7).

İVR ve İVA gruplarını karşılaştırdığımızda ise enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ayda en büyük İRK'in horizontal boyutundaki azalma miktarı İVA grubunda İVR grubuna göre daha fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p: 0.043$) enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 6. ayda en büyük İRK'in horizontal boyutundaki azalma miktarının her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p: 0.416$) (Tablo 7).

İVR ve İVA grubunda en büyük İRK'in horizontal boyutundaki değişim şekil 8'de gösterilmiştir.

İRK		AFLİBERSEPT			RANİBİZUMAB			
PARAMETRELER								
Parametre 1	Parametre 2	Parametre 1	Parametre 2	Fark	Parametre 1	Parametre 2	Fark	p*
Pre	Post enj.1.ay	476.68 ± 283.83	259.0 ± 344.92	-217.68 ± 290.12	462.39 ± 269.27	398.78 ± 310.12	-63.61 ± 332.87	0.043
		446.5 (0 - 1553)	183.5 (0 - 1821)	-198.5 (-773 - 271)	444 (0 - 1241)	328.5 (0 - 1271)	-82 (-821 - 621)	
p		<0.001			0.259			
Pre	Post enj.6.ay	476.68 ± 283.83	286.85 ± 409.07	-189.82 ± 319.64	462.39 ± 269.27	335.89 ± 290.78	-126.5 ± 327.43	0.416
		446.5 (0 - 1553)	215.5 (0 - 2263)	-160 (-773 - 710)	444 (0 - 1241)	323.5 (0 - 1183)	-96.5 (-1033 - 718)	
p		0.001			0.026			
Post enj.1.ay	Post enj.6.ay	259.0 ± 344.92	286.85 ± 409.07	27.85 ± 232.7	398.78 ± 310.12	335.89 ± 290.78	-62.89 ± 368.07	0.220
		183.5 (0 - 1821)	215.5 (0 - 2263)	0 (-306 - 571)	328.5 (0 - 1271)	323.5 (0 - 1183)	0 (-978 - 625)	
p		0.49			0.312			
Not: Mean ± SD/ Median- (Min-Max) p: Paired T-Test, p*: Mann Whitney U-Test								
Not: parametre 1: enjeksiyon öncesi; parametre 2: enjeksiyon sonrası en büyük intraretinal kistin (İRK) horizontal çapının µm olarak ölçümü								

Tablo 7. En büyük intraretinal kistin (İRK) horizontal boyutunun ölçümleri



Şekil 8. Hastaların 1. ve 6. aydaki İntaretinal kist (İRK HRZ) ölçümleri

İVA grubunda SRS'nin ortalama vertikal boyutu enjeksiyon öncesi $56.26 \pm 90.1 \mu\text{m}$, enjeksiyon sonrası 1. ayda $46.94 \pm 112.77 \mu\text{m}$ ve 6. ayda ise $26.91 \pm 114.55 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. İVA grubunda SRS'nin ortalama vertikal boyutundaki azalmanın, enjeksiyon öncesine kıyasla enjeksiyon sonrası 1. ayda istatistiksel olarak

anlamli olmadigi gözlenirken (p: 0.672) 6. ayda anlamli fark olduğu gözlendi (p:0.042) (Tablo 8).

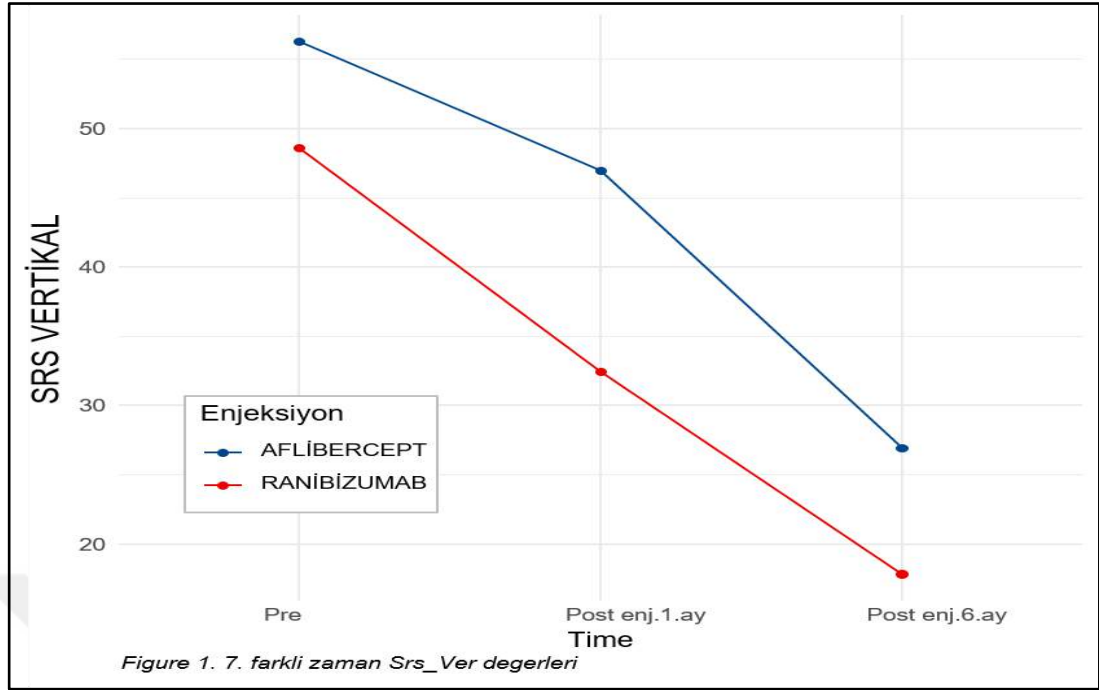
İVR grubunda ise SRS'nin ortalama vertikal boyutu enjeksiyon öncesi 48.58 ± 80.62 , enjeksiyon sonrası 1. ayda 32.44 ± 57.74 μm ve 6. ayda ise 17.83 ± 44.86 μm olarak ölçüldü. Bu grupta enjeksiyon öncesine göre SRS'nin vertikal boyutundaki azalma hem 1. ayda (p: 0.232) hem de 6. ayda (p: 0.062) istatistiksel olarak anlamli değildi (Tablo 8).

SRS'nin ortalama vertikal boyutundaki azalma bakımından İVR ve İVA grubunu karşılaştırdığımızda ise enjeksiyon öncesine kıyasla enjeksiyon sonrası hem 1. ayda (p: 0.282) hem de 6. ayda (p: 0.433) her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark izlenmedi (Tablo 8).

İVR ve İVA grubunda SRS vertikal çap değişimleri şekil 9'da gösterilmiştir.

SRS		AFLİBERSEPT			RANİBİZUMAB			
PARAMETRELER								
Parametre 1	Parametre 2	Parametre 1	Parametre 2	Fark	Parametre 1	Parametre 2	Fark	p*
Pre	Post enj.1.ay	56.26 ± 90.1	46.94 ± 112.77	-9.32 ± 127.2	48.58 ± 80.62	32.44 ± 57.74	-16.14 ± 79.62	0.282
		0 (0 - 444)	0 (0 - 559)	0 (-230 - 559)	0 (0 - 264)	0 (0 - 236)	0 (-264 - 144)	
p		0.672			0.232			
Pre	Post enj.6.ay	56.26 ± 90.1	26.91 ± 114.55	-29.35 ± 80.69	48.58 ± 80.62	17.83 ± 44.86	-30.75 ± 94.77	0.433
		0 (0 - 444)	0 (0 - 656)	0 (-177 - 212)	0 (0 - 264)	0 (0 - 220)	0 (-264 - 220)	
p		0.042			0.062			
Post enj.1.ay	Post enj.6.ay	46.94 ± 112.77	26.91 ± 114.55	-20.03 ± 135.79	32.44 ± 57.74	17.83 ± 44.86	-14.61 ± 69.91	0.891
		0 (0 - 559)	0 (0 - 656)	0 (-559 - 442)	0 (0 - 236)	0 (0 - 220)	0 (-236 - 220)	
p		0.396			0.218			
Not: Mean ± SD/ Median- (Min-Max) p: Paired T-Test, p*: Mann Whitney U-Test								
Not: parametre 1: enjeksiyon öncesi; parametre 2: enjeksiyon sonrası mikron miktarı								

Tablo 8. Subretinal sıvının (SRS) vertikal boyutunun ölçümleri



Şekil 9. Hastaların 1. ve 6. ay vertikal SRS boyutunun ölçümleri

İVA grubunda Santral 1 mm’lik alanda ortalama DRIL genişliği enjeksiyon öncesi $844.82 \pm 265.92 \mu\text{m}$, enjeksiyon sonrası 1. ayda $525.5 \pm 383.28 \mu\text{m}$ ve 6. ayda ise $417.21 \pm 376.75 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. İVA grubunda DRIL genişliğindeki azalmanın, enjeksiyon öncesine kıyasla enjeksiyon sonrası hem 1. ayda ($p<0,001$) hem de 6. ayda ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 9).

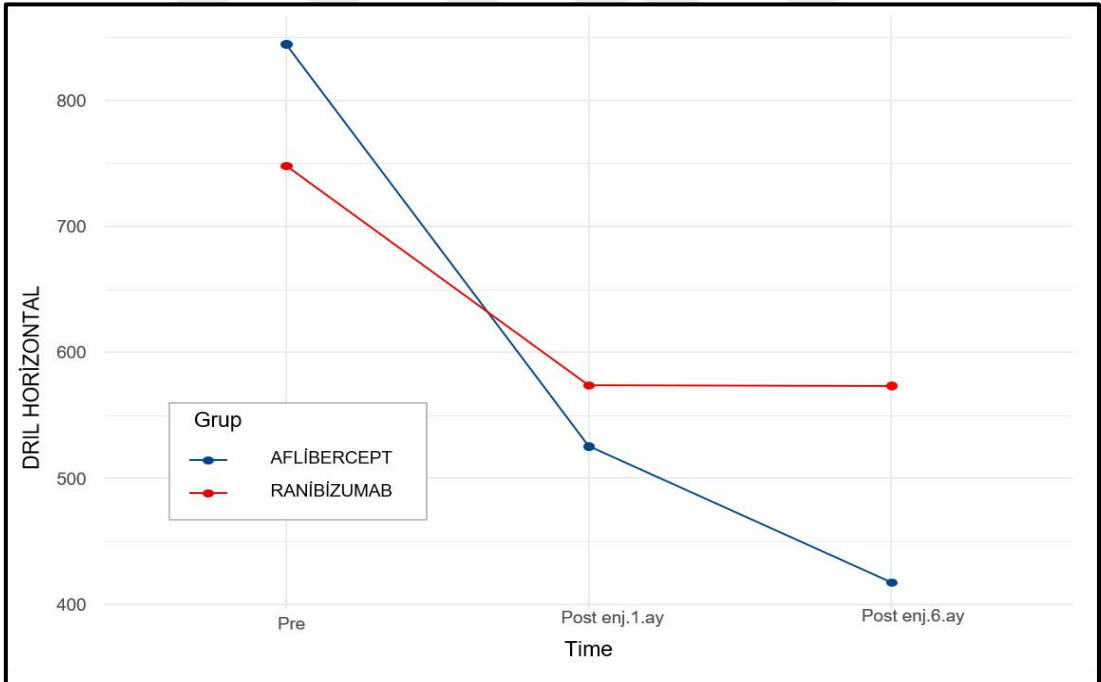
İVR grubunda ise Santral 1 mm’lik alanda ortalama DRIL genişliği enjeksiyon öncesi $748.31 \pm 368.93 \mu\text{m}$, enjeksiyon sonrası 1. ayda $574.03 \pm 406.23 \mu\text{m}$ ve 6. ayda ise $573.44 \pm 387.84 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Bu grupta enjeksiyon öncesine göre DRIL genişliğindeki azalmanın enjeksiyon sonrası hem 1. ayda ($p:0,001$) hem de 6. ayda ($p:0,006$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (Tablo 9).

İVR ve İVA grubunu DRIL genişliğindeki azalma açısından karşılaştırdığımızda ise enjeksiyon öncesine kıyasla enjeksiyon sonrası 1.ayda ($p: 0,100$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmez iken 6.ayda ($p: 0.009$) İVA grubunun DRIL genişliğindeki azalma miktarı istatistiksel olarak daha fazla idi (Tablo 9).

Her 2 grubun DRIL genişliğindeki değişimleri şekil 10’da gösterilmiştir.

DRIL		AFLİBERSEPT			RANİBİZUMAB			
PARAMETRELER								
Parametre 1	Parametre 2	Parametre 1	Parametre 2	Fark	Parametre 1	Parametre 2	Fark	p*
Pre	Post enj.1.ay	844.82 ± 265.92	525.5 ± 383.28	-319.32 ± 368.43	748.31 ± 368.93	574.03 ± 406.23	-174.28 ± 282.36	0.100
		1000 (0 - 1000)	541.5 (0 - 1000)	-250 (-1000 - 31)	1000 (0 - 1000)	688.5 (0 - 1000)	-5 (-1000 - 300)	
p		<0.001			0,001			
Pre	Post enj.6.ay	844.82 ± 265.92	417.21 ± 376.75	-427.62 ± 380.84	748.31 ± 368.93	573.44 ± 387.84	-174.86 ± 360.19	0.009
		1000 (0 - 1000)	426.5 (0 - 1000)	-372.5 (-1000 - 21)	1000 (0 - 1000)	695 (0 - 1000)	-14 (-1000 - 760)	
p		<0.001			0,006			
Post enj.1.ay	Post enj.6.ay	525.5 ± 383.28	417.21 ± 376.75	-108.29 ± 273.9	574.03 ± 406.23	573.44 ± 387.84	-0.58 ± 348.22	0.253
		541.5 (0 - 1000)	426.5 (0 - 1000)	0 (-750 - 571)	688.5 (0 - 1000)	695 (0 - 1000)	0 (-1000 - 893)	
p		0,028			0,992			
Not: Mean ± SD/ Median - (Min-Max) p: Paired T-Test, p*: Mann Whitney U-Test								

Tablo 9. Retina iç katlarında düzensizlik (DRIL) ölçümleri



Şekil 10. Hastaların 1. ve 6. ay horizontal DRIL boyutunun ölçümleri

İVA grubunda enjeksiyon öncesi 26 gözde EZ bozukluğu izlendi. Enjeksiyon sonrası 1. ayda 22 gözde EZ bozukluğu saptanırken 12 gözde EZ’nin sağlam olduğu gözlemlendi. 6. aydaki ölçümlerde ise 14 gözde EZ bozukluğu saptanırken 20 gözde

EZ sağlam idi. Afliberseptin EZ bozukluğunu iyileştirmesine baktığımızda enjeksiyon öncesine göre 1. ayda (p:0.221) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaz iken 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olduğu saptandı (p: 0.001) (Tablo 10).

İVR grubunda ise enjeksiyon öncesi 29 gözde EZ bozukluğu izlendi. Enjeksiyon sonrası 1. ayda 27 gözde EZ bozukluğu tespit edilirken 9 gözde EZ'nin sağlam olduğu gözlemlendi. 6. aydaki ölçümlerde ise 21 gözde EZ bozuk iken 15 gözde EZ sağlam idi. Ranibizumabın EZ bozukluğunu iyileştirmesine baktığımızda ise enjeksiyon öncesine göre hem 1.ayda (p: 0.683) hem de 6. ayda (p: 0.683) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmadı (Tablo 10).

İVA ve İVR grupları EZ bozukluğunun düzelmesi açısından karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ay ve 6. ayda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p: 0.751; p: 0.553 sırasıyla) (Tablo 10).

EZ		AFLİBERSEPT		RANİBİZUMAB		p*
		SAĞLAM	BOZUK	SAĞLAM	BOZUK	
Post enj.1.ay vs Pre	SAĞLAM	7 (87.5%)	5 (19.2%)	5 (71.4%)	4 (13.8%)	0.751
	BOZUK	1 (12.5%)	21 (80.8%)	2 (28.6%)	25 (86.2%)	
	p	0.221		0.683		
Post enj.6.ay vs Pre	SAĞLAM	8 (100.0%)	12 (46.2%)	4 (57.1%)	11 (37.9%)	0.553
	BOZUK	0 (0.0%)	14 (53.8%)	3 (42.9%)	18 (62.1%)	
	p	0.001		0.061		
Post enj.6.ay vs Post enj.1.ay	SAĞLAM	10 (83.3%)	10 (45.5%)	4 (44.4%)	11 (40.7%)	0.779
	BOZUK	2 (16.7%)	12 (54.5%)	5 (55.6%)	16 (59.3%)	
	p	0.043		0.211		
Not: n (%) - p*: Woolf's Method , p: McNemar's Test						

Tablo 10: Elipsoid zon (EZ) ölçümleri

İVA grubunda enjeksiyon öncesi 25 gözde DLM bozukluğu izlendi. Enjeksiyon sonrası 1. ayda 16 gözde DLM bozuk iken 18 gözde DLM sağlam idi. 6. aydaki ölçümlerde ise 12 gözde DLM bozuk iken, 22 gözde DLM sağlam idi. Afliberseptin DLM bozukluğunu düzeltmesine baktığımızda enjeksiyon öncesine

göre hem 1.ayda (p: 0.016) hem de 6. ayda (p: 0.002) istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme görüldü.

İVR grubunda ise enjeksiyon öncesi 25 gözde DLM bozukluğu izlendi. Enjeksiyon sonrası 1. ayda 25 gözde DLM bozukluğu var iken 11 gözde DLM sağlam idi. 6. aydaki ölçümlerde ise 18 gözde DLM bozukluğu saptanır iken, 15 gözde DLM sağlam idi. Ranibizumabın DLM bozukluğunu düzeltmesine baktığımızda ise enjeksiyon öncesine göre hem 1.ayda (p:1.000) hem de 6. ayda (p: 0.096) istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme görülmedi.

İVA ve İVR grupları karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ay ve 6. ayda DLM bozukluğunun düzelmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (p: 0.118; p: 0.264 sırasıyla) (Tablo 11).

DLM		AFLİBERSEPT		RANİBİZUMAB		p*
		SAĞLAM	BOZUK	SAĞLAM	BOZUK	
Post enj.1.ay vs Pre	SAĞLAM	8 (88.9%)	10 (40.0%)	8 (72.7%)	3 (12.0%)	0.118
	BOZUK	1 (11.1%)	15 (60.0%)	3 (27.3%)	22 (88.0%)	
	p	0.016		1		
Post enj.6.ay vs Pre	SAĞLAM	8 (88.9%)	14 (56.0%)	8 (72.7%)	10 (40.0%)	0.264
	BOZUK	1 (11.1%)	11 (44.0%)	3 (27.3%)	15 (60.0%)	
	p	0.002		0.096		
Post enj.6.ay vs Post enj.1.ay	SAĞLAM	14 (77.8%)	8 (50.0%)	9 (81.8%)	9 (36.0%)	0.634
	BOZUK	4 (22.2%)	8 (50.0%)	2 (18.2%)	16 (64.0%)	
	p	0.386		0.07		
Not: n (%)- p*: Woolf's Method p: McNemar's Test						

Tablo 11. Dış limitan membran (DLM) ölçümleri

İVA grubunda enjeksiyon öncesi 2 hastada ERM görülmüş bu durum 1. ayda da devam etmiştir. 6. ayda ise 2 ERM'de değişiklik saptanmazken 1 yeni ERM vakası eklenmiştir. İVR grubunda ise enjeksiyon öncesi 2 hastada ERM görülmüş bu durum 1. ayda da devam etmiştir. 6. ayda ise 2 gözdeki ERM'de değişiklik saptanmazken 2 gözde yeni ERM saptanmıştır.

İVA ve İVR grupları karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ve 6. aydaki ERM'yi iyileştirmede iki anti-VEGF arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:1; p:0.809 sırasıyla) (Tablo12)

ERM		AFLİBERSEPT		RANİBİZUMAB		p*
		VAR	YOK	VAR	YOK	
Post enj.1.ay vs Pre	VAR	2 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	1.000
	YOK	0 (0.0%)	32 (100.0%)	0 (0.0%)	34 (100.0%)	
	p	1		1		
Post enj.6.ay vs Pre	VAR	2 (100.0%)	1 (3.1%)	2 (100.0%)	2 (5.9%)	0.809
	YOK	0 (0.0%)	31 (96.9%)	0 (0.0%)	32 (94.1%)	
	p	1		0.48		
Post enj.6.ay vs Post enj.1.ay	VAR	2 (100.0%)	1 (3.1%)	2 (100.0%)	2 (5.9%)	0.809
	YOK	0 (0.0%)	31 (96.9%)	0 (0.0%)	32 (94.1%)	
	p	1		0.48		
Not: n (%) - p*: Woolf's Method , p: McNemar's Test						

Tablo 12. Epiretinal membran (ERM) ölçümleri

Çalışmamızda EİDGK (logMAR) ve OKT bulgularını karşılaştırdığımızda başlangıçtaki SMK ölçümü ile 6. aydaki SMK ölçümü arasında negatif korelasyon izlendi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (r: -0.316; p: 0.008) (Tablo13-14)

Parametre	Fark_Logmar_Pre_1m		Fark_Logmar_Pre_6m	
	r	p	r	p
Pre_İRK_Hrz	-0.027	0.824	-0.062	0.612
Pre_SMK	-0.111	0.361	-0.316	0.008
Pre_SRS_Ver	-0.022	0.859	-0.215	0.074
Pre_DRIL_Hor	0.017	0.89	-0.027	0.823
Not: Spearman's Correlation Test				

Tablo 13. EİDGK ve OKT bulguları arasındaki değişkenler 1

Pre_DRIL	VAR (58)	YOK (12)	p
Fark_Logmar_Pre_1m	-0.11 ± 0.37 0 (-1.4 - 0.8)	-0.19 ± 0.33 -0.18 (-1.05 - 0.3)	0.289
Fark_Logmar_Pre_6m	-0.16 ± 0.55 -0.15 (-1.6 - 1.3)	-0.31 ± 0.32 -0.3 (-1.05 - 0.3)	0.232
Pre_DLM	BOZUK (50)	SAĞLAM (20)	
Fark_Logmar_Pre_1m	-0.13 ± 0.4 0 (-1.4 - 0.8)	-0.11 ± 0.27 0 (-1 - 0.3)	0.935
Fark_Logmar_Pre_6m	-0.18 ± 0.58 -0.23 (-1.6 - 1.3)	-0.2 ± 0.34 -0.18 (-0.95 - 0.5)	0.891
Pre_ERM	VAR (4)	YOK (66)	
Fark_Logmar_Pre_1m	0.03 ± 0.21 0 (-0.2 - 0.3)	-0.13 ± 0.37 0 (-1.4 - 0.8)	0.340
Fark_Logmar_Pre_6m	-0.09 ± 1.13 -0.15 (-1.35 - 1.3)	-0.19 ± 0.48 -0.2 (-1.6 - 1.3)	0.960
Pre_EZ	DEFEKT (55)	İNTAKT (15)	
Fark_Logmar_Pre_1m	-0.14 ± 0.4 0 (-1.4 - 0.8)	-0.05 ± 0.19 0 (-0.4 - 0.3)	0.436
Fark_Logmar_Pre_6m	-0.18 ± 0.57 -0.2 (-1.6 - 1.3)	-0.2 ± 0.32 -0.2 (-0.95 - 0.5)	1.000
Pre_HRN	VAR (47)	YOK (23)	
Fark_Logmar_Pre_1m	-0.13 ± 0.37 0 (-1.4 - 0.8)	-0.1 ± 0.36 0 (-1.4 - 0.3)	0,289
Fark_Logmar_Pre_6m	-0.19 ± 0.54 -0.3 (-1.35 - 1.3)	-0.17 ± 0.48 -0.13 (-1.6 - 0.8)	0,232
(m) Mann Whitney U Test -- Mean ± SD/Median (Min-Max)			

Tablo 14. EİDGK ve OKT bulguları arasındaki değişkenler 2

5. TARTIŞMA

RVT önemli bir görme kaybı nedeni olup DRP'den sonra en sık görülen retinanın vasküler hastalığıdır (1). RVT, ileri yaş ve HT başta olmak üzere oküler ve sistemik birçok risk faktörüne sahiptir (76). Wong ve ark.'nın toplum bazlı çalışmasında özellikle KAH ve HT'nin RVT açısından riskli faktörler olduğu, lipid profili ve DM'nin ise RVT ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Bunun nedenini toplumda RVT sayısının az olmasıyla ilişkilendirmişlerdir (175).

Bizim çalışmamızda ise en sık görülen ek hastalık HT olup hastaların %40 'ında vardı. Diğer ek hastalıklardan DM %28,6; KAH ise % 12,9 olarak görüldü.

RVT erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta ve 50-70 yaşları arasında izlenmektedir (176). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 56,82 yıl olarak saptandı. Hastalarımızın %44,3'ü kadın, %55,7'si erkek idi. RVT %58,6 ile sağ gözde; %41,4 ile sol gözde görüldü. Çalışmamızdaki olgular yaş, cinsiyet ve tutulum açısından literatüre benzerdi.

RVT'de MÖ önemli bir görme kaybı nedenidir. Birçok kaynakta RVT, SRVT ve RVDT olmak üzere iki başlık altında toplanır. Klinik görünümleri, patogenezi ve ayrıca retinada neden oldukları değişikliklerin benzerliği nedeniyle biz bu iki başlığı anti-VEGF gruplarında RVT olarak ele aldık (177).

SRVT'de ranibizumab tedavisi ile ilgili çok merkezli randomize bir çalışma olan CRUISE çalışmasının 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan grubunda 6. ayda ortalama 14,9 harf kazanımı; 0,3 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan grubunda ise 12,7 harf kazanımı sağlanmış olup tedavi gruplarının sham enjeksiyon grubuna göre üstün olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada ranibizumabın 6. ayda ortalama SMK'de azalma miktarı açısından da sham grubuna göre üstün olduğu izlenmiştir (119).

Campochiaro ve ark.'nın BRAVO çalışmasına bakıldığında; 6 ayda 15 harften fazla düzelme, 0,3 mg ranibizumab grubunun %55,2'sinde, 0,5 mg ranibizumab grubunun %61,1'inde ve sham grubunun ise %28,8'inde gözlenmiş olup her 2 ranibizumab grubundaki düzelme oranları plasebo grubuna göre yüksek izlenmiştir. Bu çalışmada 6 ayda OKT'de SMK değerleri, 0,5 mg ranibizumab grubunda 345 µm ve sham grubunda ise 158 µm azalmış olup tedavi gruplarının sham enjeksiyon grubuna göre üstün olduğu görülmüştür (178).

Hem BRAVO hem de CRUISE çalışmasında SMK azalması ile harf kazanımı arasında 6. ve 12. ayda daha güçlü bir ilişki olduğu da belirtilmiştir (179)

Wykrota ve ark. ortalama 3 doz 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan 16 RVT hastasında 6 ayda harf kazanımının 13 olduğu, SMK'deki azalma miktarının ise 366 µm olduğunu tespit etmişlerdir (180).

Çalışmamızda İVR grubunda enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ve 6. aydaki harf kazanımlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p: 0.095; p: 0.627 sırasıyla). Ancak 1. aydaki harf kazanımının daha iyi olduğu 6. aya kadar harf kazanımının azalmış olduğu tespit edildi. Anatomik olarak ise enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ve 6. ayda SMK'deki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.

Afliberceptin SRVT hastalarında kullanımıyla ilgili çok merkezli, randomize ve prospektif bir çalışma olan COPERNICUS çalışmasında 189 hastanın 115'ine 2 mg İVA enjeksiyonu, 84'üne sham enjeksiyonu uygulanmıştır. İVA grubunda hastalara ilk 6 ay aylık enjeksiyon yapılmış ve bu gruptaki hastaların %56,1'i 15 veya daha fazla harf kazanmış olup sham grubunda ise bu oranın sadece %12,3 olarak tespit edilmiştir. İlk enjeksiyon sonrası İVA grubunda SMK'da yaklaşık 400 µm azalma görülmüş ve bu durum 24 hafta boyunca korunmuştur (181). GALILEO çalışması da COPERNICUS çalışmasına benzerdir. Bu çalışmaya katılan 177 hastada 2 mg İVA enjeksiyonu yapılan grup ile sham enjeksiyonu yapılan grup kıyaslanmıştır. Aynı çalışmada İVA grubunda her 4 haftada bir 24 hafta boyunca enjeksiyon uygulanmış ve bu grupta ortalama 18 harf; sham enjeksiyonu grubunda ise ortalama 3,3 harf kazanımı gerçekleşmiştir (129).

Bizim çalışmamızda da İVA grubunda hem harf kazanımı hem de SMK'deki azalma açısından enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görüldü. Ancak GALILEO ve COPERNICUS çalışmalarında 6; bizim çalışmamızda ise 3 yükleme dozu İVA yapılmıştır.

Osaka ve ark. anti-VEGF tedavisi alan hastalarda tek yükleme dozu sonrasında PRN rejimiyle takip edilen hastalar ile aylık 3 yükleme dozu sonrasında PRN rejimiyle takip edilen hastaların verilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada hem harf kazanımı hem de SMK azalması bakımından 12. ayda 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (182).

Wang ve ark. RVDT'ye bağılı MÖ tedavisinde aflibercept etkinliğini değerlendiren çalışmalarında 32 hastanın 32 gözüne 1 kez 2 mg aflibercept uygulanıp 3 ay boyunca aylık takipler yapılmıştır. Birinci, 2. ve 3. ayda ortalama EİDGK'de anlamlı artış; ortalama SMK değerlerinde de anlamlı azalma saptanmıştır. Böylelikle afliberceptin MÖ tedavisinde 3 ay boyunca etkili olabileceği görülmüştür (183).

Çalışmamızda 3 yükleme dozu sonrası PRN rejimiyle takip edilmiş hastaları değerlendirdik. Çalışmamızın İVA grubu, daha az enjeksiyon sayısına rağmen COPERNICUS ve GALILEO çalışmalarına benzer başarı göstermiştir.

Chatziralli ve ark.'nın çalışmasında 62 SRVT hastası İVR ve İVA olarak 2 gruba ayrılmış ve 18 aylık sonuçları karşılaştırılmıştır. Hastalara 3 yükleme dozu sonrası PRN rejimi uygulanmıştır. Bu çalışmanın 6. ayında İVR grubunun ortalama EİDGK değeri $66,2 \pm 7,2$ harf; İVA grubunun ise $61,3 \pm 7,3$ harf olarak saptanmıştır. İki grubun 12. ve 18. ayında harf kazanımı ve SMK azalması benzer görülmüştür (184).

Saishin ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise 21 hastanın 21 gözünde İVA-İVR etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada hastalara 2 ay aralıklarla 1 doz İVR veya İVA enjeksiyonu yapılmış ve 6. ay sonunda harf kazanımı ve SMK azalması bakımından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Fakat İVR grubunda SMK dalgalanmaları varken İVA grubunda bu dalgalanmalar saptanmamıştır. Bu çalışmada ilk enjeksiyondan 2 ay sonra hastaların hümör akznde VEGF düzeylerine bakılmıştır. İVA grubunda hümör akzde VEGF düzeyleri saptanamayacak seviyelere inmişken İVR grubunda ise azalma sağlansa da hümör akzde VEGF izlenmiştir. İVR grubundaki SMK dalgalanmaları bu sebebe bağlanmıştır (185).

Bizim alışmamızda enjeksiyon sonrası 1. ayda İVA ve İVR grupları arasında EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, 6. ayda İVA grubunda SMK'deki azalma İVR grubuna göre daha fazla saptanmıştır. Bu durum afliberceptin yarı ömrünün daha uzun olması ve PIGF ile birlikte tüm VEGF formlarına etkili olması nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda SMK'nin EİDGK zerine olan etkisi enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı değilken enjeksiyon

öncesi ve enjeksiyon sonrası 6. aydaki EİDGK ve SMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü (p: 0.008).

HRN, OCT'de küçük, oval şekilli, sınırları belirgin, RPE reflesine eşit veya daha fazla refle veren noktalar olarak belirtilmektedir (186). HRN'lerin intraretinal sert eksüdaların gelişimindeki ilk aşama olduğu veya kan-retina bariyerinin harabiyeti nedeniyle meydana gelen lipoprotein ekstrasvazasyonu sonucunda olduğu tahmin edilmektedir (187).

Coscas G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ranibizumab ile tedavi edilen yaş tip YBMD hastalarında HRN miktarında belirgin azalma izlendiği tespit edilmiştir. HRN miktarı, enjeksiyon sonrası ilk 3 aylık süreçte belirgin olarak azalmış, nükste görülen ilk değişiklik ve tedaviden sonra kaybolan ilk belirteç olduğu görülmüş, buna bağlı olarak HRN'nin erken inflamatuvar reaksiyonu göstermede kullanılabileceği belirtilmiştir (188). HRN varlığı daha sonra RVT ve diyabetik MÖ gibi farklı retina hastalıklarında da bildirilmiştir (189,190).

Uji ve ark. diyabetik MÖ olan hastalarda HRN'lerin DLM bozukluğu, EZ bozukluğu ve düşük görme seviyesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (191).

Coscas ve ark. HRN'ların kaybolmasının YBMD ve polipoidal koroidal vaskülopatide (PKV) EİDGK ile ilişkili olduğunu bildirmişken Akagi-Kurashige ve ark. 35 YBMD, 61 PKV hastasında yaptıkları çalışmada başlangıçtaki HRN'lerin tek değişkenli regresyon analizinde final EİDGK ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (192,193).

Mo ve ark. SRVT ve RVT hastalarında dış retinal tabakadaki HRN'lerin final EİDGK ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki içinde olduğunu fakat vitreus boşluğundaki ve iç retinal tabakadaki HRN'lerin final EİDGK arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığını söylemiştir (194).

Chatzirallil ve ark.'nın bir çalışmasında DRP veya RVDT nedeniyle MÖ gelişen olgulara intravitreal deksametazon veya ranibizumab enjeksiyonu sonrası enjeksiyon öncesine göre HRN sayısında anlamlı bir azalma olduğu ve deksametazon ve ranibizumab grupları arasında HRN sayısını azaltma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (195).

Bizim çalışmamızda enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ve 6. ayda İVR ve İVA grupları arasında HRN varlığında azalma açısından anlamlı bir

fark görülmedi. Erken dönemlerde RVT olgularında HRN saptandı ancak düşük görme keskinliği ile ilişkisi anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni çalışmamızdaki HRN'lerin dış retina tabakasını etkilememesi olabilir. HRN'lerin inflamatuvar bir süreci gösterdiği ve tedavi ile kaybolan OKT belirteçlerinden birisi olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da her iki grupta özellikle enjeksiyon sonrası ilk ayda enjeksiyon öncesine göre HRN de anlamlı bir azalma görülmüştür.

RVT'de SRS birikiminin patogenezi tam olarak anlaşılamamakla beraber bazı yazarlar bu durumu RPE hücrelerindeki hasar sonucu RPE'nin sıvı drenajını yeteri kadar gerçekleştirememesine veya sıvı birikiminin RPE'nin pompa fonksiyonundan daha hızlı olmasıyla ilişkilendirmişlerdir (84,196).

Gallego inazo ve ark. yaptıkları çalışmada RVDT ye bağlı MÖ gelişen hastaları SRS'si olan ve olmayan olarak 2 gruba ayırmışlardır. SRS+MÖ olan grup ortalama 12,5 ay takip edilmiş ve ortalama 5 doz intravitreal ranibizumab tedavisi almıştır. Sadece MÖ olan grup ise 10,4 ay takip edilmiş ve ortalama 4,3 doz intravitreal ranibizumab tedavisi almıştır. Bu çalışmada enjeksiyon sayıları her 2 grupta da benzer olup gruplar arasında OKT parametrelerinde anlamlı farklılık görülmemekle birlikte; nihai GK, SRS'si olmayan RVDT hastalarında daha iyi olarak bulunmuştur (197).

Hoeh ve ark.'larının 33 SRVT, 32 RVDT olgusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada 25,7 haftalık takip sürecinde ortalama $2,47 \pm 1,22$ bevacizumab enjeksiyonu sonrası SRS'nin önemli ölçüde gerilediği görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada hem SRVT hem de RVDT hastalarında nihai EİDGK'nin SRS'nin yüksekliği ile anlamlı ilişkisi olmadığı saptanmış olup SRS'nin önemli bir prognostik faktör olmadığı görülmüştür (198). Kang HM ve ark. da RVT hastalarından oluşan çalışmalarında SRS ile nihai EİDGK arasında anlamlı olmayan bir ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir (199).

Bizim çalışmamızda da SRS'nin enjeksiyon sonrası 1. ve 6. aydaki EİDGK ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. İVA grubunda 6. ayda SRS'de anlamlı azalma varken İVR grubunda 6. ayda azalma olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki grubu SRS'nin azalması açısından kıyasladığımızda ise aralarında anlamlı bir fark izlenmedi.

Yapılan histolojik ve elektron mikroskopik çalışmalarda İRK oluşumunun ve büyümesinin, müller hücrelerinin şişmesinden ve likefaksiyon nekrozundan kaynaklandığı gösterilmiştir (200,201).

Hoeh ve ark.'ları RVT'de intraretinal en büyük kistin horizontal çapı ile görsel prognoz arasındaki ilişkiyi ele almışlardır. Bevacizumab tedavisi alan RVT hastalarında intraretinal en büyük kistin horizontal çapında tedavi sonrası anlamlı azalma görülmüştür. SRVT olgularında başlangıç intraretinal en büyük kistin ortalama horizontal çapı 433 ± 209 μm olup final EİDGK ile aralarında anlamlı ilişki bulunmazken RVDT olgularında başlangıç intraretinal en büyük kistin ortalama horizontal çapı 461 ± 224 μm olup final EİDGK ile aralarında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada büyük intraretinal kistoid değişikliklerin, hücresel yapıların kaybıyla birlikte geri dönüşümsüz retina hasarına sebep olduğu ve buna bağlı GK'nin de etkilendiği belirtilmiştir (198).

RVT'ye bağlı MÖ gelişen 202 hastada ranibizumab tedavisinden sonra başlangıç ve 7. ay arasındaki harf kazanımı ile en büyük İRK'in horizontal çapı arasındaki ilişki tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkmamıştır ($P:0.6632$) (202).

Bizim çalışmamızda hem İVA hem de İVR grubunda enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 6.ayda en büyük İRK'in horizontal çapında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görülmüştür ($p:0,001$; $p:0,026$ sırasıyla). Her 2 grubu karşılaştırdığımızda ise 1. ayda İVR grubuna göre İVA grubunda en büyük İRK'in horizontal çapında istatistiksel olarak anlamlı küçülme görülmüştür. Bu durumu aflibeceptin yarı ömrünün daha uzun olması ve PIGF ile birlikte tüm VEGF formlarına daha çok etki göstermesi açıklayabilir. Ayrıca çalışmamızda İRK ile EİDGK arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p: 0.612$). Tedavi sonrası en büyük İRK'in horizontal çapında azalmaya rağmen bu durumun GK'ye katkıda bulunmamasını kistoid değişikliklerin retinal hücrelerin yapısını bozmasıyla ilişkilendirebiliriz.

Yapılan bir çalışmada RVT'ye bağlı MÖ olan hastalarda anti-VEGF (bevacizumab veya ranibizumab) tedavisinden sonra final EİDGK ile tedavi öncesi sağlam DLM ve EZ önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (203).

Chatziralli ve ark. 54 RVT olgusunda EZ bozukluğunun final GK açısından negatif prognostik faktör olduğunu söylemiştir (204). Wolf-Schnurbusch ve ark.

yaptıkları çalışmada SRVT hastalarında EZ bütünlüğünün ve sağlam bir DLM varlığının final GK açısından önemli bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (205). Hasegawa ve arkadaşları başlangıçtaki EİDGK, SMK, DLM bütünlüğü, SRS varlığı ve yaşın bevacizumab tedavisinden sonraki final GK ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak sağlam bir EZ çizgisi olsa bile MÖ gerilemesinden sonra GK'nin 0,3-1,2 arasında değiştiğini saptamıştır. Bu nedenle, merkezi foveada sağlam bir EZ çizgisinin varlığının görsel iyileşmenin iyi bir göstergesi olmayabileceği sonucuna varmışlardır (206).

Ayrıca YBMD hastalarında yapılan bir çalışmada, EZ'nin anti-VEGF tedavilerinden sonra geri kazanılabileceği, görsel iyileşmenin başlangıçta bozulan EZ ile ilişkili olmadığı ve EZ geri kazanımının DLM sağlamlığına bağlı olduğu belirtilmiştir (207). Tsujikawa ve diğerleri yaptıkları bir çalışmada MÖ'nün şiddetini temsil eden daha kalın SMK'nin, DLM bütünlüğünü bozabileceği ve fotoreseptörlere zarar verebileceği belirtilmiştir (208).

OKT çözünürlüğündeki gelişmelere rağmen bazı yazarlar, RVDT nedeniyle MÖ'lü bazı gözlerde dış retina yapısını tanımlamanın hala güç olduğu düşüncesindedirler. Shin ve ark. EZ, DLM ve dış nükleer tabaka, RPE ve koroid dahil olmak üzere diğer dış retina tabakasından geri saçılmanın azalmasının, bu yapıların bozulmasından çok bir gölgeleme etkisinin sonucu olduğunu belirtmişlerdir (209).

Çalışmamızda İVA grubunda EZ ve DLM bozukluğunda düzelme oranı enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Her iki grubu kıyasladığımızda ise EZ ve DLM bozukluğunda düzelme açısından anlamlı bir fark görülmedi. Ayrıca çalışmamızda EZ ile EİDGK ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Bu durum enjeksiyon öncesi bozuk DLM'lerin varlığından, yüksek SMK miktarına bağlı olarak EZ'nin zarar görmüş olabileceğinden ya da gölgeleme etkisinden dolayı olabilir.

DRIL OKT'de ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka veya dış pleksiform tabaka arasındaki sınırlardan en az birinin ayırt edilememesi ile bilinir (210,211). RVT nedeniyle meydana gelen akut intraretinal ödem, hemoraji ve iskemi sonrasında retinan iç tabakalarında bulunan bipolar,

amakrin, horizontal ve gangliyon hücrelerinde atrofi görülmekte ve bu durumunun OKT'de DRIL oluşum mekanizmasında rol aldığı tahmin edilmektedir.

Chan ve ark. SRVT olgularında 3 aylık sürede DRIL uzunluğundaki 190 µm azalmanın GK'de bir sıra artış sağladığını belirtmiştir. Bu çalışmada DRIL uzunluğu 3 ayda 250 µm'den fazla artar ise bir sıralık görme kazanımı olasılığının çok düşük olduğu görülmüştür (212).

Mimouni ve ark. RVT nedeniyle MÖ gelişen 136 hastanın 136 gözüne intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulamış ve 8 ay takip etmişlerdir. DRIL'in RVT hastalarının EİDGK'leri üzerine negatif prognostik bir biomarker olabileceği bildirilmiştir (213).

Yiu ve ark. 202 RVT hastasında yaptıkları çalışmada ranibizumab tedavisi ile başlangıç ve 7. ay arasındaki EİDGK kazanımları tek değişkenli regresyon analizlerinde DRIL ile ilişkili görülmüştür. Çok değişkenli regresyon analizinde ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (202).

Çalışmamızda hem İVA ve hem de İVR grubunda enjeksiyon öncesine göre DRIL uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü. İVA grubunda 6. ayda İVR grubuna göre DRIL uzunluğunda istatistiksel olarak daha fazla azalma olduğu görüldü (p: 0.009). Bu durumu yine aflibeceptin yarı ömrünün daha uzun olması ve PIGF ile birlikte tüm VEGF formlarına daha çok etki göstermesi açıklayabilir. Ayrıca DRIL ölçümünün 1. ve 6. aydaki EİDGK ile ilişkisi saptanmadı.

ERM retinanın iç yüzeyinde gelişen tabaka benzeri bir oluşumdur ve OKT'de hiperreflektif hat şeklinde seçilir. Arka vitreus dekolmanının iç limitan membranda mikro kırılmalara sebep olması, retinal glial veya muhtemelen RPE hücrelerinin çoğalıp ön retina yüzeyine göç etmesi, ERM'nin oluşum mekanizması açısından öne sürülen bir hipotezdir (214) Fakat yapılan bir çalışmada belirgin bir arka vitre dekolmanı olmayan gözlerde de ERM varlığı tespit edilmiştir (215).

Yiu ve ark. 202 RVT hastasında yaptıkları çalışmada OKT'de ERM varlığının kötü GK ile ilişkili olduğu saptanmıştır (216). Hayreh ve ark. non-iskemik SRVT'de ERM gelişiminin kötü GK ile ilişkili olduğunu ancak iskemik SRVT'de ERM gelişiminin GK ile anlamlı ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (217). Yapılan bir çalışmada RVT'li 25 göze bevacizumab tedavisi uygulanmış ve ortalama 8,3 ay boyunca takip edilmiştir. Tedavi sonrası 4 gözde ERM gelişmiş ancak ERM'li

gözlerde GK'de daha fazla bozulma veya metamorfopsi gözlenmemiştir (218).Çalışmamızda ERM gelişimi bakımından grupların kendi içinde ve gruplar arasında enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası anlamlı bir fark görülmedi. Ayrıca ERM ile GK arasında da anlamlı ilişki bulunmadı. Bunun nedeni enjeksiyon sonrası vitreomakuler traksiyon ve kistik MÖ gibi ERM'li gözlerde oluşabilen durumların görülmemesi olabilir.



6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda İVA ve İVR grubu arasında demografik ve klinik özelliklerde anlamlı bir fark saptanmadı.
- EİDGK ölçümlerinde İVA ve İVR grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. EİDGK (logMAR) ile SMK arasında 6. ayda negatif yönde korelasyon saptandı (p: 0.008), diğer OKT ölçümleri arasında korelasyon görülmedi. SMK ölçümüne göre enjeksiyon sonrası hastanın EİDGK'nin tahmini yapılabilir.
- SMK değerindeki azalmaya baktığımızda enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 6. ayda İVA grubu İVR grubuna göre üstün çıkmıştır (p: 0.032).
- HRN varlığındaki azalma açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p>0.05). Her 2 grubun kendi içine baktığımızda HRN varlığındaki azalma enjeksiyon öncesine göre hem 1. ayda hem de 6. ayda anlamlı izlendi (p<0,001).
- En büyük İRK'in horizontal boyutundaki azalma miktarına göre enjeksiyon sonrası 1.ayda İVA grubu İVR grubuna göre üstün çıkmıştır (p: 0,043). Grupların kendi içine baktığımızda ise enjeksiyon sonrası ilk ayda İVA grubunda en büyük İRK'in horizontal boyutunda anlamlı azalma varken enjeksiyon sonrası 6. ayda her iki grupta da anlamlı azalma görülmüştür.
- SRS'nin vertikal boyutunun azalması ele alındığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05).
- ERM varlığındaki değişime baktığımızda İVA ve İVR gruplarının hem kendi içinde hem de gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05).
- Santral 1mm'lik alanda horizontal DRIL boyutundaki azalma açısından 2 grup karşılaştırıldığında 6. ayda İVA grubundaki azalma İVR grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla idi (p: 0.009).
- EZ ve DLM bütünlüğüne baktığımızda İVA grubunda enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 6. ayda anlamlı düzeltilmeler görüldü (p:0,001; p:0,002 sırasıyla). Hasar görmüş EZ ve DLM'nin düzeltilmesi bakımından her iki grubu karşılaştırdığımızda ise anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05).
- Aflibercept ve ranibizumabın OKT belirteçlerine etkisini değerlendirmek ve bu belirteçlerin GK ile ilişkisini anlamak için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

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. Duker JS. Retina and vitreous. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2013, s. 526-534.
3. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 200.
4. 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 vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2002 Dec;120(12):1644-50.
5. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*. 1996; 103: 1820-8.
6. Cherrington JM, Strawn LM, Shawver LK. New paradigms for the treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv Cancer Res*. 2000; 79: 1-38.
7. 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: 187-90.
8. Hoerauf H. Branch retinal vein occlusion. In: Jousen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ, eds. *Retinal Vascular Disease*. Philadelphia: Springer; 2007:467–506.
9. R. A. Adelman, A. J. Parnes, S. Bopp, I. S. Othman, and D. Ducournau, “Strategy for the management of macular edema in retinal vein occlusion: the European VitreoRetinal Society macular edema study,” *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 87.
10. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2008;92: 518–52.
11. 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.
12. Ach t, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248: 155–59.

13. Moore K, Persaud T. The Developing Human., Philadelphia, USA: W.B. Saunders: 1993; 423-29.
14. Spalton J, Hitchings A, Hunter AP. Atlas of Clinical Ophthalmology. Third Edition. Mosby: 2004; 398-408.
15. Kanski J.J.: Clinical Ophthalmology, In Retinal Vascular Disease, ed by Kanski J.J., Sixth Edition. 2007; 606.
16. Relaxation-expansion model for self-driven retinal morphogenesis A hypothesis from the perspective of biosystems dynamics at the multi-cellular level. Mototsugu Eiraku, Taiji Adachi, Yoshiki Sasai. 1, BioEssays, January 2012, Cilt 34.
17. Apaydın C. Anatomi. Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları. Ankara; Güneş Kitabevi,2001; 3-25.
18. Modified with permission from textbook on ‘Anatomy and Physiology of eye, 2nd edition, CBS, 2011’ by Dr AK Khurana.
19. Tripathi RC, Wond M. The eye. In: Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology, 1999:47-92.
20. Marmor MF. The retinal pigment epithelium. In: Yanoff M, Duker JS (Editors). Ophthalmology. Mosby, 2009:515-7.
21. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The eye ball. 2nd Edition. Malden, Mass: Blackwell Science Inc, 1998:132-213.
22. Aydın P, Akova YA, editörler. Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001.
23. Özdek ŞC, Önal M. Retina sinir lifi analizatörü ile retina sinir lifi değerlendirmesi. Retina- Vitreus 1999;7: 12–17.
24. Recep, Ömer Faruk. Göz Anatomisi. Ankara: Dünya Tıp Kitapevi, 2016.
25. Learning to read retinal OCT Physicians who spend time understanding OCT’s lexicon will discover its diagnostic value. Jessica G. Lee, MD and Richard B. Rosen, MD. page(s): 44-46, 48: Ophthalmology Management, July 2015, Cilt 19.
26. Sigelman J. Surgical Anatomy of the Retina. In: Retinal Diseases Pathogenesis, Laser Therapy and Surgery. Sigelman J (ed). Little Brown and Company, Boston/ Toronto,1984;3-65.
27. Fine BS, Yanoff M. Ocular Histology.in Ocular histology.1, baskı. Harper &Row Publishers.New York.1972;47-109.
28. Weiter JJ, Zuckermann R: The influence of photoreceptor- RPE complex on the inner retina:an explanation for the beneficial effects of photocoagulation. Ophthalmology 1980;87: 1133-1139.

29. Duker JS. Retina and vitreous. In: Yanoff MY, Duker JS, eds. Ophthalmology. Saint Louis: Mosby Company, 1998: 771-782.
30. Hayreh SS: The ophthalmic artery, Part 3 Branches. Br J Ophthalmology 1962;46: 212-47.
31. Michael G, Morley, Jeffrey s. Heier. Venous Obstructive Disease of the Retina. In: Ophthalmology. M. Yanoff, Duker J.S (ed) Mosby; 1999.8:115 862-869.
32. SS Hayreh. Physiological anatomy of the retinal vasculature. In Besharse JC, Bok D: The retina and its disorders. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA 2011:653-60.
33. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1990;15;109: 298-302.
34. Archer DB, Gardiner TA, Stitt AW. Functional anatomy, fine structure and basic pathology of the retinal vasculature. In Joussen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ: Retinal vascular disease. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007:3-23.
35. Harris A, Bingaman D, Ciulla TA, et al. Retinal and choroidal blood flow in health and disease. In Ryan: Retina, the fourth edition. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA, 2006;1:83-102.
36. Pınar Aydın, Yonca A Akova Temel Göz Hastalıkları Bölüm 2. Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, 2011;559.
37. Hogan MI, Alvarado JA WJ. Histology of the human eye. Philadelphia: WB Saunders. 1971:491-8.
38. S. KWK. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. Am J Anat 1989;184: 225-36.
39. Augustin A, Loewenstein A. General Pathophysiology. In: Coscas G, eds. Macular Edema: A Practical Approach. Basel: Karger; 2010. p.10-2. 97.
40. Pe'er J, Shweiki D, Itin A, et al. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. Lab Invest 1995;72: 638-45.
41. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, Jian K, Sakamoto I, Nakano K. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. Am J Ophthalmol. 2005, Cilt Aug;140(2):256-61.
42. Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papil-edema following cataract extraction: a fluorescein fundoscopic and angiographic study: Arch Ophthalmol 1966; 76: 646-661.
43. S. Fekrat and D. Finkelstein, "Venous occlusive disease," in Vitreoretinal Disease: The Essentials, C.D. Regillo, G.C. Brown, and H.W. Flynn Jr., Eds., chapter 9, pp. 117-132, 1999.

44. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Oct;19(10):2364-7.
45. S. C. Whitman, P. Ravisankar, H. Elam, and A. Daugherty. "Exogenous interferon- γ Enhances atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice" *The American Journal of Pathology*, vol. 157, no.6, pp. 1819-1824, 2000.
46. Stanley A. Vinores, Nancy L. Derevjaniuk, Hiroaki Ozaki, Naoyuki Okamoto, Peter A. Campochiaro. Cellular mechanisms of bloodretinal barrier dysfunction in macular edema *Documenta Ophthalmologica* 01-1999, Volume 97, 217-228.
47. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S Vitreous inflammatory factors and macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*, vol.96, no.2, pp. 302-304, 2012.
48. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, Osborne NN, Reichenbach A. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, vol.25, no.4, pp.397-424, 2006.
49. W.D. Stamer, D. Bok, J. Hu, G. J. Jaffe. "Aquaporin-1 channels in human retinal pigment epithelium: role in transepithelial water movement" *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol.44, no.6, pp.2803-2808, 2003.
50. Rehak M, Hollborn M, Iandiev I, et al. Retinal gene expression and Müller cell responses after branch retinal vein occlusion in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50: 2359-67.
51. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion. The Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol.* 2008;126: 513–518.
52. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 117:313 – 319, 2010.
53. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98: 133–41.
54. Arakawa S, Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Ishibashi T. Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5905-5909.
55. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, et al. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(6): 3205–3209.

56. McIntosh R, Rogers S, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 117:1113- 1123, 2010.
57. Koyanagi Y. The role of arteriovenous crossing for occurring of retinal branch vein occlusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1928;81: 219-231.
58. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1993;100:423-428.
59. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamic of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999;106: 2054-2062.
60. Seitz R. *The Retinal Vessels: Comparative Ophthalmoscopic and Histologic Studies on Healthy and Diseased Eyes*. St. Louis, MO: CV Mosby; 1964:28.
61. Corvi F, Querques G, La Spina C, et al. Dynamic and static retinal vessel analyses in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Retina*. 2015 Apr 29.
62. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM: The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98: 133-141.
63. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, et al.: Abnormal blood viscosity and haemostasis in longstanding retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1983;67: 137-142.
64. Rehak J, Rehak M. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities *Current Eye Research*. 2008;33: 111- 131.
65. Özdek S, Yülek F, Gurelik G, et al. Simultaneous central retinal vein and retinal artery branch occlusions in two patients with homocystinemia. *Eye* 2004;18: 942-945.
66. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: The eye disease case control study. *Ophthalmology* 1998;105: 765-71.
67. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1996;114: 545-54.
68. Özyol, Atmaca LS retina ven tıkanıklığı Türkiye Klinikleri *J Ophthalmol* 2007; 16:56-66.
69. Recchia FM, Brown GC. Systemic disorders associated with retinal vascular occlusion. *Current Opinion in Ophthalmology* 2000;11: 462-67.

70. Yau JW, Lee P, Wong TY, et al. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008;38: 904-910. 99.
71. McGrath MA, Wechsler F, Hunyor AB, Penny R. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med* 1978;138(2):216-20.
72. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, et al Branch Retinal Vein Occlusion Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, Clinical Features, Diagnosis, and Complications. An Update of the Literature. *Retina* 2013; 33:901–10.
73. Brown MM, Brown GC, Menduke H. Central retinal vein obstruction and axial length. *Ophthalmic Surg* 1990;21(9):623-4.
74. Brodsky MC. Congenital optic disc anomalies. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Yanoff & Duker Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company; 1998.p.1255-8.
75. Thapa R, Paudyal G, Bernstein PS. Demographic characteristics, patterns and risk factors for retinal vein occlusion in Nepal: a hospital-based case-control study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38:583-90.
76. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch vs. central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1989;21(4):153-5,157.
77. Chopdar A. Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol*. 1984 Jan;102(1):85-7.
78. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol*. 2010;4: 809-16.
79. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, et al. Differentiation of ischemic from nonischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228: 201-17.
80. Birchall CH, Harris GS, Drance SM, et al. Visual field changes in branch retinal 'vein' occlusion. *Arch Ophthalmol* 1976;94: 747-54.
81. Clarkson JG. Central retinal vein occlusion. In Ryan SJ, eds. *Retina*. Louis:CV Mosby Co St; 1989.p.421-6.
82. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1986;104: 34–41.
83. Bayraktar MZ. Santral retinal ven oklüzyonu. *T Klin Oftalmoloji* 1993;2: 51-6.
84. Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):200-6.
85. Huang D, Swanson EA, Lin CP. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.

86. Lerche RC, Schaudig U, Scholz F. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion-imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalmol Surg Lasers* 2001; 32: 272-280.
87. Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK Jr. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina* 2003; 23: 343-347.
88. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994 Apr 15;117(4):429-41.
89. Duker JS: Retina and Vitreous. In: Yanoff M, Duker JS, eds. Yanoff & Duker Ophthalmology. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2004.p.8.
90. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with.
91. Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 115: 486 – 491, 1997.
92. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Kolder HE. Electroretinography in central retinal vein occlusion. Correlation of electro-retinographic changes with pupillary abnormalities. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 227:549 –561, 1989.
93. Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 487– 94.
94. RCOPHTH, 07/2015. Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines. <https://www.rcophth.ac.uk/wpcontent/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-RVO-Guidelines-July-2015.pdf>.
95. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1997 Apr; 115(4): 486–91.
96. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246: 1306-9.
97. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266: 11947-54.
98. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9: 669-76. 105.
99. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 1538-44.
100. Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye* 2008;22: 1330-6.

101. Bennet MD. Pegaptanib for the treatment of ischemic retinopathy in patients with diabetes and retinal vascular occlusive disorders. *Retina* 2009;4: 63-6.
102. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149: 147-54.
103. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006; 113: 1-12.
104. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26: 270-4.
105. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143: 601-6.
106. Gunther JB, MD, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Ocular Disease. *Surv Ophthalmol* 2009;54: 372-400.
107. Marmor MF, Megi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res* 1985;40: 687-96. 106.
108. Julien S, Heiduschka P, Hofmeister S et al. Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye: implication for the treatment of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2008;92: 1424-8.
109. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36: 336-9.
110. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246: 1309-12.
111. Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19: 234-8.
112. Douat J, Auriol S, Mahieu-Durringer L, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular glaucoma. Report of 20 cases. *J Fr Ophtalmol* 2009;32: 652-63.
113. Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *Oncologist* 2004;9: 11-8.
114. Von Hanno T, Kinge B, Fossen K. Retinal artery occlusion following intravitreal anti VEGF therapy. *Acta Ophthalmol* 2009;10: 1755.

115. Kim KS, Chang HR, Song S. Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular oedema secondary to non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008;86: 925-7.
116. Gaudreault J, Fei D, Rusit J et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: 726-33.
117. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP et al. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1124-1133.
118. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L et al. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1102-12.
119. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, CRUISE Investigators et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117: 1124-33. 107.
120. Heier JS, Yau L, Li Z, HORIZON Investigators et al. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Long-term Follow-up in the HORIZON Trial. *Ophthalmology* 2012;119: 802-9.
121. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2432-42.
122. Wu Z, Sadda SR. Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37: 591-3.
123. Stewart MW, Grippon S, Kirkpatrick P. Aflibercept. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11(4):269-70.
124. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15(2):171-85.
125. Sharma, Yog Raj, Koushik Tripathy, Pradeep Venkatesh and Varun Gogia. "Aflibercept – How does it compare with other Anti-VEGF Drugs?" *Austin J Clin Oftalmol* 1, no. 3 (2014): 1016.
126. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(2):2537–2548.

127. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS Study. *Ophthalmology*. 2012;119 (5):102.
128. Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014;121(1):20.
129. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF trap-eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol* 2013;97(3):278-84.
130. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005;19: 65-71.
131. Sze PY, Iqbal Z. Glucocorticoid action on depolarization-dependent calcium influx in brain synaptosomes. *Neuroendocrinology* 1994;59: 457-65.
132. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA. Resolution of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide treatment of patients with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25: 856-60. 103.
133. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109: 920-27.
134. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 247-48.
135. Degenring RF, Kampeter B, Keissig I, Jonas JB. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica Scand* 2003; 81:399- 401.
136. Lattanzio R, Gimeno AT, Parodi MB, Bandello F. Retinal Vein Occlusion: Current Treatment. *Ophthalmologica* 2011;225: 135-43.
137. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
138. 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: 336-40.

139. Bandello F, Parravano M, Cavallero E. Prospective evaluation of morphological and functional changes after repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res.* 2015;53(4):207- 216.
140. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(1):80-86.
141. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117: 1134-46.
142. Hattenbach LO, Hoerauf H, Feltgen N, Lang G, Taylor S, Schmitz-Valckenberg S, et al. Efficacy and safety of 0,5 mg Ranibizumab administered as iIntravitreal injections PRN compared with intravitreal implant containing 0.7 mg Dexamethasone in patients with branch retinal vein occlusion over 6 Months: The COMRADE- B Study *Ophthalmologica,* 2014, 232: 90-90.
143. Tservakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors. *Curr Drug Saf.* 2015;10(2):145.
144. Stefánsson E. The mechanism of retinal photocoagulation-how does the laser work? *European Ophthalmic Review.* 2009;2: 76-9.
145. The Central Vein Occlusion Study Group M Report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology.* 1995;102(10):1425-1433.
146. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1984 Sep; 98(3): 271–82.
147. McIntosh R, Orthop B, Journ GD, et al. Interventions for Branch Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology* 2007;114: 835-46.
148. Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, et al: Interventions for CRVO: an evidence based systematic review. *Ophthalmology* 2007;114(4):507-519.
149. Xiao M, Sastry SM, Li ZY et al. Effects of retinal laser photocoagulation on photoreceptor basic fibroblast growth factor and survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(3): 618-30.
150. Del Priore LV, Glaser BM, Quigley HA, Green WR. Response of pig retinal pigment epithelium to laser photocoagulation in organ culture. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(1):119-22.

151. Berker N, Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 245-52.
152. Mandelcorn MS & Nrusimhadevara RK. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina* 2004;24: 348-55.
153. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003;87: 1329-32.
154. Radetzky S, Walter P, Fauser S, et al. Visual outcome of patients with macular oedema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242: 273-8.
155. Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. A retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 2001;21: 408-15.
156. Opremcak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurz DE. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* 2006;26: 297-305.
157. Hasselbach HC, Ruefer F, Feltgen N et al. Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245: 1145-56.
158. Peyman GA, Kishore K & Conway MD. Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischaemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30: 605-14. 108.
159. Quiroz-Mercado H, Sanchez-Buenfil E, Guerrero- Naranjo JL, et al. Successful erbium: YAG laserinduced chorioretinal venous anastomosis for the management of ischaemic central retinal vein occlusion. A report of two cases. *Graefes Arch Clin Exp. Ophthalmol* 2001;239: 872-5.
160. Parodi MB. Medical treatment of retinal vein occlusions. Review. *Semin Ophthalmol*. 2004; 19(1):43-8.
161. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. *Thromb Res* 2010;125: 137-41.
162. Farahvash MS, Farahvash MM, Moradimogadam M, et al. Long-term effect of dalteparin in the prevention of neovascularization of iris in recent-onset central retinal vein occlusion. *Arch Iran Med* 2008;11: 539-43.
163. Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, et al. Treatment of recent onset central vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2000;84: 609-13.

164. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina*, 2009, 29.7: 932-940.
165. Steinkamp GW, Hattenbach LO, Scharrer I, Ohrloff C. Front-loading RT PA thrombolytic therapy in central or venous branch occlusions of the retina. *Ophthalmologie* 1994;91(3): 280-282.
166. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langer A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41: 129-143.
167. Hansen LL, Danisevskis P, Arnts HR, et al. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1985;69: 108-16.
168. Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998;82: 162-7.
169. Shahid H, Hossain P, Amoaku WM. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br J Ophthalmol* 2006;90: 627-639.
170. McAllister IL, Douglas JP, Constable IJ & Yu DY. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for non-ischaemic central retinal vein occlusion: evaluation of the complications and their risk factors. *Am J Ophthalmol* 1998;126: 219-29.
171. Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica* 2005;219: 267-71.
172. Soheilian M, Karimi S, Ramazani A, Peyman GA. Pilot study of intravitreal injection of diklofenac for treatment of macular edema of various etiologies. *Retina* 2010;30(3):509-515.
173. Seth A, Ghosh B, Raina UK, Gupta A, Arora S. Intravitreal diclofenac in the treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(2):149-55.
174. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Elliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*. 2015;385(9967):509-16.
175. Çıtırık M, Tasdemir S, Beyazyıldız E, ve ark. Retina ven dal tıkanıklıklarında klinik seyir ve prognoz. *Ret-Vit* 2011;19: 46-9.
176. Morley MG, Heier JS: Venous obstructive disease of the retina. In *Ophthalmology*. Yanoff M, Duker JS, eds. Mosby: St. Louis, MO. 2004;864-871.

177. Ozdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, 2015. s. 81. 978-975-277-577-0.
178. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1102-1112.
179. Allen B. Thach, Linda Yau, Carol Hoang, Lisa Tuomi. Time to Clinically Significant Visual Acuity Gains after Ranibizumab Treatment for Retinal Vein Occlusion. BRAVO and CRUISE Trials. 2014 by the American Academy of Ophthalmology.
180. Wykrota H, Trzciakowski K, Gierak-Lapinska A. Ranibizumab treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. 8th EURETINA Congress, 22-25 May 2008.
181. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):1024-32.
182. Osaka R, Muraoka Y, Miwa Y, Manabe K, Kobayashi M, Takasago Y, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: 1 Initial Injection versus 3 Monthly Injections. *Ophthalmologica*. 2018;239(1):27-35.
183. Wang JK, Huang TL, Su PY, Chang PY, Tseng YY. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion in Chinese Patients. *Eye Sci*. 2015. Jun;30(2):63-6, 69. PubMed PMID: 26902063.
184. Chatziralli I, Theodossiadi G, Moschos MM, Mitropoulos P, Theodossiadi P. Ranibizumab versus aflibercept for macular edema due to central retinal vein occlusion: 18-month results. In real-life data. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Jun;255(6):1093-1100.
185. Saishin Y, Ito Y, Fujikawa M, Sawada T, Ohji M. Comparison between ranibizumab and aflibercept for macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2017 Jan;61(1):67-73.
186. Lee H, Lee J, Chung H, Kim HC. Baseline special domain optical coherence tomographic hyperreflective foci as a predictor of visual outcome and recurrence for central serous chorioretinopathy. *Retina* 2016;36(7):1372-1380.
187. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C (2009) Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116:914–920.
188. Hyperreflective Dots: A New Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Entity for Follow-Up and Prognosis in Exudative Age-Related Macular Degeneration

Coscas G.a, b · De Benedetto U.a · Coscas F.a. b · Li Calzi C.I.b · Vismara S.a · Roudot-Thoraval F.b · Bandello F.c · Souied E.b *Ophthalmologica* 2013;229:32–37.

189. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Monés J, de Smet M, Soubrane G, Staurenghi G: Management of retinal vein occlusion consensus document. *Ophthalmologica* 2011; 226: 4–28.

190. Omri S, Behar-Cohen F, de Kozak Y, Sennlaub F, Verissimo LM, Jonet L, Savoldelli M, Omri B, Crisanti P: Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy: role of PKC in the Goto Kakizaki rat model. *Am J Pathol* 2011;179: 942–953.

191. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, Rothschild PR, Omri S, Gelize E, Jonet L, Delaunay K, De Kozak Y, Berdugo M, Zhao M, Crisanti P, Behar-Cohen F. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*, 2018; 63.

192. Uji, Akihito, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*, 2012, 153.4: 710-717. e1.

193. Akagi-Kurashige, Yumiko, et al. Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2012, 250.8: 1129-1136.

194. Mo, Bin, et al. Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion. *International Journal of Ophthalmology*, 2017, 10.4: 605.

195. hyperreflective foci as an independent visual outcome predictor in macular edema due to retinal vascular diseases treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab. Chatziralli, Irini P. MD, PhD, Sergentanis, Theodoros N. MD Sivaprasad, Sobha FRCOphth. 12, *The Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, December 2016, Cilt 36. 2319-2328.

196. Marmor MF (1999) Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol* 97:239–249.

197. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Pardo-López D, Martínez-Castillo S, Lleó-érez , révalo JF, Díaz-Llopis M. Ranibizumab for serous macular detachment in branch retinal vein occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jan;251(1):9-14.

198. Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T, et al. OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248: 1567-72.

199. Kang HM, Chung EJ, Kim YM, et al. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in

macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251: 501-8.

200. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr (1984) Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 28(Suppl):505–511.

201. Tso MO (1982) Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology* 89:902–915.

202. Yiu, Glenn, et al. Spectral-Domain OCT Predictors of Visual Outcomes after Ranibizumab Treatment for Macular Edema Resulting from Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology Retina*, 2020, 4.1: 67-76.

203. Optical coherence tomography parameters predictive of visual outcome after anti-VEGF therapy for retinal vein occlusion. Akiko Fujihara-Mino, Yoshinori Mitamura, [...], and Kentaro Semba. *Clinical Ophthalmology*, 2016, Cilt 2016:10 Pages 1305—1313.

204. Chatziralli, Irini, et al. Ranibizumab for retinal vein occlusion: predictive factors and long-term outcomes in real-life data. *Retina*, 2018, 38.3: 559-568.

205. Wolf-Schnurrbusch UE, Ghanem R, Rothenbuehler SP, Enzmann V, Framme C, Wolf S. Predictors of. Short-term visual outcome after anti-VEGF therapy of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 May 18;52(6):3334-7.

206. Hasegawa T, Ueda T, Okamoto M, Ogata N. Presence of foveal bulge in optical coherence tomographic images in eyes with macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):390–396.

207. Kim, Y. M., Kim, J. H. & Koh, H. J. Improvement of photoreceptor integrity and associated visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 154, 164–173 e161 (2012).

208. Tsujikawa A, Sakamoto A, Ota M, et al. Serous retinal detachment associated with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(2):291–301.

209. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(1): e35–e40.

210. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, et al. Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133: 820e825.

211. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132: 1309e1316.

212. CHAN, Errol W., et al. Disorganization of retinal inner layers and ellipsoid zone disruption predict visual outcomes in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology Retina*, 2019, 3.1: 83-92.
213. Mimouni, Michael, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with macular edema secondary to vein occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, 2017, 182: 160-167.
214. Wise GN. Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. Schoenberg Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(3):349-347.
215. Heilskov TW, Massicotte SJ, Folk JC. Epiretinal macular membranes in eyes with attached posterior cortical vitreous. *Retina*. 1996;16(4):279-284.
216. Spectral-Domain OCT Predictors of Visual Outcomes after Ranibizumab Treatment for Macular Edema Resulting from Retinal Vein Occlusion. Glenn Yiu, R. Joel Welch, Yinwen Wang, Zhe Wang, Pin-Wen Wang, Zdenka Haskova. *Ophthalmology Retina*, 2020, Volume 4, Issue 1.
217. Analysis of Visual Prognosis and Correlative Factors in Retinal Vein Occlusion. Huirong Zhang, Yingjie Xia. 100083, Beijing, China: Department of Ophthalmology, Third Hospital, Beijing University, 2002,3.
218. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect. Joaquin Marticorena¹, Mario R Romano², Heinrich Heimann², Theodore Stappeler², Kurshid Gibran³, Carl Groenewald², Ian Pearce², David Wong⁴. *British journal of Ophtalmology*, 95.

