



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNAL VEN OKLÜZYONLARINDA TAKİP VE TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge Ekin GEÇER ŞERİFOĞLU

Antalya, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNAL VEN OKLÜZYONLARINDA TAKİP VE TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge Ekin GEÇER ŞERİFOĞLU

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Yusuf AYAZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve becerisini bizden esirgemeyen, elimizden tutarak cerrahi sanatını ve zanaatını titizlikle öğreten, hayatın farklı yönlerinde de fikirleri ve duruşuyla yol gösteren, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hatice Deniz İLHAN'a, klinik bilgisini, deneyimini, cerrahi tecrübelerini bizlere büyük bir özveri ve alçakgönüllülükle aktaran Sayın Doç. Dr. Aslı ÇETİNKAYA YAPRAK'a, sakinliği ve sabrı öğreten, cerrahi beceri ve özgüvenimin gelişmesi için her zaman destek olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Erkan DOĞAN'a, azmiyle örnek olan, çözüm odaklı çalışmayı öğreten, uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlık sürecinde çalışmalarına ışık tutan saygıdeğer tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Yusuf AYAZ'a,

Eğitim sürecimde deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kadri Cemil APAYDIN'a, Prof. Dr. Yusuf AKAR'a, Prof. Dr. Mustafa ÜNAL'a, Prof. Dr. Ahmet Burak BİLGİN'e, Prof. Dr. Elif Betül TÜRKOĞLU ŞEN'e,

Asistanlığım boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim ve öğretim kadrosuna katılmalarından mutluluk duyduğum kıdemlilerim Dr. Öğr. Üyesi Çisil ERKAN POTA'ya ve Dr. Öğr. Gör. Olgar ÖCAL'a,

Birlikte çalışma şansı bulduğum tüm meslektaşlarıma, hemşire, yardımcı personel, anestezi teknikeri ve sekreter arkadaşlarıma, sadece mesleğimi öğrenmekle kalmayıp hayata dair de çok şey öğrendiğim Akdeniz Göz Kliniği'ne,

Üzerimdeki emekleri için aileme,

Ve her durumda desteğini hissettiğim, en büyük şansım sevgili eşim Berkay'a

En içten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Embriyolojisi	3
2.2. Retina Histoloji ve Fizyolojisi	4
2.2.1. Nörosensöriyel Retina	4
2.2.2. Retina Pigment Epiteli (RPE)	7
2.3. Retina Anatomisi	8
2.3.1. Retinanın Topografyası	8
2.3.2. Makula	8
2.3.3. Perifer Retina	9
2.3.4. Optik Disk	9
2.4. Retinanın Vasküler Yapısı	10
2.4.1. Retinal Dolaşım	10
2.4.2. Koroidal Dolaşım	11
2.4.3. Makulanın Beslenmesi	12
2.4.4. Kan Retina Bariyeri	12
2.5. Retinal Ven Oklüzyonu	13
2.5.1. Epidemiyoloji	13
2.5.2. Patogenez	13
2.5.3. Risk Faktörleri	15
2.5.4. Tanı	19
2.5.5. Görüntüleme ve Yardımcı Testler	23
2.5.6. Ayırıcı Tanı	26
2.5.7. Komplikasyonlar	27
2.5.8. Tedavi	31

2.5.9. Prognoz	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
7. ÖZET	83
8. ABSTRACT	84
9. KAYNAKLAR	85
10. EKLER	103
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı	103

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ark.	Arkadaşları
BVOS	Retinal Ven Dal Oklüzyonu Çalışma Grubu
CVOS	Santral Retinal Ven Oklüzyonu Çalışma Grubu
DA	Disk Alanı
DM	Diabetes Mellitus
DRP	Diyabetik Retinopati
EİDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ERG	Elektroretinografi
ERM	Epiretinal Membran
FAZ	Foveal Avasküler Zon
FDA	ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FFA	Fundus Floresein Anjiyografi
GİB	Göz İçi Basıncı
HRVO	Hemiretinal Ven Oklüzyonu
HT	Hipertansiyon
HTRP	Hipertansif Retinopati
iRVDO	İskemik Retinal Ven Dal Oklüzyonu
iSRVO	İskemik Santral Retinal Ven Oklüzyonu
İVT	İntravitreal Triamsinolon
İVTA	İntravitreal Triamsinolon Asetonid
KMÖ	Kistoid Maküler Ödem
KRB	Kan Retina Bariyeri
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Log	Logaritma
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
mg	miligram
mmHg	Milimetre Cıva
NV	Neovaskülarizasyon
NVA	Açı Neovaskülarizasyonu
NVİ	İris Neovaskülarizasyonu

OİS	Oküler İskemik Sendrom
OKT	Optik Koherens Tomografi
PAAG	Primer Açık Açılı Glokom
PIGF	Plasental Büyüme Faktörü
PPV	Pars Plana Vitrektomi
PRP	Panretinal Fotokoagülasyon
PVD	Posterior Vitreus Dekolmanı
RON	Radyal Optik Nörotomi
RPE	Retina Pigment Epiteli
RVDO	Retinal Ven Dal Oklüzyonu
RVO	Retinal Ven Oklüzyonu
SD-OKT	Spektral Domain-Optik Koherens Tomografi
SFK	Santral Foveal Kalınlık
SRA	Santral Retinal Arter
SRK	Santral Retinal Kalınlık
SRVO	Santral Retinal Ven Oklüzyonu
t-PA	Doku Plazminojen Aktivatörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
µm	Mikrometre

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Retinal ven oklüzyonunun alt tiplerine göre dağılımı	44
4.2. Retinal ven oklüzyonu takip süresi	44
4.3. Retinal ven oklüzyonuna göre hasta bilgileri	45
4.4. Cinsiyete göre tanı yaşı	46
4.5. Retinal ven oklüzyonuna göre başvuru anındaki özellikleri	47
4.6. Retinal ven oklüzyonuna göre tanı sonrası hasta bilgileri	48
4.7. Retinal ven oklüzyonuna göre ilk vizit bilgileri	49
4.8. SRVO hastalarında göze göre ilk vizit bilgileri	49
4.9. RVDO hastalarında göze göre ilk vizit bilgileri	50
4.10. SRVO hastalarında etkilenmiş göz iskemi varlığına göre tekrarlayan ölçümler	50
4.11. RVDO hastalarında etkilenmiş göz iskemi varlığına göre tekrarlayan ölçümler	51
4.12. Retinal ven oklüzyonu alt tiplerine göre enjeksiyon grubu	51
4.13. SRVO hastalarında etkilenmiş gözde enjeksiyon grubuna göre tekrarlayan ölçümler	52
4.14. RVDO hastalarında etkilenmiş gözde enjeksiyon grubuna göre tekrarlayan ölçümler	53
4.15. Retinal ven oklüzyonlarında tedaviye göre SRK ölçümleri ve ölçümlerin değişimi	55
4.16. Retinal ven oklüzyonlarında tedaviye göre EİDGK ölçümleri ve ölçümlerin değişimi	56
4.17. Tedavi gruplarına göre katarakt gelişimi	57
4.18. Retinal ven oklüzyonunda enjeksiyon grubuna göre glokom gelişimi/progresyonu (Gel/Prog)	57
4.19. Retinal ven oklüzyonuna göre etkilenmiş göz glokom gelişimi	58

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.20. Retinal ven oklüzyonuna göre diğer göz glokom gelişimi	59
4.21. Hastalarda kullanılan etkilenmiş göz glokom ilacı sayısı değişimi	61
4.22. Hastalarda kullanılan diğer göz glokom ilacı sayısı değişimi	62
4.23. Retinal ven oklüzyonuna göre komplikasyonlar	63
4.24. Retinal ven oklüzyonlarında iskemiye göre glokom gelişimi / progresyonu	64
4.25. Retinal ven oklüzyonuna göre epiretinal membran gelişimi	64
4.26. İskemi varlığına göre epiretinal membran gelişimi	65
4.27. EİDGK gruplarına göre bazı parametreler	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Retina embriyolojisi, optik vezikül ve optik çanak oluşumu	3
2.2.	Retina histolojik kesiti	5
2.3.	Retina topografyası	9
2.4.	Kan retina bariyeri, şematik gösterim	12
2.5.	Retinal ven dal oklüzyonu, sağ göz. A) Fundus fotoğrafında retinal hemorajiler, B) OKT kesitinde makula ödemi ve subretinal sıvı	20
2.6.	Santral retinal ven oklüzyonu, sağ göz. A) Fundus fotoğrafında yaygın retinal hemorajiler, B) OKT kesitinde kistoid makula ödemi ve subretinal sıvı	21
2.7.	Santral retinal ven oklüzyonu, sol göz. A) Fundus fotoğrafında vasküler kıvrımlanma artışı ve optik disk ödemi, B) FFA'da kıymık hemorajilere bağlı hipofloresans	24
2.8.	Retinal ven dal oklüzyonu, sol göz. FFA'da retinal venlerde endotelial boyanma ve hemorajilere ait hipofloresans	24
2.9.	Retinal ven dal oklüzyonu, sağ göz. FFA'da kapiller nonperfüze alanlar, kollateral damarlar ve retinal venlerde endotelial boyanma	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinal ven oklüzyonları (RVO), meydana gelen venöz tıkanıklık sonucunda retinal dolaşımın bozulduğu heterojen bir hastalık grubudur. Tıkanıklık bölgesine göre santral retinal ven oklüzyonu (SRVO) ve retinal ven dal oklüzyonu (RVDO) olarak 2 ana gruba ayrılabilir (1). SRVO’da tıkanıklık genellikle lamina kribroza seviyesinde ya da arkasında gerçekleşir ve tüm retinayı etkileyerek en şiddetli formu oluşturur. RVDO ise bir veya birden fazla retinal ven dalının tıkanmasıdır ve genellikle arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerinde meydana gelir (2,3). Retinanın perfüzyon durumuna göre ise iskemik ve iskemik olmayan retinal ven oklüzyonları olarak sınıflandırılır (4).

Retinal ven oklüzyonları (RVO), görme kaybına yol açan en yaygın ikinci vasküler retina patolojisidir (5). Retinal ven dal oklüzyonu (RVDO) prevalansı yaklaşık %0,4, santral retinal ven oklüzyonu (SRVO) prevalansı ise %0,08 olarak tahmin edilmektedir. Erkekler ve kadınlar arasında eşit bir dağılım gözlemlenirken, yaşın artmasıyla birlikte riskin arttığı belirlenmiştir (6).

Retinal ven oklüzyonu (RVO) etiyojisi, alt grupları arasında değişkenlik gösterse de sistemik arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet, hiperkoagülabilité, inme öyküsü ve glokom varlığının hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir (7–9).

Lokal anatomik varyasyonlar, tüm venöz oklüzyon tiplerinin oluşumunda rol oynayabilir. RVDO en sık, arteriyovenöz kavşaklarda kalınlaşmış bir arteriolün veni sıkıştırması sonucu gelişir (10). Hemisantral RVO (HRVO) ise doğuştan çift gövdeli bir santral retinal vene sahip hastalarda görülür; bu vakalarda oklüzyon, santral retinal venin bu gövdelerinden birinde meydana gelir ve bu nedenle HRVO bir dal oklüzyonu değildir, SRVO’nun alt grubu olarak değerlendirilmektedir (11).

Retinal ven dal oklüzyonu (RVDO) ve santral retinal ven oklüzyonu (SRVO) tedavi edilmediğinde, görme kaybı ve önemli komplikasyonlarla sonuçlanabilir (5,12). RVDO hastalarında görme keskinliği, tedavisiz iyileşebilse de, genellikle 20/40’ın üzerine çıkmaz (5). Buna karşın, SRVO’lu gözler tedavi edilmediği takdirde görme keskinliği zamanla daha da kötüleşir (12). Maküler ödem, retinal iskemi, vitreus kanaması, neovasküler glokom gibi oküler komplikasyonlar

gelişebilir (13). Retinal ven oklüzyonlarının vasküler mortalite üzerindeki etkisini inceleyen gözlemsel çalışmaların bulguları ise çelişkilidir. Bazı çalışmalar, RVO'nun vasküler kökenli ölümlerin artan riskiyle ilişkilendirilebileceğini öne sürerken (14,15), diğerleri bu veriyi desteklemez (16).

RVO kapsamlı inceleme gerektiren klinik bir tanıdır. Tam bir öykü ve oftalmolojik muayene esastır. İlk ve sonraki muayenelerde, iris ve açının pupil dilatasyonu öncesinde dikkatlice incelenmesi, gonyoskopik muayene yapılması, iris neovaskülerizasyonu ve neovasküler glokomun erken belirtilerini saptamak açısından önemlidir (17). Her vizitte yarı lamba biyomikroskop muayenesi ve dilate fundus muayenesi tekrarlanmalıdır (18).

Optik Koherens Tomografi (OKT), makula ödeminin varlığını doğrulamada yardımcı olur ve kantitatif değerlendirilmesini sağlar (19). Fundus florescein anjiyografi (FFA) veya OKT tabanlı anjiyografi ise iskemi varlığını göstermede, dolayısıyla tedavi seçeneklerinin ve prognozun değerlendirilmesinde önemlidir (20,21).

Retinal ven oklüzyonlarının tedavisinde asıl amaç venöz dolaşımı yeniden sağlamaktan ziyade oluşan komplikasyonları düzeltmeye yöneliktir. Sistemik farmakolojik tedaviler, lazer fotokoagülasyon, göz içi steroid veya anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonları ve cerrahi yaklaşım tedavi seçenekleridir (22).

Diğer gözde zamanla gelişen retinal ven tıkanıklık riski yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir (6). Bu riski azaltmak için retinal ven oklüzyonları ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini ve prognostik faktörleri tanımak önemlidir.

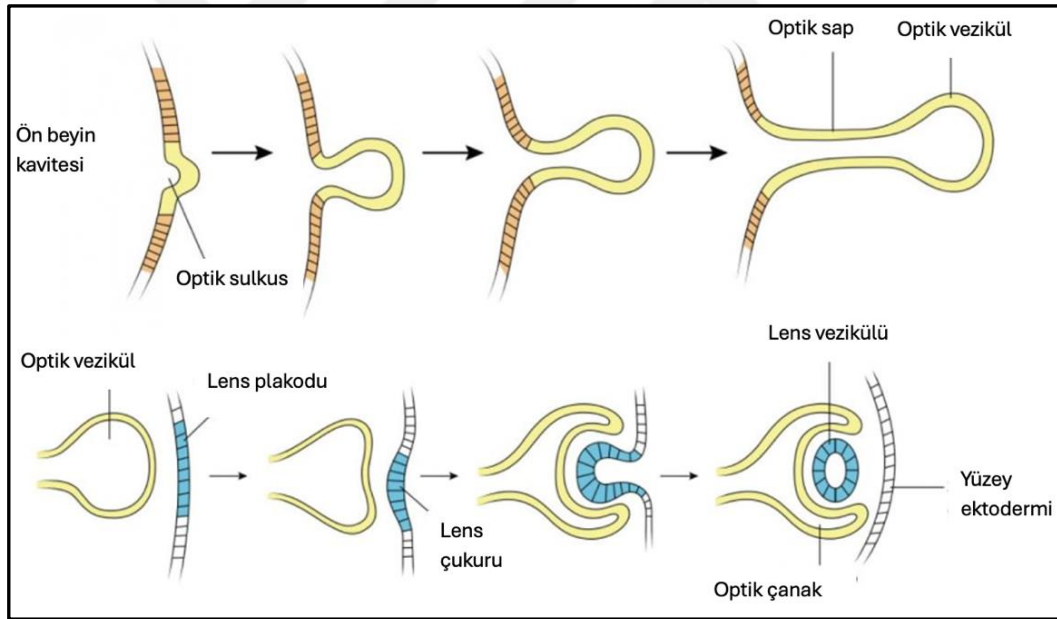
Bu araştırmanın amacı kliniğimizde retinal ven oklüzyonu tanısı almış hastalardaki takip sürecini araştırmak, risk faktörleri ve tedavi seçeneklerinin görsel ve anatomik sonuçlara etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi

Periferal konumuna rağmen, retina aslında merkezi sinir sisteminin bir parçasıdır. Gelişim sırasında, diensefalonun dışa doğru cep şeklinde uzanması, gestasyonun 25. gününde optik vezikül olarak adlandırılan yapıyı oluşturur (23).

Optik vezikülün yüzey ektodermine doğru yer değiştirmesi sonucu, lens plakodu optik veziküle doğru invajinasyona başlar. Bu invajinasyon sonucunda lens vezikülü ve optik çanak oluşur. Optik çanağın ön 1/5'i iris ve siliyer cisim öncüsüdür. Geri kalan 4/5'i ise retinayı oluşturur. Daha ince olan dış tabaka, retina pigment epitelini (RPE) oluştururken, daha kalın olan iç tabaka ise nörosensöriyel retinayı oluşturur (24).



Şekil 2.1. Retina embriyolojisi, optik vezikül ve optik çanak oluşumu (25)

Retina gelişimi, optik çanağın merkezinden başlayıp periferine doğru uzanarak gerçekleşir. Nöral retinanın tabakalaşması, iç ve dış nöroblastik tabakaların oluşumu ile yaklaşık 8-12. gebelik haftalarında meydana gelir. Gangliyon hücreleri 2. trimesterin başında hızla çoğalmaya başlayarak ilk farklılaşan hücrelerdir. Bu hücreler ilerleyen dönemde retina sinir lifi tabakasını oluştururlar (26).

Hyaloid vaskülatürün gelişimi ve optik çanak dışındaki damarlarla anastomozu, 5. gebelik haftasında gerçekleşir (27). Hyaloid arter, optik diskin merkezinden vitreus boyunca lens arkasına kadar uzanır ve sonunda koroidal venlere boşalır. Gelişimin ilerleyen evrelerinde, hyaloid vaskülatür retinal vaskülatürle yer değiştirir. Hyaloid damarların gerilemesi, gebeliğin yaklaşık 13. haftasında başlar (28). Retinal kan damarları, gebeliğin 15-18. haftaları arasında ilk kez görülür. Bu damarlar, retina merkezinden dışa doğru büyüyerek retina periferine doğru uzanır. Retinanın nazal kısmı gebeliğin 36. haftasında vaskülarize olur; ardından temporal retina 36-40. haftalar arasında vaskülarizasyonunu tamamlar (29).

2.2. Retina Histoloji ve Fizyolojisi

Retina, gözün iç kısmında bulunan, ışığa duyarlı hücreler (fotoreseptörler) içeren ve görsel bilgiyi elektriksel sinyallere dönüştürerek beyne ileten nörolojik bir tabakadır.

Retina iki bölümden oluşacak şekilde tanımlanabilir: Nörosensöriyel retina ve retinal pigment epiteli (RPE).

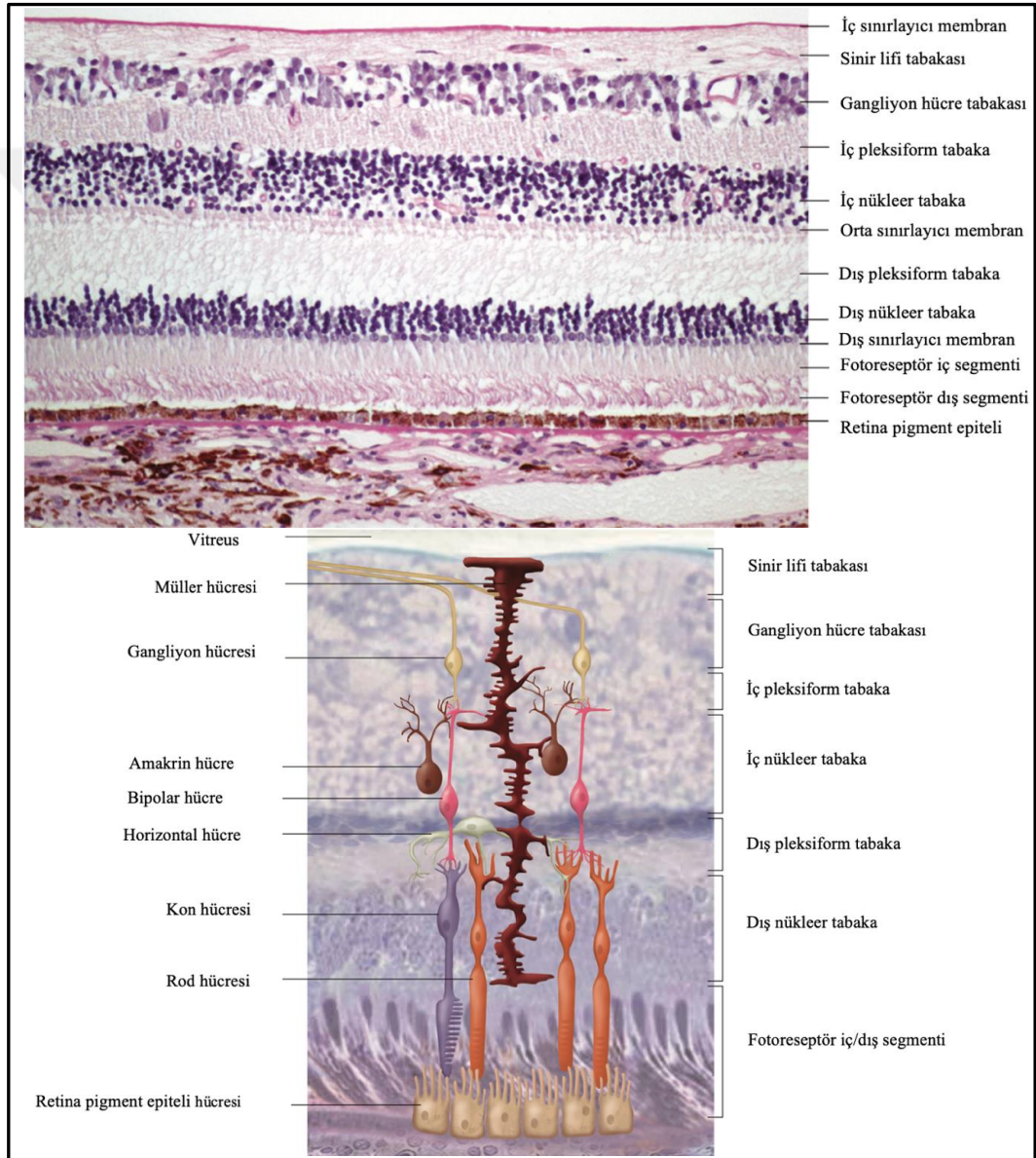
2.2.1. Nörosensöriyel Retina

Optik kesenin iç tabakasından gelişen ince, şeffaf bir yapıdır. Fotoreseptörler, bipolar hücreler, gangliyon hücreleri, amakrin ve horizontal hücreler, nöronlar ve nöroglial hücrelere benzeyen destek hücrelerini barındırır (30).

Nörosensöriyel retina katmanları, içten dışa doğru şu şekilde sıralanır:

- İç sınırlayıcı membran: Müller hücresi tarafından oluşturulur. Gerçek bir membran değildir.
- Sinir lifi tabakası: Gangliyon hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur.
- Gangliyon hücresi tabakası: Gangliyon hücrelerinin gövdelerini içerir.
- İç pleksiform tabaka: Bipolar ve amakrin hücrelerin aksonlarını, gangliyon hücrelerinin dendritlerini ve sinapslarını içerir.
- İç nükleer tabaka: Müller, amakrin ve horizontal hücrelerin çekirdeklerini içerir.
- Orta sınırlayıcı membran

- Dış pleksiform tabaka: Fotoresptörlerin sinaptik uçları ile horizontal ve bipolar hücreler arasındaki bağlantıları içerir.
- Dış nükleer tabaka: Fotoresptör çekirdeklerini içerir.
- Dış sınırlayıcı membran: Gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin dış uzantıları ile fotoresptörlerin iç segmentleri arasındaki zonula adherenslerin meydana getirdikleri bir tabakadır.
- Fotoresptör tabaka (31)



Şekil 2.2. Retina histolojik kesiti (32)

Rod ve kon fotoreseptörleri, görmenin ilk aşamasında görev yapan özel sinir hücreleridir. Bu ışığa duyarlı hücreler, fotoreseptörlerin hayatta kalması için hayati öneme sahip olan retina pigment epiteli (RPE) hücre tabakasına bitişik olarak bulunur. Rod hücreleri, düşük ışık koşullarında çalışan ve ışığa yüksek duyarlılığı olan hücrelerdir. Kon hücreleri ise, ortam ışığında ve parlak ışık koşullarında çalışır, ışık yoğunluğundaki değişimlere hızlı tepki verir ve renkli görme ile yüksek görsel keskinlikten sorumludur. İnsan retinasında 120 milyon rod hücresi ve 6 milyon kon hücresi bulunur; kon hücreleri retinanın merkezinde, makula bölgesinde yoğunlaşmıştır (33).

Bipolar Hücreler: Radyal yerleşimli olan bu hücrelerin, dendritleri dış pleksiform tabakada kon ve rodler ile sinaps yapar, aksonları ise iç pleksiform tabakada gangliyon ve amakrin hücrelerle sinaps yapar.

Gangliyon Hücreleri: Retinanın iç kısmında bulunurlar ve görme yolunun 2. nöronlarıdır. Periferden makulaya doğru gangliyon hücre tabakası sayısı artar, foveaya doğru tekrar azalır ve foveada tamamen kaybolur. Gangliyon hücreleri multipolar hücrelerdir, dendritleri bipolar hücreler aksonları ve amakrin hücreler ile sinaps yapar.

Amakrin ve Horizontal Hücreler: Horizontal hücreler rod ve konların terminal genişlemelerinin yakınında yer alan multipolar hücrelerdir, bir adet uzun ve çok sayıda kısa uzantıları retina yüzeyine paralel uzanır. Horizontal hücrelerin, horizontal iletide rol oynadıkları düşünülmektedir. Amakrin hücreler bol sitoplazmalı, parçalı nukleuslu ve çok sayıda dendritleri olan aksonsuz hücrelerdir (34).

Müller hücreleri retina radyal olarak bulunurlar ve her tür nöronal hücre gövdesiyle etkileşime girerler. Tüm glial hücreler gibi, nöronlar için destek hücresi olarak görev yaparlar. Retinayı vitreustan ayıran iç sınırlayıcı zarı oluştururlar. Hücre gövdeleri iç nükleer tabakada bulunur. Apikal kısımları, dış sınırlayıcı zarı oluşturmak için arkaya doğru uzanır. Sıkı bağlantı proteinlerinin sentezini indükleyerek endotel hücreleri tarafından oluşturulan iç kan retina bariyerine katkıda bulunurlar (35,36).

2.2.2. Retina Pigment Epiteli (RPE)

Fotoreseptörlerin altında, içerisinde melanozom barındıran retina pigment epiteli bulunur. Retinal pigment epiteli (RPE), tek katmanlı bir hücre tabakasıdır. RPE'nin apikal membranı, fotoreseptörlerin dış segmentlerine yönelmiştir. Uzun apikal mikrovilluslar, ışığa duyarlı dış segmentleri çevreleyerek yakın yapısal etkileşimler kurar (37).

Retina pigment epitelinin ana işlevleri şunlardır:

1. Besin maddeleri, iyonlar ve suyun taşınması
2. Işığın emilmesi ve foto-oksidasyona karşı koruma
3. All-trans-retinalin, 11-cis-retinale dönüşümü
4. Foto-oksidatif ürünlerin toksik etkilerini önlemek için dökülen fotoreseptör dış segmentlerin fagositozla temizlenmesi (38)
5. Retinanın yapısal bütünlüğü için gerekli çeşitli faktörlerin salgılanması
6. Subretinal alandaki iyon bileşiminin stabilizasyonuna katkıda bulunarak fotoreseptör uyarılabilirliğinin korunması (39)
7. Kan retina bariyerinin bir komponenti olarak retinanın toksinlerden ve aşırı bağışıklık tepkilerinden korunması (40)

RPE'nin dışında ise Bruch membranı bulunur. Bruch membranı, adezyonu destekler, RPE hücrelerinin göçü ve diferansiyasyonunda rol oynar. Retina ile koroid arasında bir bariyer görevi görür, moleküllerin karşılıklı difüzyonunu düzenler (41).

Bruch membranı elektron mikroskobu ile incelendiğinde içten dışa 5 tabakadan oluşur:

- RPE bazal laminası
- İç kollajen tabakası
- Elastik lif bandı
- Dış kollajen tabakası
- Koryokapillarisin bazal laminası (42)

Bruch membranının altında ise uveanın arka kısmı olan koroid bulunmaktadır. Ortalama 0,25 mm kalınlığındadır ve içten dışa koryokapillaris, Sattler ve Haller tabakasından oluşmaktadır.

2.3. Retina Anatomisi

2.3.1. Retinanın Topografyası

Retinanın kalınlığı, ölçülen bölgenin konumuna bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Retina, optik sinire yakın papillomaküler demette en kalın (0.23 mm), foveola (0.10 mm) ve ora serratada (0.11 mm) ise en incedir.

2.3.2. Makula

Klinik olarak, makula çapı 5-6 mm olan, temporal vasküler arkadlar arasındaki alan olarak kabul edilir. Optik sinir başının merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yer alır. Histolojik incelemede, makula, birden fazla gangliyon hücresi tabakasının bulunduğu bölge olarak tanımlanır.

Makula lutea (sarı nokta) adı, merkezi retinanın sarı renginden türetilmiştir. Bu renklenme, özellikle Henle tabakasında bulunan karotenoid pigmentlerin varlığından kaynaklanmaktadır. İki ana karotenoid pigment vardır: Lutein ve zeaksantin. Bunların oranları, foveadan uzaklıklarına göre değişir. Merkezi alanda (foveadan 0,25 mm uzaklıkta) lutein-zeaksantin oranı 1:2,4 iken, periferik alanda (foveadan 2,2–8,7 mm uzaklıkta) bu oran 2:1'den büyüktür. Bu pigment oranındaki değişiklik, rod/kon oranına karşılık gelir: Lutein, retina üzerindeki rodların yoğun olduğu alanlarda daha yoğunken, zeaksantin konların yoğun olduğu alanlarda daha fazladır (32).

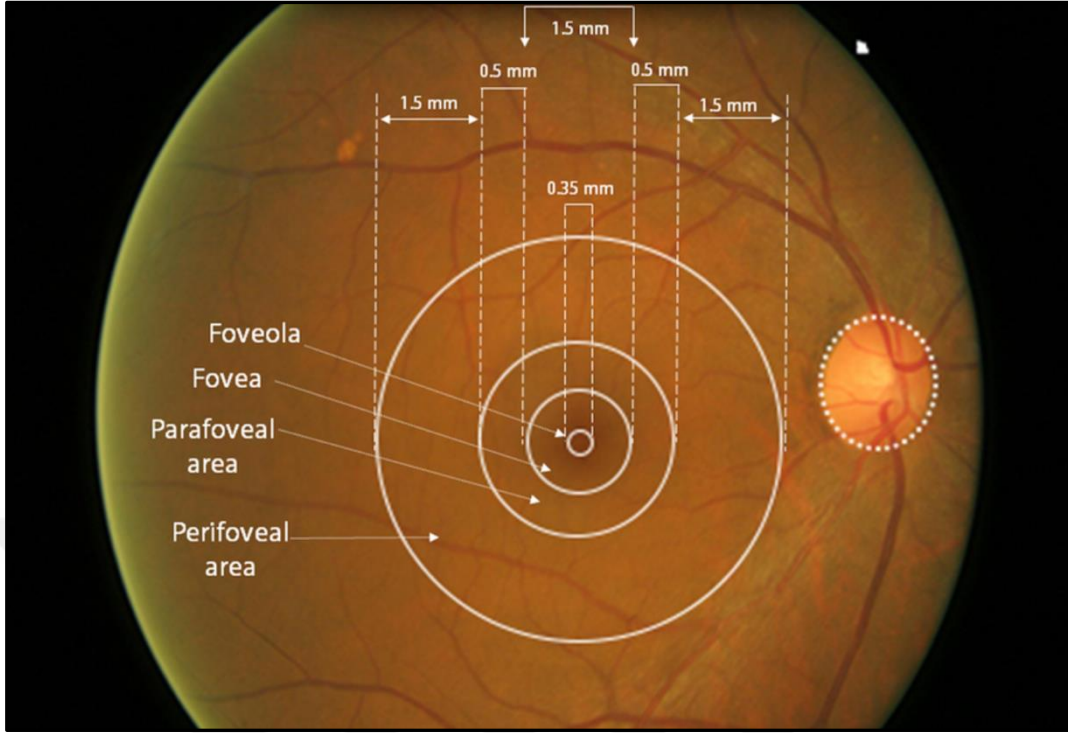
Perifovea, makulanın dış sınırından parafoveanın dış sınırına kadar olan, parafoveyayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde halka şeklinde alanı temsil eder.

Parafovea; ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın en kalın olduğu bölgedir; foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğinde halka şeklinde alandır.

Fovea, 1,5 mm çapında merkezde retinal çöküntü olarak izlenen alandır. Fotoreseptör tabakası yalnızca konlardan oluşur.

Foveola, foveanın tabanında bulunan 0,35 mm çapında yalnızca konlardan oluşan bölgedir. İç nükleer tabaka ve gangliyon hücre tabakası yanlara doğru yer değiştirmiştir.

Umbo foveola tabanında küçük bir çöküntü şeklinde görünen normal retinal refle ile ilişkilendirilen bölgedir. Uzamış kon hücrelerini içerir (43).



Şekil 2.3. Retina topografyası (44)

2.3.3. Perifer Retina

Perifer retina ora serrataya yaklaştıkça incelik sonlanır. 3 bölümden oluşur. Perifovea ile ora serrata arasında yer alan kısma ekvator ismi verilir, 3 mm genişliğinde bir bölgedir. Ekvator ile pars plana arasında ise ora serrata yer alır. Ora serratada fotoreseptör tabakası yoktur. Ora serrata'nın genişliği temporalde 2,1 mm ve nazalde 0,7 mm'dir. Pars plana, retinanın en uç bölgesidir. Genişliği nazalda 3 mm, temporalde 4 mm'dir (45).

2.3.4. Optik Disk

1,5 mm çapında pembe beyaz renkli ve çevre retinadan daha soluk olan optik disk makulanın 3 mm medialinde bulunur. Optik sinir lifleri sklerayı delerek geçer ve bu bölge lamina kribroza olarak tanımlanır. Optik diskte fotoreseptör bulunmaz, ışığa duyarsızdır, bu nedenle görme alanında karşılık geldiği görme alanı "kör nokta" olarak tanımlanır (30).

2.4. Retinanın Vasküler Yapısı

Retina, yüksek metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için son derece özel bir dolaşım sistemine ihtiyaç duyar (46). İnternal karotid arterden ayrılan oftalmik arter, optik kanalda optik sinirin alt ve dış yanından geçerek optik siniri üstten çaprazlar ve dallanır. Oftalmik arterin majör dalları, santral retinal arter, posterior siliyer arterler ve göz kaslarına giden dallardır (47).

2.4.1. Retinal Dolaşım

Santral retinal arter (SRA) globun 8–15 mm gerisinden optik sinire penetre olur ve optik sinirin ortasından geçerek glob içine doğru uzanır. Retina boyunca sinir lifleri tabakasında iç limitan membranın hemen altında ve genellikle venlerin üzerinde seyrederek (47). Tipik olarak optik diskten çıktıktan sonra santral retinal arter superior ve inferior papiller dallara ayrılır, bu dallar da daha sonra temporal ve nazal dallara ayrılır. Retinal arterlerin superior ve inferior dallara ayrılması genellikle retina boyunca devam eder. Genellikle birinci ayırmadan sonra elastik fibril ve iç limitan membran içermezler, bu yüzden arteriol terimi daha uygundur. Retina arterleri ve arteriolleri sinir lifi tabakasında kalır, sadece kapillerler derinleşerek vasküler bir ağ meydana getirirler. Retinanın 2/3 iç kısmı santral retina arterinden beslenir (30).

Histolojik düzeyde, arka kutup retinasında dört kapiller pleksus mevcuttur:

- **Peripapiller radyal kapiller pleksus:** Sinir lifi tabakasında ve optik sinir başı çevresinde bulunur.
- **Yüzeyel kapiller pleksus:** Sinir lifi tabakası ve gangliyon hücre tabakasında yer alır.
- **Orta ve derin kapiller pleksuslar:** İç nükleer tabakanın her iki tarafında bulunan kapiller yataklara karşılık gelir. Genellikle bu iki pleksus tek bir derin kapiller pleksus olarak kabul edilir (43,48).

Retina venöz drenajı genellikle arteriyel dallanmayı takip eder. Retina venülleri iç retinada, bazen eşlik ettikleri arterlerin arasında bulunurlar. Arteriovenöz çaprazlaşma bölgelerinde genellikle arter veni önden çaprazlar. Bu çaprazlaşma bölgelerinde arter ve ven, tunika adventisya olarak adlandırılan ortak

bir kılıf ile sarılıdır (30,49). Retina venleri santral retinal vene drene olurlar. Lamina kribroza seviyesinde santral retinal arter ve ven bağ dokusu ile sarılıdır ve duvarlarının bir kısmı ortaktır, her iki damar lümeni bu noktada daralır (49). Santral retinal ven superior oftalmik ven yolu ile veya direk olarak kavernöz sinüse drene olur (47).

2.4.2. Koroidal Dolaşım

Koroid, vücuttaki gram başına en yüksek metabolik hıza sahip dokulardan biri olan retinanın metabolik ihtiyaçlarını karşılar. Koroidal dolaşımın, retinanın özellikle de fotoreseptörler aracılığıyla tükettiği oksijenin %90'ını sağladığı düşünülmektedir. Koroid, vücutta ağırlık birimi başına en yüksek kan akımına sahip olan dokudur (43).

Posterior siliyer arterler, çok sayıda kısa posterior siliyer arter ve 2 uzun posterior siliyer artere ayrılır. Posterior koryokapillaris kısa posterior siliyer arterlerden; anterior koryokapillaris uzun posterior siliyer ve anterior siliyer arterlerden beslenir (30,50).

Koryokapillaris, Bruch membranı ile orta boyutlu koroid damarları arasında yer alan, yoğun anastomozlara sahip bir kılcal damar ağıdır. Bu ince ve sıkı paketlenmiş kılcal damar tabakası, Sattler tabakasındaki arteriyollerden meydana gelir ve altıgen şekilli lobüller halinde düzenlenmiştir. Bu lobüller, arka kutupta daha küçük olup periferde doğru giderek büyür. Dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epitelinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı koroidal dolaşımından beslenir (51). Bazen koroidal dolaşımdan türeyen bir silioretinal arter, optik sinir ile makulanın merkezi arasındaki iç retinanın bir kısmını besler (43).

Koroid, vorteks venöz sistemi tarafından drene edilir. Vorteks venleri superior ve inferior orbital venlere, oradan da kavernöz sinüs ve pterygoid pleksusa drene olurlar (30,50).

2.4.3. Makulanın Beslenmesi

Foveal avasküler zon (FAZ), merkezi makulada yüksek fotoreseptör yoğunluğu ve metabolik aktiviteye sahip olan, kapillerden yoksun alandır. Fundus floresein anjiyografideki görünümü büyük ölçüde değişkenlik gösterir. OKT tabanlı anjiyografi ile non-invaziv ve güvenilir bir şekilde ölçülebilir. FAZ'ın çapı 250 µm ile 600 µm arasında değişir (32,52).

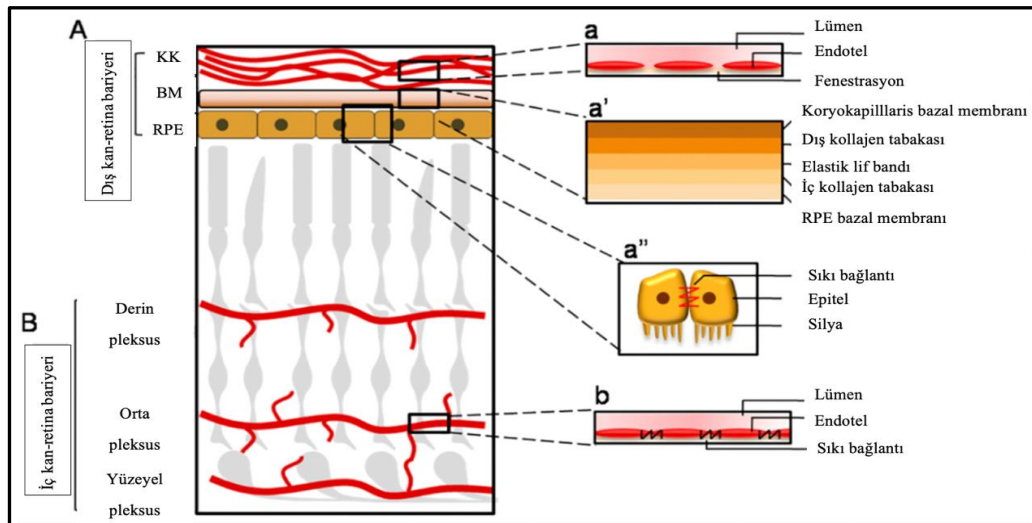
Retinanın genelinde, gangliyon hücre tabakası ile sinir lifi tabakasında yerleşik yüzeyel kapiller pleksus ve iç nükleer tabakada yerleşik derin kapiller pleksus bulunurken; perifoveal bölgede gangliyon hücre tabakasında yer alan yalnızca bir kapiller pleksus yer almaktadır. Foveal avasküler zon (FAZ) iç nükleer tabakada yerleşik olan derin kapiller vasküler halka ile çevrilidir (53).

Makula altındaki koryokapillaris ise lobule bir yapıya sahiptir. Fovea altı bölge koroidin en kalın olduğu kısmıdır. Fovea altında 0,22-0,30 mm olan koroid kalınlığı, perifer retinaya doğru gidildikçe azalarak 0,10-0,15 mm'ye kadar düşer (43).

2.4.4. Kan Retina Bariyeri

Kan retina bariyeri (KRB), iç ve dış KRB olmak üzere iki bölümden oluşur. Dış KRB, RPE hücrelerinin sıkı bağlantılarından oluşurken, iç KRB retinal kapiller endotelial hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur.

Hem astrositler hem de Müller hücreleri, bu sıkı bağlantılara gerekli fonksiyonel desteği sağlar. Bu iki hücre tipi birlikte, dış koroid ile iç retina arasındaki madde alışverişini düzenler (54).



Şekil 2.4. Kan retina bariyeri, şematik gösterim (55)

2.5. Retinal Ven Oklüzyonu

Retinal ven oklüzyonları, meydana gelen venöz tıkanıklık sonucunda retinal dolaşımın bozulduğu heterojen bir hastalık grubudur. Diyabetik retinopatiden sonra görme kaybına yol açan en yaygın ikinci vasküler retina patolojisidir (5).

Tüm retinal ven tıkanıklıkları, birçok klinik özelliğinde ortak noktalar paylaşırsa da, risk faktörleri, prognoz ve tedavi açısından farklılık gösterir. Bazı hastalar tamamen asemptomatik olabilirken, diğerleri ışık algısını dahi kaybedebilir. Uygun tedavi, körlüğe yol açan hastalık olasılığını azaltır ancak bunu tamamen ortadan kaldırmaz (56).

2.5.1. Epidemiyoloji

Retinal ven oklüzyonlarının dünya çapında yaklaşık 16 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir (6). Retinal ven oklüzyonu, tıkanıklık bölgesine göre santral retinal ven oklüzyonu (SRVO), retinal ven dal oklüzyonu (RVDO), olarak 2 ana gruba ayrılabilir. Retinal ven dal oklüzyonu (RVDO) prevalansı yaklaşık %0,4, santral retinal ven oklüzyonunun (SRVO) ise %0,08 olarak tahmin edilmektedir. Erkekler ve kadınlar arasında eşit bir dağılım gözlemlenirken, yaşın artmasıyla birlikte riskin arttığı belirlenmiştir (6). Yaş ve cinsiyet standardizasyonuna göre RVO prevalansı etnik gruplar arasında farklılık göstermiştir. Asya ve hispanik gruplar en yüksek prevalansı sergilerken, beyazlar en düşük prevalansa sahip bulunmuştur. SRVO prevalansında ise belirgin bir etnik farklılık gözlenmemiştir (6).

Retinal ven oklüzyonu gelişmesinin en büyük öngörücüsü, karşı gözdeki RVO varlığıdır. Bir gözde RVDO olan bireylerde, karşı gözde herhangi bir tıkanıklık gelişme riski, 3 yıl içinde %10'dur. SRVO olan kişilerde karşı gözün etkilenme riski yıllık yaklaşık %1'dir ve bu risk 5 yılda %7'ye çıkmaktadır (12,56,57).

2.5.2. Patogenezi

Retinal ven dal oklüzyonunda tıkanıklık tipik olarak bir arteriyovenöz kesişme noktasında oluşur. Santral retinal ven oklüzyonunda ise tıkanıklık, optik sinirin lamina kribroza bölgesinde veya bu bölgeye yakın bir yerde meydana gelir,

burada santral retinal arter ve ven bağ dokusu ile sarıdır ve duvarlarının bir kısmı ortaktır, her iki damar lümeni bu noktada daralır. Bu bölgedeki arter ve ven arasındaki bağ dokusunun düzensiz kalınlaşması ven üzerine bası yapar ve tromboza yatkınlık oluşturan bir türbülans oluşturabilir (49,58).

RVO, tıkanıklığın bölgesine göre 2 ana gruba ayrılır. Ancak doğuştan çift gövdeli bir santral retinal vene sahip hastalarda bu iki gövdeden biri, tıpkı SRVO'da olduğu gibi, optik sinirde tıkanarak hemiretinal ven oklüzyonu (HRVO) oluşturabilir. HRVO'nun, klinik olarak SRVO ile RVDO'ya göre daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Hemisferik RVO ise, RVDO'da olduğu gibi, tıkanıklığın bir arteriyovenöz kesişme noktasında meydana geldiği ve retinanın yarısının etkilediği bir durumdur (59).

RVDO en sık süperotemporal kadranda görülür (%58,1-66), bunu inferotemporal kadranda (%29) izler ve en az nazal kadranda görülür (%12,9). Maküler ven dal oklüzyonu (MVDO) ise, vakaların %81'inde üst maküler bölgeyi, %19'unda ise alt maküler bölgeyi etkiler. Süperotemporal kadranda artmış insidansın, bu bölgede artan arteriyovenöz kesişimlerin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (60,61).

Normal gözlerde arter ven çaprazlaşma yerlerinin yaklaşık %70-75'inde arterler venleri üstten çaprazlamakta ve dal tıkanıkları da çoğunlukla arterlerin üstte seyrettiği bu tip kesişme yerlerinde olmaktadır. Yapılan çalışmalarda RVDO'da kan akımındaki değişikliğin arter ven çaprazlaşma yerinde duvar hasarına ve endotel proliferasyonuna neden olduğu belirtilmiştir. Böylece arterin kalınlaşması sonucu komşuluğundaki ven sıkışır. Arteriyovenöz kesişimlerde iki damarın etrafı tek bir adventisyal kılıfı ile çevrili olduğundan süreç hızlanabilir. Artan bası ile venöz kan akım hızı azalırken, endotel hücre kaybı, tromboz oluşumu ve son olarak venöz tıkanıklığa sebep olur (62-64).

Oklüzyonu takiben intralüminal basınç yeterince yüksekse, Starling yasasına göre kan ürünlerinin retina içine transüde olmasına neden olur. Starling yasası, damar duvarından sıvı ve çözünmüş maddelerin geçişinin, damar içindeki hidrostatik basınç ile damar dışındaki onkotik basıncın farkına bağlı olduğunu belirtir. Bu artan basınç, sıvı ve proteinlerin retina dokusuna sızmasına yol açarak intraretinal ödeme neden olabilir. Bu durum, interstisyel sıvı ve protein artışına yol

açar. Artan protein seviyeleri, interstisyel onkotik basıncı artırarak doku ödemeine sebep olur. Bu da, kapiller perfüzyonu engeller ve iskekiye yol açabilir (22).

Retina ven oklüzyonunu, kapiller perfüzyonun durumuna göre ise iskemik ve iskemik olmayan olarak ayırmak önemlidir (4). Retinal iskeki alanının varlığı ve genişliği, prognoz ve tedavi yönetimi açısından önemli sonuçlar doğurabilir (1,12).

SRVO durumunda iskeki, genellikle RVDO'ya göre daha şiddetlidir. Genellikle, iskemik santral retinal ven oklüzyonu (iSRVO), fundus floresein anjiyografide (FFA) retinal kapiller nonperfüzyonunun 10 disk alanından (DA) fazla olmasıyla tanımlanır. İskemik RVDO (iRVDO) ise, retinal ven dal oklüzyonu çalışma grubuna (BVOS) göre, FFA'da retinal kapiller nonperfüzyonun 5 disk alanından fazla olmasıyla tanımlanır. Ancak tam anlamıyla kabul görmüş bir tanım ve sınıflama bulunmamaktadır (1,65,66).

RVDO ve özellikle SRVO'da meydana gelen ani retinal iskeki, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) üretimini tetikleyebilir. VEGF, retina tarafından retina pigment epitel hücreleri, endotel hücreleri ve Müller hücrelerinde üretilir. SRVO hastalarında iskekiye bağlı VEGF seviyeleri ile neovaskülarizasyon ve damar geçirgenliği arasında ilişki mevcuttur. VEGF'nin tetiklediği aşırı damar geçirgenliği, maküler ödemin gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Bu durum, damar duvarından sıvı ve çözünmüş maddelerin geçişine izin verirken, retina içinde sıvı birikimine yol açarak ödemi artırır (67,68).

2.5.3. Risk Faktörleri

RVO'ya neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. RVO patogenezi genellikle Virchow triadı olan damar hasarı, staz ve hiperkoagülabilité prensipleriyle açıklanabilse de ven tıkanıklıkları inflamasyon, vazospazm veya kompresyon gibi diğer süreçlere bağlı olarak da gelişebilir (69).

İleri Yaş: RVO vakalarının çoğunluğu 65 yaş üstü bireylerde görülür. Yaşlanma, damar sertliği ve vasküler elastikiyetin kaybına yol açarak riski artırır (70).

Cinsiyet: Erkekler ve kadınlarda prevalans benzerdir (6). Ancak bazı çalışmalar, erkeklerde santral retinal ven oklüzyonunun (SRVO) daha yaygın olduğunu, kadınlarda ise retina ven dal oklüzyonunun (RVDO) daha sık görüldüğünü bildirmiştir (71).

Sistemik Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Retina ven tıkanıklığında görülen en sık eşlik eden sistemik hastalıktır (72). Yapılan çalışmalara dair bir meta-analiz, retina ven tıkanıklıklarının %48'inin hipertansiyona bağlı olduğunu öne sürmüştür (73).

Hipertansiyon perfüzyon basıncını arttırır ve retinal kapiller yatağın aldığı kan hacmini kontrol etme girişimi olarak arterlerde otoregülatuvar vazokonstriksiyon meydana gelir. Kronik hipertansiyon, damar duvarında intima kalınlaşması ve hyalin dejenerasyonu gibi yapısal değişikliklere yol açar, arteriyol sertleşir ve kalınlaşır. Arter ve venin ortak kılıf paylaştığı çaprazlaşma bölgelerinde ise kalınlaşmış ve sertleşmiş arterin komşuluğundaki vene basısı sonucu RVO görülür (74).

RVDO genellikle arteriyovenöz geçiş noktalarındaki damar sıkışmasından kaynaklanırken, SRVO'da hipertansiyonun neden olduğu intrakraniyal basınç artışı nedeniyle santral retinal venin dönüş yolunda staz meydana gelir ve tromboz riski yükselerek oklüzyonlara neden olur (75–77).

Hiperlipidemi: Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliseritlerin yüksek olması, damar duvarlarında plak birikmesine neden olarak damarları daraltabilir. Bu daralma, damarların daha kolay tıkanmasına yol açar. Yüksek kan yağları, damarları sertleştirir ve kan akışını zorlaştırır, bu da retina damarlarında tıkanıklığa neden olabilir (3).

Diabetes Mellitus (DM): Diyabet, retina ven oklüzyonları ile ilişkilendirilen bir diğer önemli risk faktörüdür. Diyabetik hastalarda artmış kırmızı kan hücresi agregasyonu, mikrodolaşımda kan akışını engelleyebilir. Prostaglandinler ve prekürsörü olan araşidonik asit, platelet agregasyonunu düzenleyen kritik maddeler olarak kabul edilmektedir. Diyabette plateletlerin metabolik aktivitesinin değiştiğine dair kanıtlar vardır. Diyabetli bireylerde plateletten, daha fazla immünreaktif prostaglandin E benzeri madde ve tromboksan salındığı gösterilmiştir. Hem prostaglandin E, hem de tromboksan, güçlü platelet agregatörleridir (78). Diyabet, yapılan çalışmalarda RVDO'dan daha çok SRVO gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır (79,80).

Ateroskleroz: Özellikle venlerin arterler tarafından sıkıştırıldığı yerlerde damar tıkanıklığına yol açabilir. Arteriye sertlik, venöz tıkanıklık için belirgin bir nedendir (3).

Sigara: Sigara içmek, damarların daralmasına ve kanın pıhtılaşma riskinin artmasına neden olan bir başka önemli faktördür. Sigara, damar içi inflamasyonu artırır ve damarların elastikiyetini kaybetmesine yol açar. Ayrıca, sigara içen bireylerde oksijen taşıma kapasitesi azalır ve bu da retinal vasküler yapılarda hasara yol açabilir. Sigara içmenin, RVO riski üzerinde doğrudan bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Sigara içmek, her iki grupta etkili olmakla birlikte, özellikle RVDO için belirgin bir risk faktörüdür (81,82).

Hematolojik Hastalıklar: Kanın viskozitesi veya pıhtılaşma sisteminin işlevini etkileyen durumları içerir. Eritrositlerde şekil değişiklikleri (orak hücreli anemi, sferositoz), plazma makromoleküllerinde artış (hipergamaglobulinemi, multipl myelom, hiperlipidemi, hiperfibrinojenemi), kanın şekilli elemanlarında artış (polistemi, lösemi) gibi hiperviskozite yapan nedenler, anemi ve pıhtılaşma sistemindeki bozukluklar retina ven tıkanıklığı gelişiminde önemli rol oynayabilir (83).

Sistemik trombofilik risk faktörlerinin rolü tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda antifosfolipit sendrom ve hiperhomosisteineminin SRVO ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Ancak tüm olguların trombofili açısından taranması önerilmemektedir. Primer trombofili testlerinin kullanımı, hastada aynı anda bilateral hastalık varsa, 50 yaşından küçük ve belirgin bir risk faktörü olmayan bir hasta ise ya da hastanın kişisel veya ailesel geçmişinde daha önce tromboz öyküsü varsa önerilmiştir (84).

Obezite: Obezite, metabolik sendrom komponentleriyle birlikte RVO gelişimine zemin hazırlamaktadır. Yapılan bir çalışmada obezite ve diyabetin RVO riskini birbirinden bağımsız değerlendirmek için diyabeti olan ve diyabeti olmayan grup karşılaştırılmış, diyabeti olan kişilerde, düşük bir vücut kitle indeksi (VKİ) RVO riskinin artmasıyla, daha yüksek bir VKİ ise düşük RVO riski ilişkilendirilmiştir. Diyabeti olmayan kişilerde ise bu ilişki ters yönde bulunmuştur. Daha düşük bir VKİ, RVO riskinin düşük olmasıyla ilişkilendirilirken, daha yüksek bir VKİ daha yüksek bir RVO riskiyle ilişkilendirilmiştir (85).

Yüksek İntrakraniyal Basınç: Hipertansiyon ve kafa travması gibi durumlar, intrakraniyal basıncı artırarak venöz staz ve tromboz riskini artırabilir. Bu durum, özellikle SRVO'ya yol açabilir.

Obstrüktif Uyku Apnesi: Uyku apnesinden kaynaklanan hemodinamik değişiklikler RVO'ya yol açan bir dizi olaya katkıda bulunabilir. Özellikle SRVO ile ilişkilidir. Düşük oksijen saturasyonu vasküler stres yaratır. RVO hastalarında, görme kaybının genellikle uyanma sırasında gerçekleştiği bilinmektedir; bu, nokturnal olaylarının patogeneze katkıda bulunduğu olasılığını düşündürmektedir. Obstrüktif uyku apnesinin sebep olduğu gece hipoksemisi santral retinal arterde vazodilatasyona neden olur ve santral retinal veni ortak kılıfları içinde sıkıştırabilir (86).

İnflamasyon: SRVO olan olguların %48'inde pıhtı bölgesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterilmiş ve artmış inflamatuvar aktivitenin etiyolojide rolü olduğu öne sürülmüştür. Özellikle genç yaştaki RVO olgularında inflamatuvar nedenler daha sık karşımıza çıkmaktadır (87). Göz içindeki lokal inflamasyonun da RVO patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. RVO hastalarında vitreus sıvısı in-vivo değerlendirildiğinde pro-inflamatuvar mediatörler yüksek seviyede, anti-inflamatuvar sitokinler daha düşük seviyede saptanmıştır. Yüksek C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızıyla birliktelik gösteren sistemik vaskülitler RVO'ya neden olabilmektedir (88,89).

İlaç Kullanımı: Hormon tedavileri veya oral kontraseptifler gibi bazı ilaçlar hiperkoagülabilitateye neden olarak RVO gelişiminde rol oynayabilir (90).

Maligniteler: Kan akışında değişikliğe, anormal kan viskozitesine, kan pıhtılaşmasında anormalliklere neden olan veya kan damarı yapısında değişikliklere neden olan herhangi bir sistemik durum, santral retinal ven tıkanıklığına yol açabilir (91). Non-hodgkin lenfoma, polisitemia vera, multiple myelom gibi hematolojik malignitelerde RVO gelişme riskinde artış vardır. Kanser, bir hiperkoagülabilitate nedenidir ve SRVO'nun sistemik malignitelerle ilişkisi iyi bilinmektedir. Yalnızca hematolojik kanserler değil, solid tümörler de paraneoplastik bir sürecin sonucu olarak RVO gelişimine neden olabilirler (92,93)

Oküler Risk Faktörleri

Glokom: Göz içi basıncı yüksekliği ve glokomun özellikle SRVO için risk faktörleri olduğu bilinmektedir (94). Retinal venöz çıkış sorununa dair herhangi bir ipucu olmayan glokomlu gözlerde dahi ortalama santral retinal ven basıncı, kontrol gözlere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (95–97). Glokom hastalarında göz içi basıncının yükselmesinin lamina kribrozanın sıkışmasına neden olarak içerisinde geçen santral retinal vende endotel hasarına yol açabileceği öne sürülmüştür (94).

Aksiyel Uzunluk: Aksiyel uzunluğu kısa olan gözlerde, optik disk bölgesinde lamina kribroza seviyesinde kalabalıklaşma gözlemlenebilir. Bu durum, retinal venlere baskı yapabilir ve RVO riskini artırabilir (98).

Orbital Basıncı: Orbital basıncı arttıran lokal kompresif lezyonlar da RVO'ya neden olabilir. Optik sinirdeki metastatik bir tümör basıya neden olduğunda SRVO meydana gelebilir (99).

2.5.4. Tanı

RVO'da tanı öykü ve klinik muayene ile konulabilir. Retinal ven dal oklüzyonu olan hastalar, asemptomatik olabilirler veya ilgili retinal kadrana karşılık gelen görme alanında görme kaybından şikâyet edebilirler. Maküler ven dal oklüzyonları sıklıkla merkezi görme bozukluğu ile ilişkilidir. SRVO ile kıyaslandığında, RVDO'da görme keskinliği genelde daha az etkilenmektedir. RVDO hastalarında, tedavi edilmediğinde görme keskinliği zamanla iyileşebilir de, genellikle 20/40'ın üzerine çıkmaz (5). Buna karşın, SRVO'lu gözler tedavi edilmediği takdirde görme keskinliği zamanla daha da kötüleşir (12).

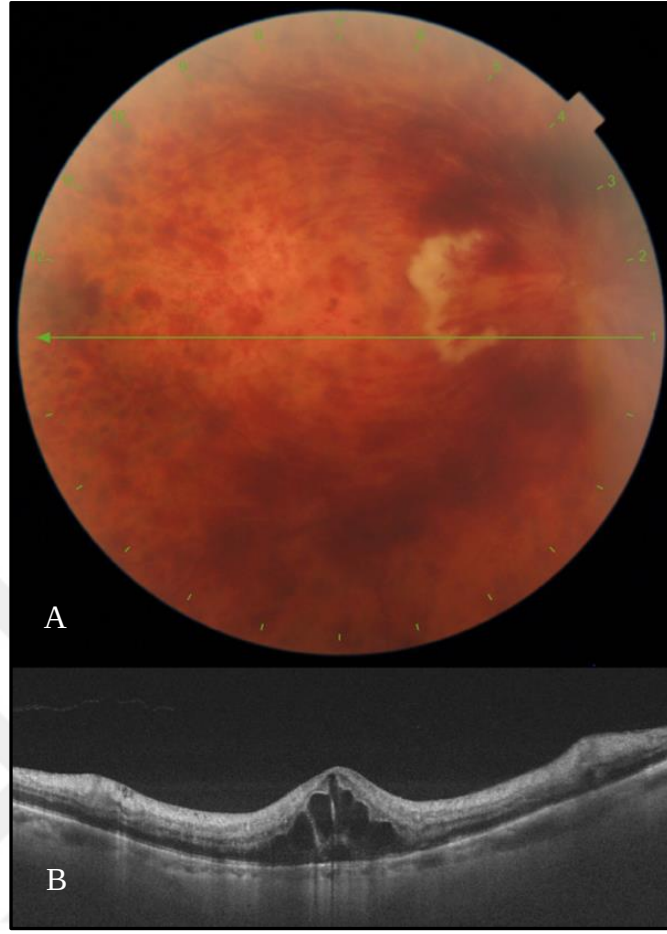
RVO hastalarında oküler ve sistemik risk faktörlerine özellikle dikkat edilerek tam bir öykü alınmalı ve oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Rutin muayene en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve göz içi basıncının (GİB) değerlendirilmesini, pupilla dilate edilmeden yapılmış gonyoskopik muayeneyi, yarı lamba biyomikroskop muayenesini ve dilate fundoskopiyi içerir. Neovasküler iris ve neovasküler glokomun erken belirtilerini izlemek için sadece ilk muayenede değil, sonraki muayenelerde de iris ve açının dilatasyon öncesi dikkatli muayenesi yapılmalıdır (1,3).

Pupil muayenesi, özellikle de RAPD'nin varlığı, iskemik SRVO (iSRVO) ile iskemik olmayan SRVO hastaları arasında ayırım yapmada son derece yararlı görünmektedir. RAPD'nin varlığı iSRVO tanısına işaret edebilir. 0 ile 3,0 log birimleri arasında değişen nötral dansite filtreleri, RAPD'nin ciddiyetini derecelendirmek amacıyla kullanılabilir (4).

RVO'nun klasik fundus bulguları, dağılım alanı farklı olsa da, SRVO ve RVDO'da benzerdir. Retinal ven dal tıkanıklığında, belirtiler (retinal kanamalar, atılmış pamuk tarzında eksudalar, ödem, venöz dilatasyon ve kıvrımlılık) etkilenen bölgede kama şeklinde bir alanda görülür. Santral retinal ven tıkanıklığında, genişlemiş ve kıvrımlı damarlarla birlikte yaygın retinal belirtiler tüm kadrantlardadır, sıklıkla optik disk ödemi ve peripapiller kıymık hemorajiler ile birlikte görülür (58).



Şekil 2.5. Retinal ven dal oklüzyonu, sağ göz. A) Fundus fotoğrafında retinal hemorajiler, B) OKT kesitinde makula ödemi ve subretinal sıvı (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Retina Birimi Arşivinden)



Şekil 2.6. Santral retinal ven oklüzyonu, sağ göz. A) Fundus fotoğrafında yaygın retinal hemorajiler, B) OKT kesitinde kistoid makula ödemi ve subretinal sıvı (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Retina Birimi Arşivinden)

RVO'ların klinik özellikleri tanıdan 6-12 ay sonra azalabilir. İyileşme evresinde intraretinal kanamalar çekilir ve ardından ilgili retinal venin dağılım alanında retinal vasküler anormallikler gelişir. Optik sinir solukluğu, telenjektazik damarlar, optosiliyer kollateral damarlar gelişebilir. İskemik ve iskemik olmayan form arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaksızın SRVO'lu hastaların yaklaşık %30'unda optosiliyer damarlar rapor edilmiştir (100). Pigment değişiklikleri, epiretinal membran oluşumu ve subretinal fibrozis gibi kalıcı maküler değişiklikler gelişebilir. Maküler iskemik veya kalıcı maküler ödemden kaynaklanan sekel, nihai görme keskinliğini sınırlandırabilir (1).

İskemik ve iskemik olmayan retinal ven oklüzyonlarını ayırt etmek önemlidir. Başlangıçta iskemik olmayan SRVO vakalarının %15'i 4 ay içinde, %34'ü ise 3 yıl içinde iskemik SRVO'ya dönüşüm göstermektedir (101). Özellikle ön segment neovaskülarizasyonu olmak üzere iskemik vakalarda komplikasyonların arttığı bilinmektedir. İskemik SRVO'daki optik disk ödemi ve makula ödemi iskemik olmayan SRVO'lara göre daha belirgindir ve çözülmesi daha uzun sürer (18).

Santral retinal ven tıkanıklığı çalışma grubu (CVOS) fundus floresein anjiyografide kapiller nonperfüze alanın SRVO hastalarında ≥ 10 disk alanı (DA) olmasını iSRVO, retinal ven dal oklüzyonu çalışma grubu (BVOS) ise kapiller nonperfüze alanın RVDO hastalarında ≥ 5 DA olmasını iRVDO olarak tanımlamıştır. 30 DA'dan az nonperfüze alan olan gözlerde başka eşlik eden risk faktörü (yaygın retinal hemoraji, semptom başlangıcından beri geçen sürenin 1 aydan az olması, erkek cinsiyet) olmadığında neovaskülarizasyon riskinin yüksek olmadığı saptanmıştır. ≥ 75 DA nonperfüzyon durumunda ise ön segment neovaskülarizasyonu riskinin arttığı bulunmuştur. Media opasitesi ya da yaygın intraretinal kanama nedeniyle yeterli anjiyografik görüntü elde edilemiyorsa gözlerin iskemikmiş gibi takip edilmesi gerektiği savunulmuştur (101).

Hayreh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SRVO'lu göze eşlik eden başka bir patoloji olmaması durumunda herhangi bir vizitte; kanıtlanmış oküler neovaskülarizasyon, geniş retinal kapiller nonperfüzyon, rölatif afferent pupil defekti (>1.2 log ünite), yoğun atılmış pamuk manzarası, media opasitesi olmamasına rağmen 6/120'den az görme keskinliği mevcutsa veya hasta Goldmann perimetrisinde I2e, I4e ve V4e hedeflerinden yalnızca V4e hedefini görebiliyorsa ya da hiçbir hedefi göremiyorsa olgunun iskemik SRVO olarak sınıflandırılması ve takibinin iskemik SRVO olarak yapılması gerektiğini savunmuşlardır (4).

2.5.5. Görüntüleme ve Yardımcı Testler

Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi (OKT), makula ödeminin varlığını doğrulamada yardımcıdır ve retinal kalınlaşmanın kantitatif değerlendirmesini sağlar. OKT ile elde edilen görüntüler, vitreoretinal arayüz anormallikleri, nörosensöriyal retina dekolmanı, dış retinal bütünlük kaybı gibi görmeyi daha da kısıtlayabilecek ve tedaviyi yönlendirebilecek ek bilgiler sağlar.

Spektral domain-optik koherens tomografi (SD-OKT), iSRVO ve iRVDO'nun ileri evrelerinde çalışmalarda kötü prognozla ilişkilendirilen fotoreseptör hasarı ve atrofisinin gösterilmesini sağlar (102,103).

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKT-A)

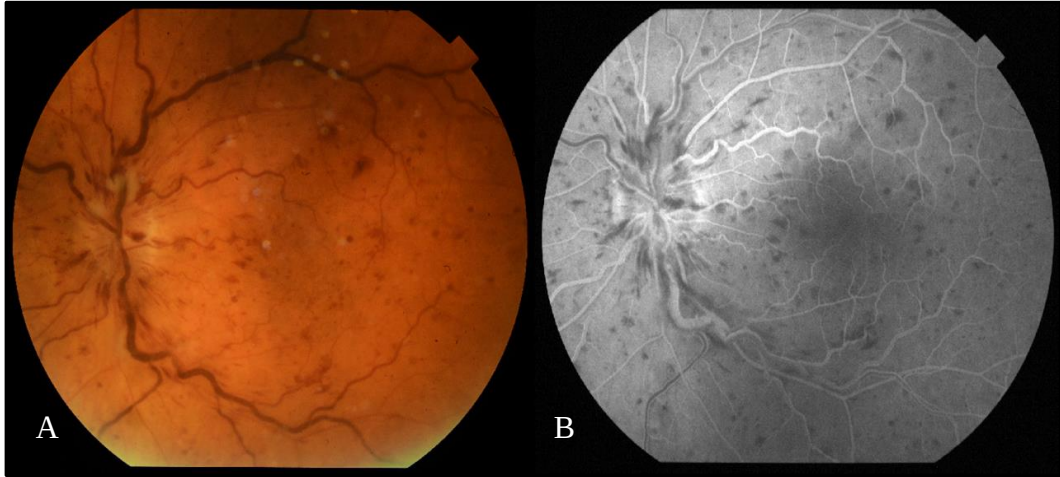
Optik koherens tomografi anjiyografi, retinal kan damarlarının görselleştirilmesine olanak tanıyan, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Yüzeysel ve derin retinal kapiller pleksuslar, OKT-A kullanılarak ayrı ayrı görüntülenebilir. Ancak bu teknoloji, geleneksel FFA veya geniş açılı FFA'dan daha küçük bir görüş alanına sahiptir ve artefaktlardan etkilenebilmektedir.

OKT-A, RVO'da açıklanamayan nedenlerle yüzeysel kapiller pleksustan daha ciddi şekilde etkilenen derin kapiller pleksusun seçici olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan ilk görüntüleme teknolojisidir (104).

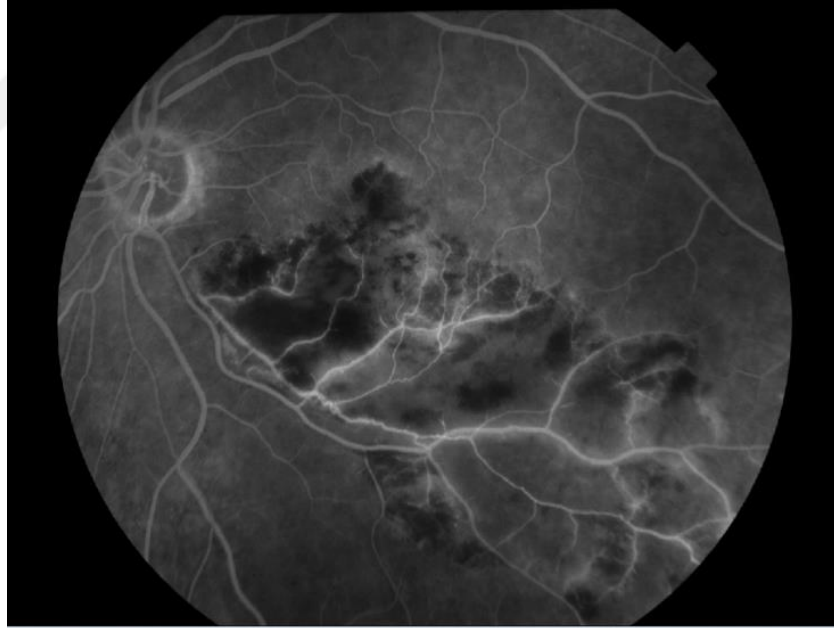
Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Fundus floresein anjiyografi, retinal damarlarının ve kan akışının doğrudan görselleştirilmesine olanak tanıyan invaziv bir işlemdir. Periferik kapiller perfüzyon durumunun, maküler ödem ve iskemi varlığının, klinik olarak belirgin olmayabilecek neovaskülarizasyonların değerlendirilmesine izin verir.

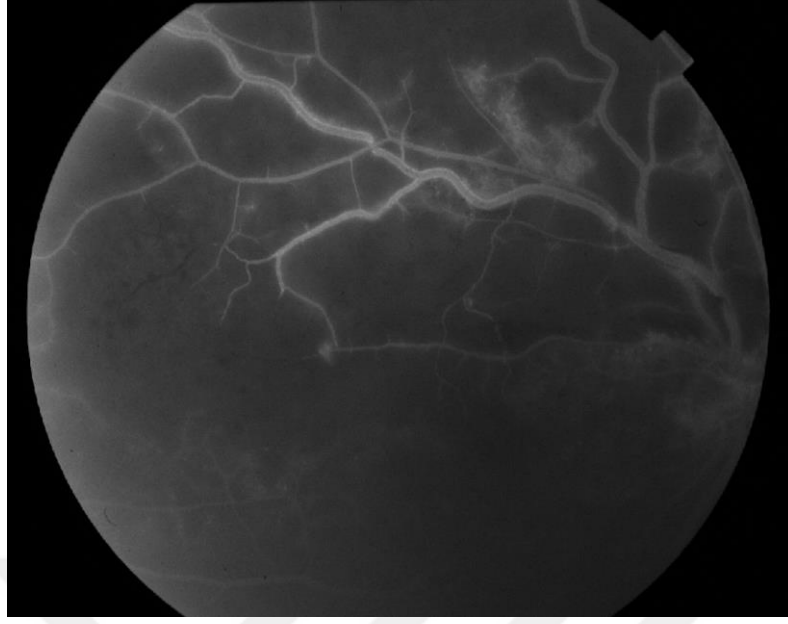
Tıkanıklık sonrası gelişen yoğun intraretinal kanama, anjiyografi ile retinanın perfüzyon durumunun değerlendirilmesini imkânsız hale getirebilir. İskemik SRVO'larda FFA belirgin hipofloresans gösterebilir. Hipofloresans, intraretinal hemorajilere bağlı gölgelenmeden ya da kapiller nonperfüze alanlardan kaynaklanabilir. Hemorajiler geriledikten sonra yapılmış bir anjiyografide görme kaybının sebebi (maküler ödem, retinal iskemi varlığı) daha net anlaşılabilir.



Şekil 2.7. Santral retinal ven oklüzyonu, sol göz. A) Fundus fotoğrafında vasküler kıvrımlanma artışı ve optik disk ödemi, B) FFA'da kıymık hemorajilere bağlı hipofloresans (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Retina Birimi Arşivinden)



Şekil 2.8. Retinal ven dal oklüzyonu, sol göz. FFA'da retinal venlerde endotelial boyanma ve hemorajilere ait hipofloresans (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Retina Birimi Arşivinden)



Şekil 2.9. Retinal ven dal oklüzyonu, sağ göz. FFA’da kapiller nonperfüze alanlar, kollateral damarlar ve retinal venlerde endotelial boyanma (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Retina Birimi Arşivinden)

Fundus florescein anjiyografide gecikmiş retinal venöz dolum, retinal ven duvarlarında boyanma, retinal vasküler sızıntı, optik sinir başında sızıntıya bağlı hiperfloresans, makula ödemeine bağlı geç evrede hiperfloresans görülebilir.

Retina ve optik sinirde neovaskülarizasyon gelişmesi durumunda belirgin hiperfloresans ve geç evrelerinde vasküler sızıntı görülür. Retina venlerinin duvarlarının boyanması, perfüzyon kaybının göstergesi olarak kabul edilmektedir (105). Retina damarlarında fibrozis gelişerek vasküler kılıflanma görünümü ortaya çıkabilir. Hastalığın geç evrelerinde iskemik olmayan alanlar ile iskemik alanlar arasında kollateral damarlar gelişebilir. Bu kollateral damarlar FFA’da neovaskülarizasyonların aksine sızıntı yapmazlar. Geç evrelerde makulada pigmenter dejenerasyonlar görülebilir (106).

FFA’da koroidal nonperfüzyon gibi atipik bulguların ortaya çıkması diğer tanıların düşünülmesini gerektirir. RVO’da normal retinal arteriyel ve koroid dolumu mevcuttur (56).

Perimetri

iSRVO ile iskemik olmayan SRVO ayırımında yararlı bir araç olduğu öne sürülmüştür. İskemik SRVO hastalarının Goldmann perimetri sonuçlarında I2e, I4e ve V4e uyarılarında defekt sıklığında artış gözlenmiştir. Şu anda klinik uygulamada kullanılan standart test olan otomatik perimetri iSRVO ile iskemik olmayan SRVO hastaları arasında ayırım yapmak için kullanılmamıştır (4). Perimetri testi zaman alıcıdır ve yeterli fiksasyon gerektirir. Görme keskinliği düşük hastalarda fiksasyon zorlaşabilmektedir. Yaygın görüş RVO'lu tüm hastaların test edilmesi için pratik olmadığıdır (1).

Elektroretinografi (ERG)

Tam alan ERG bulguları birçok çalışmada iSRVO'yu tanımlamak için kullanılmış olup iskemik ve iskemik olmayan hastalar arasında ayırım yapmanın yanı sıra iris neovaskülarizasyonu ve neovasküler glokom riskini tahmin etmek için iyi bir araç olduğu gösterilmiştir. Ancak tam alan ERG zaman alıcıdır ve sonuçlarını yorumlayabilecek eğitimli personel gerektirir. Bu nedenlerden dolayı klinik pratikte RVO'lu hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak tam alan ERG kullanılmamaktadır (4,107).

2.5.6. Ayırıcı Tanı

Oküler iskemik sendrom (OİS), SRVO ile ayırımı yapılması gereken önemli bir hastalıktır. OİS'da venler SRVO'da olduğu gibi genişlemiştir ancak SRVO'daki kadar kıvrımlı değildir. Retina hemorajileri daha çok orta periferde, nokta ve yama şeklinde daha derin yerleşimlidir. Optik disk genellikle normaldir. Santral retinal arter perfüzyonu azalmıştır. FFA'da arterler venlerden daha fazla boyanır, maküler ödem SRVO'ya göre daha nadirdir. Koroidal dolum gecikmiştir. Konjonktival ve episkleral damarlarda belirginleşme, kornea ödemi gibi ön segment bulguları eşlik edebilir (108).

Diyabetik retinopati (DRP), RVDO ile ayırıcı tanıya giren en önemli hastalıktır. DRP'de de RVDO'ya benzer nokta ve yama hemorajiler, mikroanevrizmalar, neovaskülarizasyon görülebilmektedir. Ancak DRP genellikle bilateral ve bulgular 4 kadranda mevcuttur. RVDO ise genellikle tek taraflıdır ve

ilgili venin olduğu kadranda bulgular görölür. Sert eksudalar DRP’de daha sık görölür ve FFA’da arter ven dolumunda gecikme yoktur (108).

Hipertansif retinopati (HTRP) ayrıacı tanıya giren diğeri bir hastalıktır. HTRP’de bilateral daralmış arterioller ve 4 kadranı içerebilen hemorajiler görölür (109).

Radyasyon retinopatisinde de RVDO’ya benzer şekilde disk ödemi, disk hemorajileri, retina neovaskülarizasyonu ve atılmış pamuk tarzı eksudalar mevcut olabilir. Tek taraflı ya da bilateral olabilir. Teşhis için radyoterapi hikayesi gereklidir (110).

Papilödem SRVO’ya benzer bulgular verebilir. Ancak papilödem KİBAS’a bağılı olarak gelişir ve bilateralidir. Retinal hemorajiler genellikle periferde görölmez, peripapiller bölgededir (111).

2.5.7. Komplikasyonlar

RVO komplikasyonları arasında retinal hemorajiler, makula ödemi, iskemi, neovaskülarizasyon, neovasküler glokom, vitreus kanaması, epiretinal membran, seröz dekolman, makula deliğı ve retina dekolmanı yer alır (1).

Retinal Hemoraji

Kapillerlerin genişlemesi sonrası mikroanevrizmalar, kıymık hemorajiler, nokta ve yama hemorajiler gelişebilir. Literatürde foveal hemoraji varlığında görsel prognoz daha kötü olduğı bildirilmiştir (112). Yoğün retinal hemorajiler erken dönemde ven oklüzyonuna eşlik eden diğeri bulguları (iskemi varlığı ve makula ödemi) maskeleyebilir, yoğün hemoraji varlığında FFA hemorajiler geriledikten sonra değeriendirilmelidir.

Makula Ödemi

Makula ödemi RVO’da görme bozukluğunun en sık nedenidir ve hem iskemik hem de iskemik olmayan formda meydana gelebilir (56). Sıvı genellikle makula içinde, kistik bir şekilde birikir ve buna kistoid maküler ödem (KMÖ) denir. Sıvı, retinanın hücre dışı boşluklarında birikerek normal anatomisini bozar ve mekanik sıkıştırma nedeniyle nöronal dejenerasyona yol açar. Kronik maküler ödem, Müller hücrelerine ve retinal pigment epitel hücrelerine zarar vererek

retinadan sıvı klirensini azaltır (113–115). Şiddetli retinal ödemde, nörosensöriyal retina dekolmanı gelişebilir, bu da dış retinal bariyerinde ek bir bozulmaya işaret edebilir (116).

Fotoreseptörler, besin desteğinin büyük bir bölümünü koroidden almasına rağmen, RVO'ya bağlı maküler ödemi olan hastalarda fotoreseptör hücre hasarı meydana gelebilir; bu hasar ödemin çözülmesinden sonra bile devam edebilir (1,22). Retina ödeminin, iskemiye bağlı retinopatilerin patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Ağır ve kronik makula ödemi olan olgularda iskemik olmayan tipten iskemik tipe geçiş riskinin arttığı saptanmıştır (113).

Retina ven dal oklüzyonuna bağlı makula ödemi vakaların bir kısmı kendiliğinden düzelebilsede, uzamış hipoksi ve ödeme bağlı olarak görme keskinliğinde geri dönüşü olmayan bir azalma meydana gelebilir. Hipoksi, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α kaskadını aktive eder, endotelin-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyesini yükseltir. Bu faktörler kan retina bariyerinin parçalanmasına daha da katkıda bulunarak makula ödeminin arttırmaktadır. Artan VEGF seviyeleri ve interlökin-6'nın RVDO'daki makula ödeminin ciddiyeti ve nonperfüze alanın büyüklüğü ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (117). Maküler ödemin derecesi ve seröz retina dekolmanın varlığı, fundus muayenesi veya fundus floressein anjiyografi ile tespit edilebilir, ancak optik koherens tomografi (OKT) en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir (118,119).

Neovaskülarizasyon

Retinal ven oklüzyonu sonrası artan intravenöz hidrostatik basınç; retina kapiller perfüzyonunun azalmasına, ciddi vakalarda kapiller perfüzyon kaybına ve iskemiye yol açar. Santral retinal ven oklüzyonunda iskemi, genellikle retinal ven dal oklüzyonuna göre daha şiddetlidir. Santral retinal ven tıkanıklığı çalışma grubu (CVOS) başlangıçta iskemik olmayan vakaların iskemik SRVO'ya dönüşüm gösterebildiğini bildirmiştir (12).

İskemi ve hipoksiye yanıt olarak artan VEGF seviyeleri neovaskülarizasyonu uyarır. iSRVO'da ön segmentte neovaskülarizasyon (NV) daha sıkken, iRVDO'da neovaskülarizasyon retina ve optik sinir başında daha sık görülür (120). SRVO sonrası iris neovaskülarizasyonu gelişen hastalarda NV %78 oranında başlangıçtan itibaren 6 ay içinde gelişmiştir. Bu nedenle, SRVO hastalarını ilk 6 ay boyunca ön

segment NV gelişimi açısından yakından gözlemlemek önemlidir. Retinal NV gelişme olasılığı ise başlangıçtan itibaren 24 ay içinde maksimuma ulaşmaktadır ve kümülatif olasılığı %20 olarak saptanmıştır (121).

Neovasküler Glokom

Neovasküler glokom (NVG), iskemik SRVO'nun ciddi bir komplikasyonudur ve ayırt edici özelliği iris ve açının anormal neovaskülarizasyonudur. Körlük ve enükleasyon gerektiren ağrı ile sonuçlanabilmektedir.

Tüm SRVO hastaları içinde iris neovaskülarizasyonu (NVI) gelişme oranı yaklaşık %20'dir (122). İskemik alan ≥ 10 DA olanlarda risk %28, ≥ 30 DA olanlarda ise risk %43 saptanmıştır, neovaskülarizasyonların %96'sının takip süresinin ilk yılında meydana geldiği bildirilmiştir (101).

Hayreh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iSRVO ve iskemik olmayan SRVO ayrımı yalnızca FFA'daki ≥ 10 DA nonperfüzyon olarak değerlendirmemiş, fonksiyonel (görme keskinliği, görme alanı, rölatif afferent pupil defekti ve elektroretinografi) ve morfolojik testler (oftalmoskopi ve fundus floresin anjiyografisi) tarafından sağlanan bilgiler kullanılarak ayırt edilmiştir. Bu verilerle iSRVO olarak değerlendirilen hastaların ilk 6 ay içinde neovaskülarizasyon geliştirme kümülatif olasılığı değerlendirilmiştir. İris neovaskülarizasyonu için %49, açı neovaskülarizasyonu için %39, neovasküler glokom için %29 olarak saptanmıştır (121).

İskemik olmayan hastaların iskemik forma dönüşebileceği düşünüldüğünde başlangıçta iskemik olmayan hastaların da neovasküler glokom gelişimi açısından takibi önem arz etmektedir.

Vitreus Hemorajisi

Vitreus hemorajisi genellikle retina ya da optik disk neovaskülarizasyonu sonrası gelişebilen bir komplikasyondur. Günümüzde gerilemeyen vitreus hemorajilerinde pars plana vitrektomi ile eş zamanlı intraoperatif panretinal fotokoagülasyon (PRP) uygulanması tedavi stratejisidir (123).

Seröz Makula Dekolmanı

Kapiller sızıntı sonucu makula altında oluşan seröz nitelikte sıvı birikimidir. Artmış VEGF düzeylerinin seröz retina dekolmanı olasılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (124). Yapılan çalışmalarda subretinal sıvı bulunma olasılığı en sık görüldenden en az görülene doğru SRVO, RVDO ve MVDO olarak bildirilmiştir (125,126).

Epiretinal Membran

Epiretinal membran (ERM), iç limitan membran üzerinde gelişen avasküler fibrosellüler bir proliferasyondur. Hem RVO'ya bağlı hem de RVO'ya yönelik tedavilerin bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir (127). Yapılan histopatolojik çalışmalarda SRVO'ya bağlı ERM'lerin, diyabetik hastalardan farklı olarak epiretinal proliferasyon ve myofibroblastik farklılaşma sonucu gelişmediği görülmüştür. SRVO'da görülen ERM'ler asellüler olup daha incedir. Asellülaritenin nedeni olarak SRVO'daki akut iskemi ve sitotoksik ürünler suçlanmaktadır (128).

Maküler Delik

RVO ile ilişkili kronik kistoid makula ödemi olan hastalarda, zaman içinde foveal kistoid boşluğun iç duvarında rüptür gelişimiyle lameller deliğe dönüşüm izlenebilir. Bu olgularda OKT'de makula kalınlığının azaldığı izlenmekle beraber görme keskinliğinde iyi yönde herhangi bir değişim olmamaktadır (129).

Retina Dekolmanı

Seröz, traksiyonel ya da regmatojen dekolman görülebilmektedir. Fibrovasküler proliferasyon geliştiği durumlarda traksiyonel retina dekolmanı gelişebilir. Regmatojen tipte retina dekolmanı nadirdir ancak retinal neovaskülarizasyonlar traksiyona neden olarak retina yırtıklarına da yol açabilir. Optik disk neovaskülarizasyonu olan gözlerde optik disk dışında neovaskülarizasyon olan gözlere göre traksiyonel ve yırtıklı dekolman görülme riski daha yüksek olup; daha kötü görsel prognozla karşılaşmaktadır (1,118,130).

2.5.8. Tedavi

Retinal ven oklüzyonlarında tedavide temel amaç normal venöz dolaşımın yeniden sağlanmasından ziyade oluşan komplikasyonlara yöneliktir.

a) Sistemik Tedaviler

Aspirin: Hayreh ve ark. çalışmalarında aspirin ve antikoagülan kullanan hastalarda retinal hemorajilerin daha yoğun olduğunu, görme alanı kayıplarının daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmada aspirin ve plasebo kontrollü bir çalışma yapılmamış olup, hastaların ilk vizitte aspirin kullanım durumuna göre sınıflandırılmıştır (131).

RVO'nun sıklıkla kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olması ve trombotik olayın venöz sistemde gerçekleşmesi nedeniyle hastalarda hem antiplatelet ajanların hem de antikoagülan ilaçların kullanımı için biyolojik bir gerekçe var gibi görünmektedir. Ancak kalınlaşmış aterosklerotik bir retinal arterin bitişiğindeki vene basısı tıkanıklığın en yaygın nedenidir. Bu nedenle, antiplatelet ilaçların RVO tedavisinde fayda göstermeyeceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (132).

Pentoksifilin: Retinal ven tıkanıklığı olan olgularda; pentoksifilin tedavisi ile plasebo karşılaştırıldığında hem retina hem de optik sinirin arteriyel kan akımında belirgin artış olduğu izlenmiştir. İki ay günde 2 kez 600 mg pentoksifilin tedavisi ile retinal hemorajilerde azalma, makula ödeminde gerileme ve iskemik alanlarda azalma olduğu bildirilmiştir. SRVO olgularında pentoksifilin tedavisi ile görme keskinliği üzerinde anlamlı bir etki saptanmamakla birlikte kistoid maküler ödemin seyrinde bir düzelme olduğu belirtilmiştir (133,134).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler: Bazı çalışmalar düşük molekül ağırlıklı heparinlerin görsel prognozu iyileştirdiği ve düşük yan etki profiliyle güvenli kabul edilebileceklerini bildirmiştir (135). Antikoagülan aktivitelerinin yanı sıra antiinflamatuvar etkileri de bulunmaktadır (136,137). Aspirin ile karşılaştırıldığında parnaparin görsel prognozun korunmasında daha efektif saptanmıştır (138).

İzovolemik Hemodilüsyon: Bu tedavi yöntemi, kan viskozitesini azaltarak kan akışını arttırmayı amaçlar. Yapılan çalışmalarda ilk iki haftada uygulanmasının retinal dolaşımını iyileştirdiği ve son görme keskinliğinde artış sağladığı bildirilmiştir (139).

b) İntravitreal Tedaviler

Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Anti-VEGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, anjiyogenezin en önemli mediyatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogenezde anahtar bir rol oynamaktadır. VEGF salınımına neden olan retina damar hastalıkları içerisinde SRVO'nun neden olduğu VEGF salınımı en yüksek düzeyde bulunmuştur. RVO'yu takiben, retinadaki iskemik hasara bağlı başta VEGF olmak üzere bir takım inflamatuvar ve kemotaktik faktörler ortama salınır ve immün ve inflamatuvar olayları kapsayan bir kaskad aktive olur (68).

Klinik pratikte intravitreal enjeksiyon yoluyla rutin olarak üç farklı anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) kullanılmaktadır. Ranibizumab ve aflibercept retinal ven oklüzyonlarında kullanılmak üzere ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylıdır, ancak bevacizumab endikasyon dışı olarak kullanılsa da alternatiflerinden çok daha az maliyetlidir.

Bevacizumab (Avastin®), metastatik kolorektal kanserin tedavisi için ilk kez FDA tarafından onaylanan, VEGF'ye karşı aktiviteye sahip 148 kD'luk humanize bir monoklonal antikordur. Bevacizumab iki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır (140). İntravitreal bevacizumabın kullanımı, VEGF'nin etiyolojik bir faktör olarak rol oynadığı oküler hastalıkların tedavi kapsamını önemli ölçüde değiştirmiştir. 2005'ten itibaren bevacizumab sırasıyla neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ve RVO hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (141). Çok sayıda çalışma, bevacizumab ile tedavi edilen RVDO ve SRVO hastalarında görme keskinliğinde iyileşme, neovaskülarizasyonda gerileme, santral retina kalınlığında (SRK) azalma ve kistoid makula ödeminde (KMÖ) iyileşme olduğunu göstermiştir (142–146).

Ranibizumab (Lucentis®), VEGF-A'nın tüm izotiplerine karşı afinitesi olan ve biyolojik aktivitesini inhibe eden 48 kD'lik rekombinant humanize monoklonal

bir antikordur. İntraoküler kullanım için formüle edilmiştir ve antikor alanının Fc kısmı eksiktir. Ranibizumabın VEGF'ye bağlanma affinitesi bevacizumaba göre daha fazladır (56).

RVDO'ya ikincil KMÖ tedavisinde ranibizumab kullanımı, 2010 yılında faz 3 randomize klinik çalışmanın (BRAVO) ardından FDA tarafından onaylanmıştır. 6. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde ortalama artışın plasebo grubunda 7,3 harf; 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab kullanımında sırasıyla 16,6 ve 18,3 harf olduğu görülmüştür (147). Santral foveal kalınlıkta (SFK) azalma, görsel iyileşmedeki hızlilik, en az 20/40 son EİDGK veya en az 15 harf kazanımı olan hastaların daha yüksek yüzdesi nedeniyle 0,3 mg ranizumabın klinik kullanımı yaygınlaşmıştır (144).

SRVO'ya sekonder KMÖ'lü hastaları inceleyen CRUISE çalışması ise 2010 yılında yayınlanmıştır. 6. ayda, EİDGK'de başlangıca göre ortalama harf kazanımları 0,3 mg grubunda 12,7; 0,5 mg grubunda 14,9 ve plasebo grubunda 0,8 olarak saptanmıştır (148).

İskemik olmayan SRVO'larda neovaskülarizasyon oranı düşük kalsa da iskemik SRVO hastalarında bazı çalışmalarda insidans %52'yi geçebilmektedir (121). Makulada perfüzyon olmaması sıklıkla tedavi gören RVO hastalarının görsel potansiyelini sınırlar, ancak anti-VEGF tedavisiyle iskeminin stabilizasyonunu gösteren kısa vadeli kanıtlar vardır (149). BRAVO ve CRUISE verilerinin retrospektif bir analizinde, 6. ayda retinal nonperfüze alanlara sahip hastaların yüzdesi, ranibizumab grubunda plaseboya göre daha az saptanmıştır Daha önce perfüze olmayan alanlarda da reperfüzyon görüldüğü bildirilmiştir. Ancak 6 aydan sonra enjeksiyon sıklıkları azaldığında nonperfüzyon olmayan hastaların yüzdesinin azaldığı görülmüştür (150,151). Bazı çalışmalar ise, aralıklı enjeksiyonların RVO hastalarında perfüze olmayan alanların ilerlemesini durduramayabileceğini savunmuştur (144,152).

CRUISE çalışması, SRVO hastalarının ranibizumab ile tedavi edilen gözlerinde, plasebo ile tedavi edilen gözlere kıyasla daha düşük neovaskülarizasyon ve iris neovaskülarizasyonu insidansı bildirmiştir. Ancak intravitreal ranibizumab tedavisinin SRVO'lu hastalarda oküler neovaskülarizasyon gelişme riskini ortadan kaldırmadığı da bildirilmiştir (148,151). Rubeozis anti-VEGF çalışmasında, 36

aylık takip süresi boyunca intravitreal ranibizumab tedavisinden sonra iSRVO'lu hastaların %50'sinde neovaskülarizasyon meydana geldiği görülmüştür. Bunlardan %33'ünde arka segment neovaskülarizasyonu, %28'inde ön segment neovaskülarizasyonu ve %11'inde her ikisi de gelişmiştir (151).

Aflibercept (Eylea®) bir füzyon proteindir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A'yı (VEGF-A), VEGF-B'yi ve plasental büyüme faktörünü (PlGF) bağlayan 115 kD'lik çözünür bir tuzak reseptördür (153).

VIBRANT çalışması, RVDO'ya sekonder KMÖ hastalarında 52 haftalık bir dönemde aylık aflibercept ile fokal fotokoagülasyonu karşılaştırmıştır. 24 haftalık birincil sonlanım noktasında en az 15 harf EİDGK kazanımı elde eden hastaların yüzdesi aflibercept grubunda %52,7 ve fotokoagülasyon grubunda %26,7 olarak saptanmıştır (154).

SRVO'ya ikincil KMÖ tedavisinde ise COPENICUS çalışması, 24 haftalık birincil sonlanım noktasında, aflibercept grubundaki hastaların %56,1'inin, plasebo grubundaki hastaların %12,3'ünün başlangıca kıyasla en az 15 harflik kazanç elde ettiğini göstermiştir (155).

Genel olarak, son çalışmalardaki eğilim, RVO'ların tedavisinde farklı anti-VEGF ajanları arasında görme keskinliği sonuçlarında anlamlı bir fark olmadığı yönünde görünmektedir. Ancak aflibercept'in KMÖ'yü anatomik olarak düzeltme olasılığının daha yüksek olduğunu ve potansiyel olarak tedavi yükünün azalmasını sağladığını gösteren çalışmalar vardır (156–158).

Anti-VEGF intravitreal enjeksiyonların kullanımı genellikle iyi tolere edilir ve nispeten düşük oküler ve sistemik komplikasyon riski mevcuttur. Enjeksiyon sonrası endoftalmi oranları bevacizumab için %0,058, ranibizumab için %0,029 olarak bildirilmiştir (159).

Kortikosteroidler

İnflamasyon, RVO patogenezinde önemli bir rol oynar ve vasküler geçirgenliği artırarak makula ödemeine katkıda bulunur (160).

Küçük ölçekli çalışmalar intravitreal triamsinolonun (İVT) pozitif kısa ve orta vadeli etkinliğini bildirmiştir, ancak Patel ve arkadaşları İVT'nin tüm RVO türlerine ikincil makula ödeminin tedavisinde kısa vadede etkili olmasına rağmen

etkinliğinin tekrarlayan enjeksiyonlara rağmen 1. yılda yeterli olmadığını bulmuşlardır (161–163).

SCORE grubu, RVO hastalarında intravitreal triamsinolon asetonidi (İVTA) 2 dozda (1 mg ve 4 mg) standart tedavi protokolü ile karşılaştırmış ve 1:1:1 randomizasyonla incelemiştir. Standart tedavi protokolü RVDO hastalarında maküler grid lazer uygulaması, SRVO hastalarında tedavisiz gözlem olarak kabul edilmiştir.

SCORE-RVDO grubu 3 kolun tamamında benzer 3 sıra görsel iyileşme oranları saptamıştır. Lazer grubunda %28,9, 1 mg İVTA ile %25,6 ve 4 mg İVTA ile %27,2 iyileşme görülmüştür. OKT verilerinde ve görsel iyileşme oranlarında 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna rağmen 4 mg İVTA ile anlamlı derecede artan yan etki oranları görülmüştür, hastaların %35'inde katarakt gelişmiştir ve %41'inde göz içi basıncı düşürücü tedavi gerekmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, SCORE araştırmacıları makula ödemi ile ilişkili RVDO hastalarında İVTA ile karşılaştırıldığında maküler grid lazerin birinci basamak tedavi olarak düşünülmesini önermişlerdir (164).

SCORE-SRVO grubunda ise, gözlem grubunun %6,8'inde, 1 mg İVTA grubunun %26,5'inde ve 4 mg İVTA grubunun %25,6'sında 12 aylık tedavi sonunda 15 ya da daha fazla harf kazanımı elde edilmiştir. OKT'de santral retinal kalınlıkta (SRK) başlangıç seviyesine göre azalma 4 mg triamsinolon grubunda diğer gruplardan daha fazla saptanmış olsa da, 12 aylık sonlanım noktasında SRK 250 µm veya daha az olan hastaların oranı tüm gruplarda benzer bulunmuştur (164). Çalışmanın sonuçlarına göre, 1 mg'lık dozda intravitreal triamsinolonun 1 yılı kadar kullanılabileceği savunulmuştur (160,164).

Ozurdex[®], 700 µg doksametazon dozunu retinaya ve vitreusa ileten, biyolojik olarak parçalanabilen intravitreal bir implanttır. GENEVA çalışmasında RVDO ve SRVO'lu gözlerde plasebo ile 2 farklı dozda intravitreal doksametazon implantasyonu karşılaştırılmıştır (165). Tek bir uygulamadan sonra, EİDGK'de ≥ 15 harflik bir iyileşme elde etme süresi, plasebo ile karşılaştırıldığında her iki implant grubunda da önemli ölçüde daha kısa bulunmuştur. EİDGK'de ≥ 15 harflik iyileşme gösteren gözlerin yüzdesi, her iki implant grubunda da 30 ila 90. günlerde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Doksametazon ile

tedavi edilen hastalarda göz içi basıncı (GİB) ≥ 25 mmHg olan gözlerin yüzdesinin, 60. günde %16 ile zirve yaptığı görülmüş ancak 180. günde plasebodan farkı saptanmamıştır. SRK'da ortalama azalma, her iki tedavi grubunda da plaseboya göre 90. günde daha fazla saptanmış ancak 180. günde istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (165).

c) Lazer Fotokoagülasyon

Lazer fotokoagülasyon neovaskülarizasyon oluşumu ve vitreus kanamasının önlenmesinde, makula ödemi tedavisinde etkili bir yöntemdir. Lazer fotokoagülasyon uygulaması için kanamaların çekilmesi ve retinanın tam olarak değerlendirilebilmesi gerekir.

Lazer fotokoagülasyon retinal ven oklüzyonlarında iki durum için önerilmektedir. Kronik ancak iskemik olmayan makula ödemi tedavisinde maküler grid lazer fotokoagülasyonu uygulanırken, retina ve ön segment neovaskülarizasyonları için panretinal ya da sektöriyel scatter fotokoagülasyon uygulanmaktadır.

Kronik Makula Ödemi

Makula ödeminde fotokoagülasyonun iki amacı vardır. İlk ödemli makula çevresinde çok sayıda koryoretinal yapışıklık oluşturarak retinayı koryopakillere yakın tutmak ve ödemin rezorbe olmasını sağlamaktır. İkincisi iskemik retina bölgesindeki hücre sayısını azaltarak kalan hücrelerin daha iyi beslenmesini sağlamaktır. Makula ödemi azaltmada lazer tedavisinin mekanizmasının araştırıldığı çalışmalara göre fotoreseptörlerin fotokoagülasyonu, dış retinanın oksijen tüketimini azaltır ve oksijenin koroidden iç retinaya yayılmasını sağlar, hipoksi azalır. İç retinada oksijen artışı, otoregülasyonla oluşan vazokonstriksiyona ve arteriollerde direncin artmasına neden olarak kapiller ve venüllerde hidrostatik basıncı azaltır. Starling yasasına göre, onkotik basınçların sabit olduğu varsayıldığında, bu durum intravasküler kompartmandan dokuya sıvı akışını azaltacak ve doku ödemi azaltacaktır (166,167).

Tedavi tipik olarak argon lazer yoluyla tıkanmış ven tarafından drene olan ve vasküler arkadlar arasında kalan ödemli retina bölgesine uygulanır. Kapiller sızıntı

olan bölgeler fundus floresein anjiyografi ile belirlenir. Maküler grid lazer uygulamasında fovea santralinden 500-3000 µm uzağa, 50–100 µm çapında ve 0,01–0,05 sn süreyle, 1-2 lazer spotu aralıklarla 20–100 adet hafif retina yanığı oluşturulur. Fotokoagülasyondan yaklaşık 1 ay sonra makula ödemi azalmaya başlar ve bu azalma 4-6 ay boyunca devam eder (65).

CVOS ve BVOS çalışmaları, SRVO ve RVDO hastalarında lazer tedavisinin etkisini değerlendiren ilk büyük çalışmalardır. Çalışmalarda retinal neovaskülarizasyon ve vitreus kanaması olan hastalar hariç tutulmuştur; maküler lazerin kistoid makula ödeminde etkisi incelenmiştir ancak iskemik ve iskemik olmayan vakalar ayrı ayrı ele alınmamıştır.

RVDO hastalarında makula ödeminin kendiliğinden düzelme olasılığı göz önüne alındığında, makula lazeri semptomların başlangıcından itibaren 3 ay sonra önerilmektedir. 3 yıl sonunda maküler lazer uygulanan hastalarda 1.33 snellen satır kazanımı olurken, tedavi edilmemiş hastalarda bu kazanım 0,23 olarak saptanmıştır. 2 satırdan daha fazla kazanım lazer uygulananlarda %65 iken tedavisiz grupta %37 bulunmuştur. Son vizyonu >20/40 olan hastalar lazer grubunda %60, tedavisiz grupta %34 olarak saptanmıştır (65).

Başka bir çalışmada Tomomatsu ve arkadaşları iRVDO'ya bağlı makula ödemi olan hastalarda, lazer fotokoagülasyon ve intravitreal bevacizumab kombine uygulamasını, tek başına bevacizumab uygulaması ile karşılaştırmışlardır. Kombine tedavi grubunda 3 ay sonra intravitreal bevacizumab monoterapisine kıyasla SRK'da anlamlı azalma gözlendiği görülmüştür. Bevacizumab monoterapi grubundaki enjeksiyon sayısı, kombine tedavi grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur. EİDGK ise 6. ayda kombinasyon tedavisiyle anlamlı şekilde iyileşirken, bevacizumab monoterapiyle iyileşmediği saptanmıştır (168).

CVOS çalışmasında ise SRVO'ya ikincil makula ödeminin tedavisi için maküler lazer fotokoagülasyonunu ise değerli bulunmamıştır, daha etkili seçenekler nedeniyle SRVO ile ilişkili makula ödeminin tedavi etmek için makula lazeri kullanılmamaktadır (169).

Neovaskülarizasyon

Oküler neovaskülarizasyon, iskemik gözlerde daha sık görülmektedir. Takiplerinde iskemik veya belirsiz gözlerin %35'inde, iskemik olmayan gözlerin %10'unda geliştiği bildirilmiştir (56).

RVDO en sık süperotemporal kadranda görüldüğünden, lazer tedavisinden sonra gelişen görme alanının alt kısmındaki kaybın belirgin bir işlevsellik kaybına yol açabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle, scatter fotokoagülasyon düşünülmeden önce neovaskülarizasyon gelişene kadar beklenilmesi önerilmiştir (170).

PRP, iSRVO hastalarında mevcut aç ve iris neovaskülarizasyonunun gerilemesiyle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte CVOS çalışmasında profilaktik PRP'nin, iSRVO'lu hastalarda neovaskülarizasyon gelişimini önlemediği görülmüştür. PRP'nin yalnızca neovaskülarizasyon gelişir gelişmez yapılması önerilmiştir. Profilaktik argon lazer PRP'nin iskemik SRVO'da istatistiksel olarak anlamlı yararlı etkisinin olmadığı; aksine, gözlerin önemli bir kısmında periferik görme alanlarında belirgin bir bozulmaya neden olduğu savunulmuştur (171).

Scatter lazer fotokoagülasyon 200-500 µm spot çapıyla, 0.1-0.2 saniye süreyle ve gücün 250 mW'dan başlanarak görünür beyaz retina lezyonu oluşana kadar gücün arttırılmasıyla uygulanmaktadır.

d) Cerrahi Tedavi

Gelişen komplikasyonların yönetiminde pars plana vitrektomi (PPV) uygulanabildiği gibi, kistoid maküler ödem azaltmak ve retinal dolaşımı rahatlatmak için bir takım cerrahi yöntemler geliştirilmiştir.

Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi: Posterior vitreus dekolmanının (PVD) yokluğu retina vasküler tıkanıklığında kalıcı makula ödeminin oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Saika ve ark. arka hyaloid ayrıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava tamponadı uygulaması yapılan ven dal tıkanıklığı olan hastalarda görme keskinliğinin düzeldiğini ve makula ödeminin azaldığını bildirmişlerdir (172). Sinir lifi tabaka hasarı, retinal hemoraji ve retina dekolmanı gibi olası riskler nedeniyle bu uygulama günümüzde büyük oranda terk edilmiştir.

Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi: Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulması sonrası adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması esastır. Görme keskinliği artışı ve anatomik başarı bildirilse de standart PPV ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösterilmemiştir (173).

Radyal optik nörotomi (RON): Santral retinal venin lamina kribroza çıkışında uğradığı basıyı ortadan kaldırmak ana amaçtır. PPV sırasında optik disk nazal sınırından arka skleral bileşkeye doğru insizyon yapılır. Basıncın insizyonla azaltılmasındaki amaç, santral retinal ven lümen boyutunu ve venöz drenajı arttırmak, böylece venöz trombozun temizlenmesine olanak sağlamaktır (174). Görme keskinliği 5/100'den az gözlerde görme keskinliğinde artış ve anatomik başarı kaydedildiği bildirilmiştir (175). Ancak santral retinal arter ve ven laserasyonu, görme alanı kaybıyla birlikte optik sinir lifi hasarı, glob perforasyonu, retina dekolmanı, koroid neovaskülarizasyonu gibi potansiyel riskler taşımaktadır (176).

Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (t-PA): SRVO hastalarında tıkalı veni rekanalize etmek için t-PA'nın sistemik veya intravitreal uygulamaları araştırılmıştır. Trombolitik ajanların sistemik uygulanması bazı vakalarda retina kan akışı üzerinde yararlı etkiler göstermiştir, ancak masif vitreus kanaması ve hasta mortalitesi de dahil olmak üzere ciddi sistemik komplikasyonlar riski ile ilişkilendirilmiştir. İntravitreal yol ile uygulanan t-PA ise RVO'nun seyri üzerinde yararlı bir etki göstermemiştir (177). 2001 yılında PPV ardından peripapiller retinal ven dalının kanülasyonu ile t-PA bolus enjeksiyonu yapılan yeni bir teknik tanımlanmıştır. Bu tekniğin uygulandığı SRVO'lu 28 gözün %54'ünde görme keskinliği iyileşmesi bildirilmiştir (178).

Koryoretinal venöz anastomoz oluşturulması: Retinal ven ile koroid arasında şant meydana getirilmesinin ana amacı yeni bir drenaj yolu oluşturmaktır. Cerrahide 4 kadranda büyük retinal venlerin bitişiğine mikrovitreoretinal bıçak ile insizyonlar yapılarak, insizyon hatlarına yerleştirilen 5-0 dacron sütürler ile vaskülarizasyonun indüklenmesi amaçlanmaktadır (179) Lazerle indüklenen korioretinal venöz anastomoz işleminde ise 50-µm spot boyutu, 0,1 saniyelik süre

ve 1–4 W güç seviyesi kullanılarak retinal venin kenarında retinada yoğun fokal lazer yanığı oluşturulmaktadır. Görme fonksiyonu iyileşmesiyle başarılı anastomoz oluşumları bildirilse de tedavi sonrasında koroid veya vitreus hemorajileri, preretinal fibrozis, koroid neovaskülarizasyonu, segmental retinal iskemi ve retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Yüksek komplikasyon oranları ve düşük başarı oranları nedeniyle korioretinal venöz anastomoz oluşturulması sık tercih edilen tedavi yöntemlerinden değildir (180,181).

e) Genel Sistemik Yaklaşım

RVO'da diğer gözün etkilenmesini ve tıkanıklık tekrarını önlemek için uygulanacak en iyi yöntem; ilişkili hastalıkların araştırılması ve ilgili bölümlerce tedavi edilmesidir. Bu yüzden hastaların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi önem arz eder.

2.5.9. Prognoz

RVDO'da gözlerin %50-60 oranında herhangi bir tedavi olmaksızın bile 20/40 veya daha iyi bir son görme keskinliği bildirilmiştir. RVDO'nun doğal seyri, tıkanıklığın yeri ve derecesi, etkilenen alandaki arteriyel perfüzyonun durumu ve gelişen kollateral dolaşımın etkinliği tarafından belirlenir. Başlangıç EİDGK değeri 20/200 veya daha düşük olan RVDO vakalarının, başlangıç EİDGK değeri 20/50 veya daha yüksek olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü görsel prognoza sahip olduğu sonucuna varılmıştır (170).

SRVO hastalarında prognoz başlangıçtaki görme keskinliği ile ilişkilidir. Başlangıç görme keskinliği 20/200'den az ise görsel iyileşme beklentisi düşüktür. Retinal iskemi varlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet de zayıf bir nihai görme keskinliği ile ilişkili bulunmuştur (182,183).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2017 - Aralık 2023 tarihleri arasında retinal ven oklüzyonu tanısı konulan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamız Helsinki Etik Bildirgesine uygun, retrospektif şekilde planlanmış olup Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 05.09.2024 tarihinde TBAEK-566 sayılı karar ile onay almıştır (Ek-1).

Fundus muayenesi ve fundus floresein anjiyografi ile retinal ven oklüzyonu tanısı konulan 488 hastanın kayıtları incelendi. En az 12 aylık takibi olmayan, çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek eşlik eden ek oküler patolojisi olan hastalar, daha önce intravitreal enjeksiyon uygulanan veya vitreoretinal cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Semptomların başlangıç süresi 3 aydan az olan, en az 12 aylık takibi olan tüm vizitlerde tam bir oftalmolojik muayene ve OKT ile değerlendirilmiş SRVO tanısı alan 55 olgunun 55 gözü, RVDO tanısı alan olan 89 olgunun 89 gözü (toplam 144 olgunun 144 gözü) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların kayıtlı verileri tarandı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, sistemik ve oküler hastalık varlığı, ilaç kullanımı, sigara kullanımı değerlendirildi.

Başvuru anında, 4. ayda ve 12. ayda etkilenmiş ve diğer gözlerinin en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, göz içi basınçları değerlendirildi. Ön segment muayenesi yarık lamba biyomikroskopta yapıldı ve fundus muayenesi öncesinde uygun midriyatik damla ile pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra 90D lens ile değerlendirildi.

Tüm hastaların EİDGK'si Snellen eşeli ile değerlendirildi. Analiz edilebilmeleri için Snellen eşeline göre alınan değer in ondalık gösteriminin eksi logaritması alınarak logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) skoruna çevrildi.

OKT parametreleri Topcon DRI Triton Swept Source OKT (Topcon FastMap, Version 10.15.003.01, Topcon Medical Systems) cihazı ile ölçüldü. Santral retinal kalınlık (SRK), ETDRS Grid ile kullanıcıya bağlı olmadan fovea merkezli haritada otomatik hizalanarak fovea merkezindeki 1 mm çapındaki santral

alan kaydedilerek değerlendirildi. Santral retina kalınlığı 250 µ'un üzerinde olan hastalar makula ödemli kabul edildi. Subretinal sıvı ve epiretinal membran varlığı kaydedildi.

Hastaların FFA çekimi Topcon TRC-50DX Type IA retinal kamera (Topcon, Tokyo, Japan) ile yapıldı. Antekübital ven yoluyla intravenöz olarak 3 cc %20'lik sodyum floresein solüsyonu uygulandıktan sonra, görüntüleme işlemi yapıldı.

Tüm hastalar eşlik edebilecek sistemik hastalıklarla ilgili bilgilendirildi ve İç Hastalıkları bölümüne konsülte edildi.

Tüm hastalara pentoksifilin tedavisi başlandı. Kistoid makula ödemi saptanan 127 gözün 73'üne intravitreal anti-VEGF, 54'üne intravitreal steroid (deksametazon) tedavisi uygulandı. 127 gözün tümüne seçilen tedavi öncesinde, Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) gereği 4 hafta arayla uygulanan ardışık 3 doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. NVİ izlenen gözlere 1 doz bevacizumab yapıldı.

Neovaskülarizasyon izlenen ve FFA'da iskemik alan ≥ 10 DA olan SRVO'lu gözlere PASCAL® Synthesis™ (Topcon Healthcare Inc., Tokyo, Japan) ile fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Panretinal lazer tedavisi sırasında 400 mikron boyutunda lazer spotları 0,2 sn süreyle; 250-400 mW gücünde, retinada hafif beyaz spot oluşturacak şekilde uygulandı.

İntravitreal enjeksiyon yapılacak hastalara rutin olarak retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalar intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alındı. Tüm enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. Tüm hastalara standart enjeksiyon tekniği uygulandı. Göz kapakları ve çevresi %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine®) damlatıldı. Steril göz örtüsü örtüldü. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi ve ardından steril dengeli tuz solüsyonuyla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 4 mm, psödo-fakik gözlerde limbustan 3,5 mm uzaklık pergelle işaretlendi. Giriş yeri olarak üst temporal kadran tercih edildi. 30 gauge iğne ile belirlenen noktadan vitreus kavitesinin merkezine doğru 1.25

mg/0.05 mL bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis) 0.5 mg/0.05 ml veya aflibercept (Eylea) 2 mg / 0.05 ml dozunda uygulandı.

Deksametazon implantasyonlarında ek olarak enjeksiyon bölgesine 2 cc subkonjonktival prilokain enjekte edildi. 0.7 mg deksametazon implant (Ozurdex, Allergan, Inc., Irvine, CA) uygulandı. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon yerine pamuk uçlu aplikatörle kısa süreli hafif basınç uygulandı. Tüm hastalara 1 hafta kullanmak üzere antibiyotikli damla verildi ve ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerin olması durumunda polikliniğimize başvurmaları konusunda hastalar uyarıldı. Hastalar 1. haftada kontrole çağırılarak muayene edildi.

İstatistiksel Analiz

Veri IBM SPSS Statistics 25[©] Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım göstermeyen veride ve en az bir grupta örneklem sayısının 30'un altında olduğu durumlarda nonparametrik test olan Mann Whitney U Testi, verinin normal dağılım gösterdiği durumlarda ise parametrik bir test olan Independent Sample T-Testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi ve Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Bağımlı grup analizlerinde veri normal dağılım göstermediği için nonparametrik testler tercih edilmiştir. Buna göre, bağımlı iki grup analizlerinde Wilcoxon Test, bağımlı ikiden fazla grup analizlerinde ise Friedman Testi uygulanmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların %38,2'si santral retinal ven oklüzyonu (SRVO), %61,8'i ise retinal ven dal oklüzyonu (RVDO) tanısı almıştır. RVDO hastalarının %49,4'ünde üst temporal, %22,5'inde ise alt temporal ven oklüzyonu görülmüştür. Maküler ven dal oklüzyonu saptanan hastaların oranı ise %28,1'dir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Retinal ven oklüzyonunun alt tiplerine göre dağılımı

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Retinal Ven Oklüzyonu	144		
Santral Retinal Ven Oklüzyonu		55	38,2
Retinal Ven Dal Oklüzyonu		89	61,8
Retinal Ven Dal Oklüzyonu	89		
Alt Temporal Ven Oklüzyonu		20	22,5
Üst Temporal Ven Oklüzyonu		44	49,4
Maküler Ven Dal Oklüzyonu		25	28,1

Takip süresinin ortanca değerleri SRVO görülen hastalarda 24 (14-34) ay iken, RVDO hastalarında 24(17-33) ay olarak ölçülmüştür. İstatistiksel açıdan takip süresi iki grupta benzer değer almıştır ($p=0,591$; Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Retinal ven oklüzyonu takip süresi

Değişkenler	Retinal Ven Oklüzyonu		p
	SRVO (n=55)	RVDO (n=89)	
Takip Süresi (Ay)	24 (14-34)	24 (17-33)	0,591 ^u

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

Retinal ven oklüzyonu gruplarına göre hasta bilgilerinin yer aldığı Tablo 4.3'e bakıldığında, iki grup arasında kardiyovasküler hastalık varlığı ($p=0,020$), Diabetes Mellitus varlığı ($p=0,033$) ve antikoagülan kullanımı ($p=0,001$) parametrelerinde anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır. Santral retinal ven oklüzyonu görülen hastalarda kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı, DM

görülme sıklığı ve antikoagülan kullanım sıklığı retinal ven dal oklüzyonu hastalarına göre daha yüksektir. Tabloda yer alan diğer parametreler ise iki grupta istatistiksel açıdan benzer değerler almıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Retinal ven oklüzyonuna göre hasta bilgileri

Değişkenler	Retinal Ven Oklüzyonu		p
	SRVO (n=55)	RVDO (n=89)	
Tanı Yaşı (Yıl)	65,76±11,94	62,63±11,11	0,070 ^u
Cinsiyet			0,217*
Kadın	22 (40)	45 (50,6)	
Erkek	33 (60)	44 (49,4)	
Ek Hastalık			0,230*
Yok	12 (21,8)	29 (32,6)	
Var	43 (78,2)	60 (67,4)	
Hipertansiyon			0,147*
Yok	21 (38,2)	45 (50,6)	
Var	34 (61,8)	44 (49,4)	
Diğer Hastalıklar			
Kardiyovasküler hastalık	17 (30,9)	12 (13,5)	0,020*
Serebrovasküler hastalık	3 (5,5)	4 (4,5)	>0,999*
Hiperlipidemi	5 (9,1)	8 (9)	>0,999*
Malignite	2 (3,6)	4 (4,5)	>0,999*
Diabetes Mellitus	25 (45,5)	25 (28,1)	0,033*
Diğer	12 (21,8)	9 (10,1)	0,091*
Antikoagülan Kullanımı			0,001*
Yok	33 (60)	76 (85,4)	
Var	22 (40)	13 (14,6)	
Sigara Kullanımı			0,484*
Yok	43 (78,2)	75 (84,3)	
Var	12 (21,8)	14 (15,7)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, n (%)

SRVO görülen hastalarda ve RVDO görülen hastalarda ayrı ayrı tanı yaşının cinsiyete göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz sonuçları Tablo 4.4'tedir. Analiz sonuçlarına göre, her iki hasta grubunda da tanı yaşı değerlerinde cinsiyete göre herhangi bir anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Cinsiyete göre tanı yaşı

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Cinsiyet		p
		Kadın	Erkek	
<i>SRVO Görülen Hastalar</i>	22/33			
Tanı Yaşı (Yıl)		66 (56-72)	68 (61-75)	0,481 ^u
<i>RVDO Görülen Hastalar</i>	45/44			
Tanı Yaşı (Yıl)		62,93±11,41	62,32±10,92	0,796 ^t

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

^t Independent Samples T test, Ort±SD

Olgular SRVO görülen hastalarda anlamlı şekilde sol gözde, RVDO görülen hastalarda ise sağ gözde daha fazla görülmüştür ($p=0,033$). Retinal ven oklüzyonu gruplarına göre anlamlı farklılığın görüldüğü diğer parametre diğer göz FFA sonucudur ($p=0,003$). Bu parametrede anlamlı farklılığın hangi alt kategoride olduğunu anlamak amacıyla Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi uygulanmıştır. Yapılan bu ileri analiz sonuçlarına göre, SRVO hastalarında Non-proliferatif DRP görülme sıklığı RVDO hastalarına göre daha yüksektir. Evre 2 HTRP ise, RVDO hastalarında anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmüştür. Anlamlı farklılığın belirlendiği son parametre olan iris neovaskülarizasyonu (NVİ) varlığı ise SRVO hastalarında daha yüksek orandadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Retinal ven oklüzyonuna göre başvuru anındaki özellikleri

Değişkenler	Retinal Ven Oklüzyonu		p*
	SRVO (n=55)	RVDO (n=89)	
Göz Bilgileri			0,033
Sağ	24 (43,6)	55 (61,8)	
Sol	31 (56,4)	34 (38,2)	
Lens Durumu			>0,999
Fakik	49 (89,1)	80 (89,9)	
Psödo fakik	6 (10,9)	9 (10,1)	
FFA'da İskemi ^Ψ			0,173
Yok	45 (81,8)	81 (91)	
Var	10 (18,2)	8 (9)	
Diğer Göz FFA			0,003
Normal	18 (32,7) ^a	24 (27) ^a	
Non-proliferatif DRP	3 (5,5) ^a	0 (0) ^b	
Evre 2 HTRP	28 (50,9) ^a	60 (67,4) ^b	
Evre 3 HTRP	0 (0) ^a	2 (2,2) ^a	
Ven Oklüzyonu Sekeli	4 (7,3) ^a	3 (3,4) ^a	
Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	2 (3,6) ^a	0 (0) ^a	
İris Neovaskülarizasyonu			0,003
Yok	49 (89,1)	89 (100)	
Var	6 (10,9)	0 (0)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Fisher's Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

Her bir üst simge harfi (a,b) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Ψ SRVO'da ≥10 DA, RVDO'da ≥5 DA

Retinal ven oklüzyonuna göre anlamlı farklılığın saptandığı (p=0,042) tanı sonrası ek hastalık parametresinde söz konusu anlamlılığın hangi ek hastalıkta olduğu Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi ile belirlenmiştir. Buna göre, hipertansiyonu olan hastaların RVDO görülen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Tanı sonrası diğer ek hastalıklar ve ex olma oranları ise iki grupta istatistiki açıdan benzer oranlar almıştır. Tablo 4.6'da görülen parametreler arasında anlamlı farklılığın saptandığı diğer parametre iskemi gelişimi olmuştur (p=0,017). SRVO görülen hastalarda (%22,2), RVDO hastalarına (%6,2) göre daha yüksek bir değer almıştır. SRVO hastalarında ek oküler cerrahi

gereksinimi daha yüksek olarak görülse de, bu farklılığın istatistiki bir anlamlı yoktur ($p=0,125$).

Tablo 4.6. Retinal ven oklüzyonuna göre tanı sonrası hasta bilgileri

Değişkenler	Retinal Ven Oklüzyonu		p*
	SRVO (n=55)	RVDO (n=89)	
Tanı Sonrası Ek Hastalık			0,042
Yok	43 (78,2) ^a	63 (70,8) ^a	
Hipertansiyon	5 (9,1) ^a	21 (23,6) ^b	
Kardiyovasküler Hastalık	3 (5,5) ^a	2 (2,2) ^a	
Hiperlipidemi	1 (1,8) ^a	0 (0) ^a	
Serebrovasküler Hastalık	1 (1,8) ^a	1 (1,1) ^a	
Diabetes Mellitus	0 (0) ^a	1 (1,1) ^a	
Diğer	0 (0) ^a	1 (1,1) ^a	
Ex	2 (3,6) ^a	0 (0) ^a	
İskemi Gelişimi			0,017
Yok	35 (77,8)	76 (93,8)	
Var	10 (22,2)	5 (6,2)	
Ek Oküler Cerrahi			0,125
Yok	42 (76,4)	78 (87,6)	
Var	13 (23,6)	11 (12,4)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Fisher's Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

Her bir üst simge harf (a,b) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Etkilenmiş göz ve diğer göz EİDGK değerleri RVDO hastalarında anlamlı şekilde daha düşük değerler almıştır ($p<0,05$). Başka bir ifadeyle, RVDO hastalarının hem etkilenmiş göz hem de diğer göz görme keskinlikleri SRVO hastalarına göre daha iyi bulunmuştur. Bunlarla birlikte, SRVO hastalarının etkilenmiş göz GİB değerleri [17 (13-22) mmHg], RVDO hastalarının GİB değerlerine [15 (13-17) mmHg] göre anlamlı olarak daha yüksek hesaplanmıştır ($p=0,003$). Tablo 4.7'de görülen diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Retinal ven oklüzyonuna göre ilk vizit bilgileri

Değişkenler	Retinal Ven Oklüzyonu		p ^u
	SRVO (n=55)	RVDO (n=89)	
Etkilenmiş Göz EİDGK (logMAR)	1,8 (1-2,1)	0,7 (0,22-1,3)	<0,001
Diğer Göz EİDGK (logMAR)	0,15 (0-0,4)	0,05 (0-0,1)	0,006
Etkilenmiş Göz GİB (mmHg)	17 (13-22)	15 (13-17)	0,003
Diğer Göz GİB (mmHg)	16 (13-19)	16 (13-17)	0,171
Etkilenmiş Göz SRK (µm)	465 (368-654)	427 (331-556)	0,165
Diğer Göz SRK (µm)	252 (234-283)	258 (227-280)	0,894

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

EİDGK, GİB ve SRK parametrelerinin etkilenmiş göz ile diğer gözde aldıkları değerlerde anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin analizler yapılmış ve SRVO görülen hastalarla ilişkili olan sonuçlar Tablo 4.8’de, RVDO görülen hastalarla ilişkili olan sonuçlar ise Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Buna göre, GİB değerleri her iki hastalık grubunda da gözler arasında herhangi bir anlamlı farklılık sergilememiştir ($p>0,05$). Buna karşın, EİDGK ve SRK değerleri hem SRVO görülen hastalarda hem de RVDO görülen hastalarda etkilenmiş gözde anlamlı olarak daha yüksek değerler almıştır.

Tablo 4.8. SRVO hastalarında göze göre ilk vizit bilgileri

Değişkenler	Göz		p ^u
	Etkilenmiş Göz (n=55)	Diğer Göz (n=55)	
EİDGK (logMAR)	1,8 (1-2,1)	0,15 (0-0,4)	<0,001
GİB (mmHg)	17 (13-22)	16 (13-19)	0,354
SRK (µm)	465 (368-654)	252 (234-283)	<0,001

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

Tablo 4.9. RVDO hastalarında göze göre ilk ziyaret bilgileri

Değişkenler	Göz		p ^a
	Etkilenmiş Göz (n=89)	Diğer Göz (n=89)	
EİDGK (logMAR)	0,7 (0,22-1,3)	0,05 (0-0,1)	<0,001
GİB (mmHg)	15 (13-17)	16 (13-17)	0,163
SRK (µm)	427 (331-556)	258 (227-280)	<0,001

^a Mann Whitney U test, Med (IQR)

İskemi varlığına göre tekrarlayan ölçümler SRVO görülen hastalarda (Tablo 4.10) ve RVDO görülen hastalarda (Tablo 4.11) ayrı ayrı incelenmiştir. RVDO hastalarında iskemi varlığına göre tekrarlayan ölçümlerde herhangi bir farklılık izlenmezken, SRVO görülen hastalarda ilk ziyaret EİDGK (p=0,016), 4. ay viziti EİDGK (p=0,011) ve 12. ay viziti EİDGK (p=0,001) değerlerinde anlamlı farklılıkları bulunmuştur. Her üç ölçümde de, iskemi görülmeyen hastaların EİDGK değerleri daha yüksektir. Başka bir ifadeyle, ilk ziyaret, 4. ay viziti ve 12. ay vizitinde iskemi görülmeyen hastaların görme keskinliği, iskemi olan hastalara göre anlamlı şekilde daha iyidir.

Tablo 4.10. SRVO hastalarında etkilenmiş göz iskemi varlığına göre tekrarlayan ölçümler

Değişkenler	İskemi Varlığı		p ^a
	Yok (n=35)	Var (n=20)	
İlk Ziyet EİDGK (logMAR)	1,51 (0,7-1,8)	1,9 (1,3-2,1)	0,016
İlk Ziyet SRK (µm)	478 (380-667)	444 (272-542,5)	0,184
4. Ay Viziti EİDGK (logMAR)	0,8 (0,4-1,8)	1,41 (1,15-2,6)	0,011
4. Ay Viziti SRK (µm)	293 (234-391)	279 (223,5-387)	0,588
12. Ay Viziti EİDGK (logMAR)	1,3 (0,5-1,51)	2,05 (1,3-3,1)	0,001
12. Ay Viziti SRK (µm)	282 (222-369)	286,5 (204,5-459,5)	0,753

^a Mann Whitney U test, Med (IQR)

Tablo 4.11. RVDO hastalarında etkilenmiş göz iskemi varlığına göre tekrarlayan ölçümler

Değişkenler	İskemi Varlığı		p ^u
	Yok (n=76)	Var (n=13)	
İlk Vizit EİDGK (logMAR)	0,7 (0,26-1,15)	0,7 (0,1-1,51)	0,898
İlk Vizit SRK (µm)	443,5 (335,5-588,5)	374 (280-440)	0,108
4. Ay Viziti EİDGK (logMAR)	0,35 (0,15-0,7)	0,4 (0,22-1)	0,779
4. Ay Viziti SRK (µm)	291 (241,5-393)	342 (229-364)	0,898
12. Ay Viziti EİDGK (logMAR)	0,4 (0,15-0,7)	0,22 (0,15-0,7)	0,717
12. Ay Viziti SRK (µm)	303 (236,5-398,5)	300 (243-328)	0,457

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

Retinal ven oklüzyon alt tiplerine göre enjeksiyon gruplarında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi, iris neovaskülarizasyonu (NVİ) nedeniyle anti-VEGF enjeksiyon grubunda yer alan hasta oranının SRVO hastalarında (%9,1) anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Diğer enjeksiyon grubu kategorilerinde görülen oranlar ise istatistiki açıdan benzer bulunmuştur.

Tablo 4.12. Retinal ven oklüzyonu alt tiplerine göre enjeksiyon grubu

Değişkenler	Retinal Ven Oklüzyonu		p*
	SRVO (n=55)	RVDO (n=89)	
Enjeksiyon Grubu			0,017
Yok	3 (5,5) ^a	9 (10,1) ^a	
Deksametazon	23 (41,8) ^a	31 (34,8) ^a	
Anti-VEGF	24 (43,6) ^a	49 (55,1) ^a	
NVİ Nedeniyle Anti-VEGF	5 (9,1) ^a	0 (0) ^b	

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

Her bir üst simge harfi (^{a,b}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

SRVO görülen hastalarda ilk vizit, 4. aydaki vizit ve 12. aydaki vizitte tekrarlanan ölçümlerin yukarıda bahsedilen iki enjeksiyon grubunda herhangi bir anlamlı farklılık göstermediği anlaşılmıştır (p>0,05; Tablo 4.13). Aynı tabloda yer

alan Kistoid Makula Ödemi varlığı ve Subretinal Sıvı varlığı parametreleri, yine her üç ölçümde de iki grup için benzer değerler almıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.13. SRVO hastalarında etkilenmiş gözde enjeksiyon grubuna göre tekrarlayan ölçümler

Değişkenler	Enjeksiyon Grubu		p
	Deksametazon (n=23)	Anti-VEGF (n=24)	
<i>İlk Vizit EİDGK</i> (logMAR)	1,8 (0,8-2,1)	1,6 (1-1,9)	0,991 ^u
<i>İlk Vizit GİB</i> (mmHg)	16 (13-20)	15,5 (13-22,5)	0,654 ^u
<i>İlk Vizit SRK</i> (μm)	448 (368-640)	516 (448,5-754,5)	0,125 ^u
<i>4. Ay Viziti EİDGK</i> (logMAR)	1,3 (0,5-2)	1,3 (0,51-1,8)	0,814 ^u
<i>4. Ay Viziti GİB</i> (mmHg)	15 (13-17)	15,5 (14-18)	0,148 ^u
<i>4. Ay Viziti SRK</i> (μm)	328 (269-422)	270 (221,5-379,5)	0,099 ^u
<i>12. Ay Viziti EİDGK</i> (logMAR)	1,51 (1-2,1)	1 (0,75-1,45)	0,088 ^u
<i>12. Ay Viziti GİB</i> (mmHg)	16 (13-19)	16,5 (13,5-19,5)	0,898 ^u
<i>12. Ay Viziti SRK</i> (μm)	294 (233-445)	264 (192,5-348,5)	0,142 ^u
<i>1. Yılda Gereken Enjeksiyon Sayısı</i>	1 (1-2)	1 (0-2)	0,079 ^u
<i>İlk Vizit Subretinal Sıvı</i>			0,494*
Yok	6 (26,1)	4 (16,7)	
Var	17 (73,9)	20 (83,3)	
<i>4. Ay Viziti Kistoid Makula Ödemi</i>			0,056*
Yok	7 (30,4)	15 (62,5)	
Var	16 (69,6)	9 (37,5)	
<i>4. Ay Viziti Subretinal Sıvı</i>			>0,999*
Yok	18 (78,3)	19 (79,2)	
Var	5 (21,7)	5 (20,8)	
<i>12. Ay Viziti Kistoid Makula Ödemi</i>			0,886*
Yok	11 (47,8)	13 (54,2)	
Var	12 (52,2)	11 (45,8)	
<i>12. Ay Viziti Subretinal Sıvı</i>			>0,999*
Yok	19 (82,6)	19 (79,2)	
Var	4 (17,4)	5 (20,8)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, n (%)

RVDO görülen hastalarda ise 4. ay viziti GİB ($p=0,004$), 12. ay viziti GİB ($p=0,014$), 1. yılda gereken enjeksiyon sayısı ($p=0,010$), 4. ay viziti Kistoid Makula Ödemi varlığı ($p=0,016$) ve 12. ay viziti Kistoid Makula Ödemi varlığı ($p=0,034$) parametrelerinde iki enjeksiyon grubu arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Anlamlı farklılıklar saptanan ölçümlerin tamamı deksametazon enjeksiyon grubundaki hastalarda, anti-VEGF enjeksiyon grubundaki hastalara göre daha

yüksek değerler almıştır. 4. ve 12. ay ziyaretlerinde saptanan KMÖ deksametazon grubunda (sırasıyla %71 ve %67,7), anti-VEGF grubuna (her iki ziyarette de %40,8) göre daha yüksek oranda görülmüştür. Tablo 4.14'te görülen diğer parametreler ise enjeksiyon gruplarında istatistiksel açıdan benzer değer ve oranlar almıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.14. RVDO hastalarında etkilenmiş gözde enjeksiyon grubuna göre tekrarlayan ölçümler

Değişkenler	Enjeksiyon Grubu		p
	Deksametazon (n=31)	Anti-Vegf2 (n=49)	
<i>İlk Ziyet EİDGK</i> (logMAR)	0,7 (0,3-1,3)	0,7 (0,4-1,3)	0,585 ^u
<i>İlk Ziyet GİB</i> (mmHg)	15,55±3,37	14,49±3,27	0,168 ^l
<i>İlk Ziyet SRK</i> (µm)	449 (341-604)	438 (352-510)	0,550 ^u
<i>4. Ay Ziyeti EİDGK</i> (logMAR)	0,52 (0,22-0,7)	0,4 (0,22-0,8)	0,616 ^u
<i>4. Ay Ziyeti GİB</i> (mmHg)	15,42±3,37	13,31±2,98	0,004^l
<i>4. Ay Ziyeti SRK</i> (µm)	326 (251-452)	290 (237-383)	0,135 ^u
<i>12. Ay Ziyeti EİDGK</i> (logMAR)	0,52 (0,15-0,8)	0,4 (0,15-0,7)	0,396 ^u
<i>12. Ay Ziyeti GİB</i> (mmHg)	16 (12-19)	14 (11-15)	0,014^u
<i>12. Ay Ziyeti SRK</i> (µm)	355 (255-432)	311 (241-342)	0,246 ^u
<i>1. Yılda Gereken Enjeksiyon Sayısı</i>	2 (1-2)	1 (0-2)	0,010^u
<i>İlk Ziyet Subretinal Sıvı</i>			>0,999*
Yok	13 (41,9)	21 (42,9)	
Var	18 (58,1)	28 (57,1)	
<i>4. Ay Ziyeti Kistoid Makula Ödemi</i>			0,016*
Yok	9 (29)	29 (59,2)	
Var	22 (71)	20 (40,8)	
<i>4. Ay Ziyeti Subretinal Sıvı</i>			0,200*
Yok	27 (87,1)	47 (95,9)	
Var	4 (12,9)	2 (4,1)	
<i>12. Ay Ziyeti Kistoid Makula Ödemi</i>			0,034*
Yok	10 (32,3)	29 (59,2)	
Var	21 (67,7)	20 (40,8)	
<i>12. Ay Ziyeti Subretinal Sıvı</i>			0,082*
Yok	25 (80,6)	46 (93,9)	
Var	6 (19,4)	3 (6,1)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

^l Independent Samples T test, Ort±SD

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, n (%)

Retinal ven oklüzyonlarında tedaviye göre SRK ölçümlerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin analiz sonuçları ile bu ölçümlerin tedaviler içinde ayrı ayrı değişimlerini irdeleyen analiz sonuçları Tablo 4.15'te yer almaktadır. İlk

vizit (başlangıç), 4. ay ve 12. ay SRK değerleri hem SRVO hem de RVDO hastalarında tedaviye göre herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir. SRVO hastaları arasında deksametazon tedavisi alanlarda 4. ay ve 12. ay SRK değerleri anti-VEGF tedavisi alanlara göre daha yüksek olsa da bu farklılıklar anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde, başlangıç SRK değerinin anti-VEGF tedavisi alanlarda daha yüksek olmasının da istatistiksel bir karşılığı bulunmamaktadır ($p>0,05$). RVDO hastalarında da deksametazon tedavisi alanların her üç SRK değeri de anti-VEGF tedavisi alanlara göre daha yüksektir. Ancak bu yüksekliğin anlamlı olmadığı görülmüştür.

Buna karşın, hem SRVO hastalarında hem de RVDO hastalarında her iki tedaviyi alan hastaların kendi içinde değerlendirildiği analiz sonuçlarına göre SRK değerlerinde ölçümler arası anlamlı değişimler bulunmaktadır. Anlamlı değişimlerin hangi ölçümler arasında olduğu anlamak amacıyla yapılan Post-Hoc analizine göre, tüm kategorilerde başlangıç SRK değerinin 4. ay ve 12. ay vizitlerinde ölçülen SRK değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Başka bir ifadeyle, tüm kategorilerde başlangıç SRK değerinin sonraki ölçümlerde anlamlı şekilde düştüğü anlaşılmıştır. Ancak, 4. ay ile 12. ay SRK değerleri arasında hiçbir kategoride anlamlı bir değişim görülmemiştir.

Tablo 4.16'da ise EİDGK parametresi üzerinden yapılan aynı analizlerin sonuçları görülmektedir. Tedavi gruplarına göre anlamlı bir farklılık burada da izlenmezken; SRVO hastalarından anti-VEGF tedavisi alanlarda, RVDO hastalarında ise her iki tedavi grubunda EİDGK ölçümlerinin anlamlı şekilde değiştiği anlaşılmıştır. Yapılan Post-Hoc Bonferroni düzeltmesinden sonra, SRVO hastalarından anti-VEGF tedavisi alanların EİDGK değerlerinde görülen anlamlılık ortadan kalkmıştır. Bu hastaların başlangıç, 4. ay viziti ve 12. ay viziti ölçüm değerleri istatistiksel açıdan benzer olarak değerlendirilmiştir. RVDO hastalarında ise hem deksametazon hem de anti-VEGF tedavi gruplarında EİDGK parametresinin 4. ay ve 12. ay değerleri arasında anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Her iki tedavi grubunda da, başlangıç EİDGK değerinin sonraki ölçümlerde anlamlı şekilde düştüğü belirlenmiştir.

Tablo 4.15. Retinal ven oklüzyonlarında tedaviye göre SRK ölçümleri ve ölçümlerin değişimi

	Santral Retinal Ven Oklüzyonu			Retinal Ven Dal Oklüzyonu		
	Tedavi		p ^u	Tedavi		p ^u
	Deksametazon (n=23)	Anti-VEGF (n=24)		Deksametazon (n=31)	Anti-VEGF (n=49)	
Başlangıç SRK (µm)	448 (368-640)	516 (448,5-754,5)	0,125	449 (341-604)	438 (352-510)	0,550
4. Ay SRK (µm)	328 (269-422)	270 (221,5-379,5)	0,099	326 (251-452)	290 (237-383)	0,135
12. Ay SRK (µm)	294 (233-445)	264 (192,5-348,5)	0,142	355 (255-432)	311 (241-342)	0,246
p^f	0,005	<0,001		<0,001	<0,001	
Post-Hoc Analiz Sonuçları	Başlangıç>4.Ay (p=0,019)	Başlangıç>4.Ay (p=0,018)		Başlangıç>4.Ay (p=0,001)	Başlangıç>4.Ay (p<0,001)	
	Başlangıç>12.Ay (p=0,015)	Başlangıç>12.Ay (p<0,001)		Başlangıç>12.Ay (p=0,001)	Başlangıç>12.Ay (p<0,001)	
	4.Ay=12.Ay (p>0,999)	4.Ay=12.Ay (p=0,447)		4.Ay=12.Ay (p>0,999)	4.Ay=12.Ay (p=0,567)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

^f Friedman Testi, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Med (IQR)

Tablo 4.16. Retinal ven oklüzyonlarında tedaviye göre EİDGK ölçümleri ve ölçümlerin değişimi

	Santral Retinal Ven Oklüzyonu			Retinal Ven Dal Oklüzyonu		
	Tedavi		p ^u	Tedavi		p ^u
	Deksametazon (n=23)	Anti-VEGF (n=24)		Deksametazon (n=31)	Anti-VEGF (n=49)	
<i>Başlangıç EİDGK</i> (logMAR)	1,8 (0,8-2,1)	1,6 (1-1,9)	0,991	0,7(0,3-1,3)	0,7(0,4-1,3)	0,585
<i>4. Ay EİDGK</i> (logMAR)	1,3 (0,5-2)	1,3 (0,51-1,8)	0,814	0,52(0,22-0,7)	0,4(0,22-0,8)	0,616
<i>12. Ay EİDGK</i> (logMAR)	1,51 (1-2,1)	1 (0,75-1,45)	0,088	0,52(0,15-0,8)	0,4(0,15-0,7)	0,396
p^f	0,204	0,023		0,001	0,004	
<i>Post-Hoc Analiz Sonuçları</i>		Başlangıç=4.Ay (p=0,337)		Başlangıç>4.Ay (p=0,003)	Başlangıç>4.Ay (p=0,026)	
		Başlangıç=12.Ay (p=0,063)		Başlangıç>12.Ay (p=0,028)	Başlangıç>12.Ay (p=0,035)	
		4.Ay=12.Ay (p>0,999)		4.Ay=12.Ay (p>0,999)	4.Ay=12.Ay (p>0,999)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)^f Friedman Testi, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Med (IQR)

Dekzametazon tedavisi alan hastalarda katarakt gelişimi (%32,7), Anti-VEGF tedavisi alan hastalardaki katarakt gelişimine (%10,8) istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek görülmüştür ($p=0,008$; Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Tedavi gruplarına göre katarakt gelişimi

Değişkenler	Tedavi		p*
	Deksametazon (n=49)	Anti-VEGF (n=65)	
Katarakt Gelişimi			0,008
Yok	33 (67,3)	58 (89,2)	
Var	16 (32,7)	7 (10,8)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%)

Tedaviye göre glokom gelişimi, SRVO hastalarında ve RVDO hastalarında ayrı ayrı incelenmiş ve analiz sonuçları Tablo 4.18’de sunulmuştur. Glokom gelişimi veya progresyonu sadece SRVO hastaları söz konusu olduğunda tedaviye göre herhangi bir anlamlı farklılık göstermezken ($p=0,886$), RVDO hastaları dikkate alındığında tedavi türü glokom gelişimi üzerinde fark yaratacık bir etki göstermiştir ($p=0,030$). RVDO hastaları arasında deksametazon tedavisi uygulananlarda glokom gelişim oranı (%32,3), bu hasta grubunda anti-VEGF uygulanan hastalara (%10,2) göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.18. Retinal ven oklüzyonunda enjeksiyon grubuna göre glokom gelişimi/progresyonu (Gel/Prog)

	Santral Retinal Ven Oklüzyonu			Retinal Ven Dal Oklüzyonu		
	Tedavi		p*	Tedavi		p*
	Deksametazon (n=23)	Anti-VEGF (n=24)		Deksametazon (n=31)	Anti-VEGF (n=49)	
Glokom						
Gel/Prog			0,886			0,030
Yok	11 (47,8)	13 (54,2)		21 (67,7)	44 (89,8)	
Var	12 (52,2)	11 (45,8)		10 (32,3)	5 (10,2)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%)

Etkilemiş göz başlangıç glokom ilacı sayısı RVO gruplarına göre anlamlı bir farklılık göstermezken ($p=0,059$), etkilenmiş göz son glokom ilacı sayısı SRVO görülen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tablo 4.19’da görülen

ve anlamlı farklılıkların saptandığı diğer tüm parametrelere bakıldığında, neovasküler glokom gelişimi varlığı oranının ($p=0,004$), ilk vizitte glokom gelişen hastaların oranının ($p=0,007$) ve durumu kontrol altına alınamayan hastaların oranının ($p=0,001$) SRVO grubunda daha yüksek değerler aldığı anlaşılmaktadır. Bunlarla birlikte, glokom gelişimi alt parametreleri de RVO durumuna göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi alt parametrelerde olduğunu anlamak amacıyla yapılan Post-Hoc Bonferroni düzeltmesine göre, glokom gelişmeyen hastaların oranı RVDO grubunda, glokom gelişen hastalar ile ilaç eklenen hastaların ise SRVO grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranlar aldığı anlaşılmıştır.

Tablo 4.19. Retinal ven oklüzyonuna göre etkilenmiş göz glokom gelişimi

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Retinal Ven Oklüzyonu		p
		SRVO	RVDO	
<i>Etkilenmiş Göz Başlangıç Glokom İlacı Sayısı</i>	55/89	0 (0-0)	0 (0-0)	0,059 ^u
<i>Etkilenmiş Göz Son Glokom İlacı Sayısı</i>	55/89	1 (0-3)	0 (0-1)	<0,001 ^u
<i>Etkilenmiş Göz Glokom Öyküsü</i>	55/89			0,091*
Yok		43 (78,2)	80 (89,9)	
Var		12 (21,8)	9 (10,1)	
<i>Glokom Gelişimi</i>	55/89			<0,001*
Yok		24 (43,6) ^a	66 (74,2) ^b	
Stabil Glokom		2 (3,6) ^a	7 (7,9) ^a	
Gelişen Glokom		19 (34,5) ^a	14 (15,7) ^b	
İlaç Eklenenler		10 (18,2) ^a	2 (2,2) ^b	
<i>Neovasküler Glokom Gelişimi</i>	29/16			0,004*
Yok		18 (62,1)	16 (100)	
Var		11 (37,9)	0 (0)	
<i>İlk Vizitte Glokom Gelişimi</i>	43/80			0,007*
Yok		37 (86)	79 (98,8)	
Var		6 (14)	1 (1,3)	
<i>Kontrol Altına Alınamayan Hasta Varlığı</i>	55/89			0,001*
Yok		48 (87,3)	89 (100)	
Var		7 (12,7)	0 (0)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, n (%)

Tablo 4.20’de görülen analiz sonuçları, diğer göz glokom gelişimi parametrelerinde RVO göre anlamlı herhangi bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur ($p>0,05$). Örneğin, diğer gözde glokom öyküsü saptanan hastaların oranı SRVO görülenlerde %10,9 iken, RVDO grubunda %7,9’dur. Ancak bu farklılık istatistiksel açıdan bir anlam ifade etmemektedir ($p=0,560$).

Tablo 4.20. Retinal ven oklüzyonuna göre diğer göz glokom gelişimi

Değişkenler	Retinal Ven Oklüzyonu		P
	SRVO (n=55)	RVDO (n=89)	
<i>Diğer Göz Başlangıç Glokom İlacı Sayısı</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,560 ^u
<i>Diğer Göz Son Glokom İlacı Sayısı</i>	0 (0-1)	0 (0-0)	0,151 ^u
<i>Diğer Göz Glokom Öyküsü</i>			0,560
Yok	49 (89,1)	82 (92,1)	
Var	6 (10,9)	7 (7,9)	
<i>Glokom Gelişimi</i>			0,097*
Yok	41 (74,5)	74 (83,1)	
Stabil Glokom	3 (5,5)	7 (7,9)	
Gelişen Glokom	8 (14,5)	8 (9)	
İlaç Eklenenler	3 (5,5)	0 (0)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher’s Freeman Halton Exact Test, Fisher’s Exact Test, n (%)

Tablo 4.21 ve Tablo 4.22’de hastalarda kullanılan etkilenmiş ve diğer göz glokom ilacı sayısının başlangıç ve son ölçümlerdeki değerlerinin, SRVO ve RVDO hastalarındaki değişimi ve bu değişimin anlamlı olup olmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçları yer almaktadır. Yapılan analiz sonuçlarına göre, her iki hastalık grubunda da etkilenmiş göz ve diğer göz glokom ilaç sayılarının başlangıç değerlerine göre anlamlı şekilde arttığı anlaşılmaktadır ($p<0,05$). Analiz sonuçlarının detayları incelendiğinde, SRVO görülen hastalar içinde etkilenmiş göz glokom ilacı sayısı iki ölçüm arasında azalan hasta sayısı 2 iken, 27 hastanın ilaç sayısı artmış, 26 hastanın ise ilaç sayısında bir değişiklik olmamıştır. Bu hastalık grubunda, diğer göz ilaç sayısına bakıldığında ilaç sayısı düşen bir hasta olmadığı görülmektedir. 11 hastanın ilaç sayısı artarken, ilaç sayısı değişmeyen hasta sayısı 44’tür. Etkilenmiş göz glokom ilacı sayısının 16 hastada arttığı ve 73 hastada

değişmediği RVDO hastalarında diğer göz glokom ilacı sayısı artan hastaların sayısı ise 8'dir. Etkilenmiş göz glokom ilacı sayısında olduğu gibi burada da ilaç sayısı azalan bir hasta yoktur. Diğer göz glokom ilacı sayısı değişmeyen RVDO hastalarının sayısı ise 81 olmuştur.



Tablo 4.21. Hastalarda kullanılan etkilenmiş göz glokom ilacı sayısı değişimi

Değişkenler	Ort±SD	Sıralar	n	Sıra Ortalaması	Ortalamalar Toplamı	z	p
<i>SRVO Görülen Hastalar</i>							
Başlangıç İlaç Sayısı	0,40±0,87	Negatif sıralar	2	5,00	10,00		
Son İlaç Sayısı	1,65±1,85	Pozitif sıralar	27	15,74	425,00	-4,520	<0,001 ^w
		Eşit	26				
		Toplam	55				
<i>RVDO Görülen Hastalar</i>							
Başlangıç İlaç Sayısı	0,19±0,62	Negatif sıralar	0	0,00	0,00		
Son İlaç Sayısı	0,58±1,11	Pozitif sıralar	16	8,50	136,00	-3,555	<0,001 ^w
		Eşit	73				
		Toplam	89				

^w Wilcoxon test

Tablo 4.22. Hastalarda kullanılan diğer göz glokom ilacı sayısı değişimi

Değişkenler	Ort±SD	Sıralar	n	Sıra Ortalaması	Ortalamalar Toplamı	z	p
<i>SRVO Görülen Hastalar</i>							
Başlangıç İlaç Sayısı	0,2±0,68	Negatif sıralar	0	0,00	0,00		
Son İlaç Sayısı	0,67±1,29	Pozitif sıralar	11	6,00	66,00	-2,971	0,003^w
		Eşit	44				
		Toplam	55				
<i>RVDO Görülen Hastalar</i>							
Başlangıç İlaç Sayısı	0,16±0,58	Negatif sıralar	0	0,00	0,00		
Son İlaç Sayısı	0,34±0,84	Pozitif sıralar	8	4,50	36,00	-2,546	0,011^w
		Eşit	81				
		Toplam	89				

^w Wilcoxon test

Retinal Ven Oklüzyonuna göre komplikasyonların dağılımları Tablo 4.23'te görülmektedir. Buna göre, glokom gelişimi veya progresyonu ($p<0,001$) ve epiretinal membran gelişimi ($p=0,007$) iki grup arasında anlamlı şekilde farklı oranlarda görülmüştür. Her iki komplikasyon SRVO hastalarında, RVDO hastalarına göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Tabloda yer alan diğer komplikasyonlar ise Retinal Ven Oklüzyonu gruplarında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.23. Retinal ven oklüzyonuna göre komplikasyonlar

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Retinal Ven Oklüzyonu		p*
		SRVO	RVDO	
<i>Makula Ödemi</i>	55/89			0,592
Yok		8 (14,5)	9 (10,1)	
Var		47 (85,5)	80 (89,9)	
<i>İntravitreal Hemoraji</i>	55/89			0,636
Yok		53 (96,4)	87 (97,8)	
Var		2 (3,6)	2 (2,2)	
<i>Glokom Gelişimi/Progresyonu</i>	55/89			<0,001
Yok		26 (47,3)	73 (82)	
Var		29 (52,7)	16 (18)	
<i>Katarakt</i>	49/80			0,911
Yok		41 (83,7)	65 (81,3)	
Var		8 (16,3)	15 (18,8)	
<i>Epiretinal Membran</i>	55/89			0,007
Yok		22 (40)	56 (62,9)	
Var		33 (60)	33 (37,1)	
<i>Retina Dekolmanı</i>	55/89			>0,999
Yok		54 (98,2)	87 (97,8)	
Var		1 (1,8)	2 (2,2)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, n (%)

Her iki RVO hasta grubundaki hastalar ayrı ayrı ele alındığında, iskemi varlığının glokom gelişimi veya progresyonu üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$; Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Retinal ven oklüzyonlarında iskemiye göre glokom gelişimi / progresyonu

	Santral Retinal Ven Oklüzyonu			Retinal Ven Dal Oklüzyonu		
	İskemi		p*	İskemi		p*
	Var	Yok		Var	Yok	
	(n=20)	(n=35)		(n=13)	(n=76)	
<i>Glokom Gelişimi / Progresyonu</i>			0,097	>0,999		
Yok	6 (30)	20 (57,1)		11 (84,6)	62 (81,6)	
Var	14 (70)	15 (42,9)		2 (15,4)	14 (18,4)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, n (%)

İlk vizitten son vizite kadar geçen 4 ölçümde ERM varlığının RVDO durumlarına göre yapılan analizlerinde 12. ay vizitinde (p=0,007) ve son vizitte (p=0,012) anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Her iki hastalık grubunda da ölçümler ilerledikçe ERM varlığının arttığı görülmüştür. Anlamlı farklılıkların saptandığı vizitlerde, ERM varlığı SRVO görülen hastalarda daha yüksek oranlar almıştır. İlk vizitte ve 4. ay vizitinde ERM varlığı SRVO görülen hastalarda, RVDO görülen hastalara göre yine yüksek oranlar almış olsa da, bu farklılıklar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Retinal ven oklüzyonuna göre epiretinal membran gelişimi

Değişkenler	Retinal Ven Oklüzyonu		p*
	SRVO (n=55)	RVDO (n=89)	
İlk Vizit ERM			0,082
Yok	42 (76,4)	79 (88,8)	
Var	13 (23,6)	10 (11,2)	
4. Ay Viziti ERM			0,068
Yok	37 (67,3)	73 (82)	
Var	18 (32,7)	16 (18)	
12. Ay Viziti ERM			0,007
Yok	25 (45,5)	62 (69,7)	
Var	30 (54,5)	27 (30,3)	
Son Vizit ERM			0,012
Yok	22 (40)	56 (62,9)	
Var	33 (60)	33 (37,1)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, n (%)

İskemi görülen hastalarda ERM gelişimi sıklığı %63,6'dır. Bu oran, iskemi görülmeyen hastalarda %40,5 olarak ölçülmüştür. Yapılan analiz sonuçlarına göre, iskemi görülen hastalarda ERM gelişimi sıklığı anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,032$; Tablo 4.26).

Tablo 4.26. İskemi varlığına göre epiretinal membran gelişimi

Değişkenler	İskemi		p*
	Var (n=33)	Yok (n=111)	
<i>Epiretinal Membran Gelişimi</i>			0,032
Yok	12 (36,4)	66 (59,5)	
Var	21 (63,6)	45 (40,5)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%)

Tablo 4.27'de ise EİDGK değişkenine göre belirlenen üç grupta bazı parametreler değerlendirilmiştir. Buna göre, iskemi varlığı ($p=0,014$) ve glokom gelişimi ($p=0,049$) anlamlı farklılıkların görüldüğü parametrelerdir. Söz konusu anlamlılığın hangi EİDGK gruplarında olduğunu anlamak amacıyla yapılan Post-Hoc Bonferroni düzeltmesine göre, EİDGK değişmeyen hastalarda iskemi varlığı oranı (%38,5), EİDGK artan hastalardaki iskemi varlığı oranına (%13,9) göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Glokom gelişimi alt kategorilerinde anlamlılık ilaç eklenenlerde görülmüştür. EİDGK azalan ve değişmeyen hastalarda ilaç eklenenlerin oranı (%15,4), EİDGK artan hastalarda görülen ilaç eklenme sıklığına (%2,5) göre anlamlı olarak yüksektir.

Tablo 4.27. EİDGK gruplarına göre bazı parametreler

Değişkenler	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği			p*
	Azalan (n=36)	Değişmeyen (n=26)	Artan (n=79)	
<i>Retinal Ven Oklüzyonu</i>				0,348
SRVO	17 (43,6)	12 (46,2)	26 (32,9)	
RVDO	22 (56,4)	14 (53,8)	53 (67,1)	
<i>İskemi</i>				0,014
Yok	27 (69,2) ^{a,b}	16 (61,5) ^b	68 (86,1) ^a	
Var	12 (30,8) ^{a,b}	10 (38,5) ^b	11 (13,9) ^a	
<i>Glokom Gelişimi</i>				0,049
Yok	21 (53,8) ^a	14 (53,8) ^a	55 (69,6) ^a	
Stabil Glokom	1 (2,6) ^a	1 (3,8) ^a	7 (8,9) ^a	
Gelişen Glokom	11 (28,2) ^a	7 (26,9) ^a	15 (19) ^a	
İlaç Eklenenler	6 (15,4) ^a	4 (15,4) ^a	2 (2,5) ^b	
<i>İlk Vizitte Subretinal Sıvı</i>				0,162
Yok	21 (53,8)	11 (42,3)	28 (35,4)	
Var	18 (46,2)	15 (57,7)	51 (64,6)	
<i>12. Ay Vizitinde ERM</i>				0,920
Yok	23 (59)	15 (57,7)	49 (62)	
Var	16 (41)	11 (42,3)	30 (38)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

Her bir üst simge harfı (^{a,b}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

5. TARTIŞMA

Retinal ven oklüzyonları (RVO), görme kaybına yol açan en yaygın ikinci vasküler retina patolojisi (5) Retinal ven dal oklüzyonu (RVDO) prevalansı yaklaşık %0,4, santral retinal ven tıkanıklığı (SRVO) prevalansı ise %0,08 olarak tahmin edilmektedir. Retinal ven dal oklüzyonu, santral retinal ven oklüzyonuna göre daha sık görülmektedir (6). Bizim çalışmamızda, çalışmaya dahil edilen 144 RVO hastasının 89'u (%61,8) RVDO, 55'i SRVO (%38,2) tanısı almıştır. Çalışmamızda görülen SRVO/RVO oranının yüksekliğini, retinal ven dal oklüzyonu prognozunun daha iyi olması sebebiyle bazı hastaların takipten kendi istekleriyle çıkması ve birimimizin 3. basamak bir sağlık kuruluşu olması nedeniyle daha komplike hastaların farklı merkezlerden tarafımıza sevk edilmesi açıklayabilir.

Yapılan çalışmalarda retinal ven oklüzyonlarında risk yaş ile artarken, erkekler ve kadınlar arasında eşit bir dağılım gözlemlenmiştir (6). SRVO'nun erkeklerde, RVDO'nun ise kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (71). Çalışmamız bu verileri desteklemekte olup SRVO hastalarının %60'ı erkek, RVDO hastalarının %50,6'sı kadındır. Literatürde SRVO başlangıcındaki ortalama yaş erkeklerde (63,8 yıl) kadınlara göre (66,1 yıl) daha düşük saptanmıştır (71). Erkek cinsiyet SRVO başlangıç yaşının daha genç olmasının yanı sıra bazı çalışmalarca nihai görme keskinliği için kötü prognoz göstergesi olarak da kabul edilmiştir (101). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak SRVO hastalarında, kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre daha düşük saptanmıştır.

Literatürde RVDO'nun, superotemporal kadranda arteriyovenöz kesişimlerin fazla olması sonucu daha sık görüldüğü bildirilmiştir (%58,1-66) (60,61,184). Çalışmamızdaki üst temporal ven oklüzyonlarının tüm RVDO'lar içerisinde %49,4 oranında görülmesi bu veriyi destekler niteliktedir. Alt temporal ven oklüzyonu %22,5 oranında görülürken, maküler ven dal oklüzyonları lokalizasyonundan bağımsız olarak %28,1 oranında görülmüştür.

Retinal ven oklüzyonu (RVO) etiyojisi alt grupları arasında değişkenlik gösterse de sistemik arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet, hiperkoagülabilité ve inme öyküsünün RVO riskini arttırdığı bilinmektedir (7,8).

Hipertansiyon (HT), tüm RVO tipleri için en önemli risk faktörüdür. HT'nin RVDO'da daha sık görülmesi, hipertansif değişikliklerin retinal arterleri etkilemesi üzerine arter ven çaprazlaşma bölgelerinde ven lümenine yapılan bası ile açıklanmaktadır (10). Appiah ve ark. HT sıklığını; SRVO'da %46,9; RVDO'da %58,4 olarak, hiperkolesterolemi sıklığını ise SRVO'da %8,5 ve RVDO'da %10,2 olarak saptamışlardır (185). Çalışmamızda ise HT görülme oranı SRVO hasta grubunda %61,8; RVDO grubunda %49,4 olarak saptanmıştır. Hiperlipidemi sıklığı SRVO'da %9,1, RVDO'da %9 olarak saptanmıştır. Her iki hastalık sıklığı gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Ancak RVO tanısı konulan tüm hastalar olası etiyolojik faktörlerin incelenmesi için ilgili bölümlere konsulte edilmiştir. SRVO hastalarının %9,1'ine (5 hastaya), RVDO hastalarının %23,6'sına (21 hastaya) HT tanısı konulmuştur. Daha önce bilinen hipertansiyon öyküsü olmayan, konsültasyonlarımız sonucu saptanan hipertansiyon hastaları RVDO grubunda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Bu, henüz tanı konulmamış hipertansiyon hastalarının retinal ven dal oklüzyonuna bağlı görme kaybıyla prezente olabildiğini göstermektedir. Hastaların diğer gözünün FFA sonuçları değerlendirildiğinde SRVO grubunda %50,9 (28 göz), RVDO grubunda %67,4 (60 göz) evre 2 hipertansif retinopati izlenmiştir. Diğer gözde zamanla gelişen retinal ven tıkanıklık riskinin yaklaşık %10 olduğu düşünüldüğünde hastaların diğer gözlerinin olası bir retinal ven tıkanıklığı açısından korunması önem arz eder (6). Eşlik eden risk faktörü kadar, hastalığın kontrol altında olup olmaması da önemlidir. Regüle bir HT hastasında, SRVO gelişimi için risk %36 oranında artarken; komplikasyonların da görüldüğü ileri bir HT hastasında SRVO riskinin %92 oranında arttığı saptanmıştır (81). Nüfus tarama programlarında hipertansiyon saptanan bireylerin %50'sinin hipertansiyon hastası olduğundan haberi olmadığı görülmüştür. Hastalığın tanısı konulmadan kontrol altına alınması beklenemeyeceği gibi tüm yetişkinlerin sistemik kan basıncının en az 5 yılda bir, risk faktörleri mevcut ise daha sık ölçülmesi gerektiği önerilmiştir (186). Efektif hipertansiyon taraması ile, hipertansiyona bağlı gelişen retinal ven oklüzyonlarının önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz. Yalnızca etiyolojik bir faktörü ortadan kaldırmak için değil, RVO prognozu için de hipertansiyon tedavisi önem arz

etmektedir. Yalnızca hipertansiyonun etkili bir şekilde tedavi edilmesiyle kistoid makula ödeminin gerilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (187).

Diyabet (DM) retinal ven oklüzyonları ile ilişkilendirilen bir diğer önemli risk faktörüdür. Appiah ve arkadaşları DM sıklığını SRVO'da %13,8; ven dal tıkanıklığında %12,6 olarak saptamışlardır (185). Bu çalışmanın sonucunda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda DM sıklığı SRVO hastalarında %45,5; RVDO hastalarında %28,1 olarak saptanmış olup anlamlı farklılık izlenmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi literatürde de diyabetin, RVDO'dan daha çok SRVO gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (79,80). Uç organ hasarı olmayan bir DM hastası SRVO için artmış bir risk taşıyor iken, uç organ hasarı olanlarda SRVO için risk %53 artmaktadır (81).

Hipertansiyon ve hiperlipidemi dışındaki kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, aritmi, kalp kapakçık yetmezlikleri ve darlıkları) ise SRVO grubunda (%30,9) RVDO grubuna (%13,5) göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. SRVO hastalarının %40'ının başvuru anında başka bir endikasyon nedeniyle antiplatelet/antikoagülan tedavisi kullanırken, bu oran RVDO hastalarında %14,6 idi. Bu farklılığın sebebi SRVO hastalarında antikoagülan kullanımını gerektiren kardiyovasküler hastalık oranının daha yüksek olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda santral retinal ven oklüzyonu grubundaki 2 hastada sık görülen risk faktörleri mevcut değildi ve tanı sonrasında ek hastalık saptanmamıştı. 2 hasta da 55 yaşın altındaydı ve ülseratif kolit nedeniyle subkutan adalimumab preparatı kullanmaktaydı. Hastaların ikisinde de başvuru anında diğer gözlerinde ven oklüzyonu sekel bulguları izlenmişti. Literatürde infliximaba bağlı olarak gelişen retinal ven oklüzyonları olduğu gibi (188,189); ülseratif kolitin trombotik olaylara yatkınlığı nedeniyle RVO geliştiği düşünülen vakalar da mevcuttur (190). Diğer gözde zamanla gelişen retinal ven tıkanıklık riskinin yaklaşık %10 olduğu düşünüldüğünde (6) genç yaştaki hastalarda sık görülen risk faktörlerinin dışındaki etiyolojik faktörlerin göz önünde bulundurulması diğer gözün korunması için önem arz etmektedir.

Glokomun retinal ven oklüzyonlarında risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda yüksek göz içi basıncının SRVO ile daha çok ilişkili olduğu, RVDO için aynı ilişkinin kurulamadığı görülmüştür (94). Retinal venöz çıkış sorununa dair herhangi bir ipucu olmayan glokomlu gözlerde dahi ortalama santral retinal ven basıncı, kontrol gözlere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (95-97). Literatürde primer açık açılı glokomu olan hastaların %3,5 ila 5'inde, benzer şekilde oküler hipertansiyon hastalarında ise %3 oranında SRVO insidansı bildirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda 65 yaş üstü hastalarda GİB'in 25 mmHg altında tutulması gerektiğini savunmuşlardır (191). Başka bir çalışmada glokom tanısı olan kişilerde SRVO gelişimi tahmini rölatif riski 5,4 olarak saptanmıştır (94). Lindblom'un yaptığı çalışmada 576 primer açık açılı glokom (PAAG) hastasının 25'inde (%4,3) RVDO saptanmış ve 25 gözün 24'ünde ven tıkanıklığının PAAG gelişiminden sonra meydana geldiği görülmüştür. PAAG sonrası gelişen olgularının tıkanıklık bölgesi optik disk üzerinde ya da optik disk kenarında iken, PAAG tanısı olmayan hastalarda tıkanıklık arteriovenöz çaprazlaşma bölgelerinde izlenmiştir. Bu çalışma glokomun ven tıkanıklığı riskini SRVO'daki kadar arttırmasa da, RVDO patogenezi de önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir (192). Bizim çalışmamızda ise hastaların RVO'lu gözlerinde daha önce glokom varlığı SRVO grubunda %21,8 (12 hasta), RVDO grubunda %10,1 (9 hasta) olarak saptanmıştır ancak bu farklılık anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda RVDO'lu gözlerde sağ göz tutulumu baskınken SRVO'lu gözlerde sol göz tutulumu baskın bulunmuştur ve anlamlı farklılık izlenmiştir. Literatürde benzer sonuçlar bildirilmiştir ancak sebebi net olarak açıklanamamıştır. (71) Aynı anda bilateral tutulum varlığı çalışma grubumuzda izlenmese de diğer gözlerinde ven oklüzyonu sekeli 7 (%4,8) hastada saptanmıştır.

RVO hastalarının ilk başvurudaki kliniği, görsel prognoz hakkında fikir vermektedir. Başlangıç EİDGK değeri 20/200 veya daha düşük olan RVDO vakalarının, başlangıç EİDGK değeri 20/50 veya daha yüksek olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü görsel prognoza sahip olduğu sonucuna varılmıştır (170). SRVO hastalarında da prognoz başlangıçtaki görme keskinliği ile ilişkilidir. 20/200'den daha kötü görme keskinliğinde, görsel iyileşme olasılığı düşüktür (182). Çalışmamızda ilk başvuruda SRVO'lu gözlerde en iyi

düzeltilmiş görme keskinliği 1,8 (1-2,1) logMAR, RVDO'lu gözlerde 0,7 (0,22-1,3) logMAR olarak saptanmıştır ve SRVO hastalarında daha kötü görme keskinliği düzeyi izlenmiştir. SRVO hastalarının etkilenmiş gözünde göz içi basıncı, RVDO hastalarının etkilenmiş gözüne göre de anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Ancak gruplara kendi içerisinde bakıldığında hastaların her iki gözleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca SRVO hastalarında diğer gözün görme keskinliğinin de RVDO hastalarının diğer gözleriyle kıyaslandığında daha düşük bir görme keskinliğine sahip oldukları bulunmuştur. Santral retinal kalınlık açısından değerlendirildiğinde görme keskinliği düzeyinden farklı olarak RVDO ve SRVO grubunda anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bu sonuç SRVO hastalarında görme keskinliği azalmasının yalnızca kistoid makula ödemi düzeyi ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Prognozda önemli olan bir diğer faktör retinal iskemi alanının varlığı ve genişliğidir. İskemi varlığı tedavi yönetimi açısından önemli farklılıklar doğurabilmektedir (1,12).

Çalışmamızda iskemik hastalar CVOS ve BVOS grubu kriterlerine (FFA'da SRVO için ≥ 10 DA, RVDO için ≥ 5 DA nonperfüzyon) göre belirlenmiş olup ilk başvuru anında SRVO hastalarının %18,2'sinde (10 göz) RVDO'larının %9'unda (8 göz) saptanmıştır. İlk başvuruda iskemi oranında anlamlı farklılık mevcut değildi. Ancak tanıdan sonra gelişen iskemi varlığı SRVO ve RVDO grubunda sırasıyla %22,2 (10 göz) ve %6,2 idi (5 göz), istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Başlangıçta iskemik olmayan SRVO vakalarının %15'inin 4 ay içinde, %34'ünün ise 3 yıl içinde iskemik SRVO'ya dönüşüm gösterdiği bildirilmiştir (101). Ancak iskemik hasta sayısındaki artış, erken dönemde değerlendirilen fundus floresein anjiyografilerdeki yoğun hemorajik hipofloresansa bağlı maskelenmiş bir kapiller nonperfüzyondan kaynaklanabilmektedir. Hayreh ve arkadaşları iskemik hastaların daha erken saptanması için yalnızca FFA'da saptanan kapiller nonperfüze alanın ölçülmesinin yeterli olmayacağını, iskemik ve iskemik olmayan hastaların fonksiyonel (görme keskinliği, görme alanları, rölatif afferent pupil defekti ve elektroretinografi) ve morfolojik testler (oftalmoskopi ve fundus floresein anjiyografisi) ile sağlanan bilgilerin kullanılarak ayırt edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (4). İskemik hastaların ayrımı prognozun tahmininde önemli

olduğu gibi komplikasyon gelişimi açısından takibin daha sık aralıklarla yapılmasına olanak sağlamaktadır.

Çalışmamızda takip süresince herhangi bir zamanda iskemi gelişen SRVO hastalarında başvuru anındaki EİDGK 1,9 (1,3-2,1) logMAR, iskemik olmayanlarda 1,51 (0,7-1,8) logMAR olarak saptanmıştır ve ilk başvurudaki EİDGK arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. Bu fark 4. ay ve 12. ay değerlendirmelerinde de izlenmiştir ve iskemik gruptaki nihai görme keskinliği 2,05 (1,3-3,1) logMAR, iskemik olmayan SRVO'larda 1,3 (0,5-1,51) logMAR olarak sonuçlanmıştır. İskemik hastalarda nihai görme keskinliği başvuru anına göre daha kötüyken iskemik olmayan hastalarda görme keskinliğinde artış izlenmiştir. İskemik ve iskemik olmayan SRVO'larda santral retinal kalınlıkta herhangi bir vizitte anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç, iskeminin kistoid makula ödemi düzeyinden bağımsız olarak görsel iyileşmeyi sınırladığı anlamına gelebilir.

Retinal ven dal tıkanıklığında ise iskemik ve iskemik olmayan hastalar arasında SRK ve EİDGK açısından herhangi bir vizitte farklılık görülmemiştir. İskemi varlığının SRVO hastalarında RVDO hastalarına kıyasla daha önemli bir prognostik belirteç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda SRVO hastalarında ilk vizitte 10 hastada iskemi, 6 hastada iriste neovaskülarizasyon (NVİ) mevcuttu. NVİ bulunan 5 hastada KMÖ olmaması nedeniyle bu hasta grubuna yalnızca NVİ nedeniyle 1 doz anti-VEGF tedavisi ve panretinal fotokoagülasyon uygulanmıştır. Yalnızca 1 hastada NVİ'ye KMÖ'nün de eşlik etmesi nedeniyle hasta anti-VEGF enjeksiyon grubuna alınmış ve ardışık anti-VEGF enjeksiyonları uygulanmıştır. Bu hastada iriste neovaskülarizasyon olmasına rağmen neovasküler glokomun (NVG) 24 aylık takip süresince gelişmediği izlenmiştir. Başlangıçta NVİ olan 6 hastanın 5'inde takip süresince NVG gelişmiş ve 2'sinin 1 yılın sonunda persepsiyon algısını kaybettikleri (4.7logMAR) görülmüştür. Takipleri süresince başlangıçta iskemik olmayıp iskemik hale gelen 15 hastanın ise 6'sında neovasküler iris ve neovasküler glokom gelişimi izlenmiştir. İskemi izlenen toplam 33 hastanın (20 SRVO, 13 RVDO hastası) 12'sinde neovasküler iris ve 11'inde NVG gerçekleşmiştir. Ön segment

neovaskülarizasyonu ile komplike olan tüm hastaların SRVO hastaları olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda SRVO hastalarının takip süresince kümülatif olarak %36,3'ünde iskemi görülürken, NVİ görülme oranı %21,8; NVG görülme oranı %20 olarak saptanmıştır. CVOS grubu ise SRVO hastalarında retinal iskemi oranını 3 yılda kümülatif olarak %34, NVİ oranını %16 olarak saptamıştır (193).

Kliniğimizde kontrendikasyon bulunmayan tüm hastalara RVO tanısı sonrası günde 2 kez 600 mg kullanmak üzere pentoksifilin tedavisi başlanmıştır. Pentoksifilin'in etkinliği ve güvenliliği açısından literatürde çelişkili sonuçlar bulunmasa da aynı durum aspirin için geçerli değildir. Aspirinin literatürde SRVO'lu hastalarda daha yoğun intraretinal kanamalarla ve daha kötü görsel prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (131,194). Bu çalışmalarda ilk başvuruda aspirin kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırılmıştır ve foveal hemoraji riski asetilsalisilik asit kullanan grupta daha sık olarak saptanmıştır. Tanı sonrası asetilsalisilik asit kullanımının etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise görsel kötüleşme olan hastaların oranı %59,4 olarak saptanmıştır (138) Literatürde aspirin tedavisinin RVO gelişimi açısından koruyucu olmadığı yönünde görüşler de mevcuttur (184). Ancak bazı çalışmalarda RVO hastalarında kardiyovasküler sebeplerle ölüm riskinde artış bildirilmiştir (195). Koroner kalp hastalığının birincil önlenmesine yönelik kılavuzlarda koroner kalp hastalığı gelişme mutlak riskinin %15 olması durumunda antihipertansifler ve aspirin kullanımı savunulmaktadır (196). Bu bilgilerin ışığında kliniğimizdeki görüş aspirin kullanımının hastanın etiyolojik faktörler belirlendikten sonra ilgili branş tarafından gerektiği durumlarda başlanmasıdır.

İntravitreal triamsinolonun (İVT) RVO'ya ikincil makula ödeminin tedavisinde etkililiği kanıtlanırsa da tüm RVO türlerinde 1. yılda yeterli etkinliğin devam etmediği bildirilmiştir (161–163). SCORE grubu, RVDO hastalarında intravitreal triamsinolon asetonid ile makula fotokoagülasyonunu karşılaştırdığında benzer iyileşme oranlarına rağmen triamsinolon grubunda artan yan etki profili gözlenmesi nedeniyle RVDO hastalarında makula fotokoagülasyonunu İVT'ye üstün bulmuşlardır (164). SRVO hastalarında ise, 1 mg'lık dozda intravitreal triamsinolonun 1 yıla kadar kullanılabileceğini bildirmişlerdir (160,164).

Literatürde KMÖ varlığında makula fotokoagülasyonunun etkililiği gösterilmiş olsa da hemorajilerinin yoğun olduğu olgularda lazer uygulaması için hemorajinin çekilmesi gerekliliği, makulanın iskemik olduğu olgularda lazer tedavisinin etkili olmaması, RVDO’da lazerin 3 aylık izlem süresinden sonra kronik hastalara önerilmesi, SRVO’ya ikincil KMÖ’nün makula fotokoagülasyonundan fayda görmemesi nedeniyle kliniğimizde rutin olarak makula fotokoagülasyonu uygulanmamıştır (65,169).

Literatürde intravitreal bevacizumab ile tedavi edilen RVDO hastalarında görme keskinliğinde iyileşme, neovaskülarizasyonda gerileme, santral retina kalınlığında (SRK) azalma ve kistoid makula ödeminde (KMÖ) iyileşme olduğu gösterilmiştir (142–144). İntravitreal bevacizumab, SRVO ile ilişkili maküler ödemde de en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve santral retinal kalınlıkta düzelmeye ilişkili bulunmuş, ön segment neovaskülarizasyonu varlığında etkinliği kanıtlanmıştır (145,146,197)

Ranibizumab kullanımı RVDO’ya ikincil KMÖ tedavisinde BRAVO çalışmasının ardından FDA tarafından onaylanmıştır. Santral foveal kalınlıkta (SFK) azalma, görsel iyileşmedeki hızlılık, en az 20/40 son EİDGK veya en az 15 harf kazanımı olan hastaların yüksek yüzdesi nedeniyle 0,3 mg Ranizumab’ın klinik kullanımı yaygınlaşmıştır (144). SRVO’ya sekonder KMÖ’lü hastaları inceleyen CRUISE çalışmasında ise 6 ayda, EİDGK’de başlangıca göre ortalama harf kazanımları plasebo grubuna göre ranibizumab grubunda daha yüksek bulunmuştur (148). CRUISE çalışması, SRVO hastalarının ranibizumab ile tedavi edilen gözlerinde, plasebo ile tedavi edilen gözlere kıyasla daha düşük iris neovaskülarizasyonu ve neovaskülarizasyon insidansı bildirmiştir. Ancak intravitreal ranibizumab tedavisinin SRVO’lu hastalarda oküler neovaskülarizasyon gelişme riskini ortadan kaldırmadığı da saptanmıştır (148,151).

VIBRANT çalışmasında ise RVDO’ya sekonder kistoid makula ödemi olan hastalarda aflibercept grubunda, fotokoagülasyon grubuna göre daha çok harf kazanımı elde edilmiştir (154). COPENICUS çalışmasında SRVO’ya ikincil KMÖ tedavisi incelenmiş, aflibercept grubundaki hastaların plasebo grubundaki hastalara göre daha yüksek oranda en az 15 harflik kazanç elde ettiği gösterilmiştir (155).

GENEVA çalışmasında RVDO ve SRVO'lu gözlerde plasebo ile 2 farklı dozda intravitreal doksameton implantasyonu karşılaştırılmış, EİDGK'de ≥ 15 harflik iyileşme gösteren gözlerin yüzdesi, her iki implant grubunda da 30 ila 90. günlerde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. SRK'da ortalama azalma, her iki tedavi grubunda da 90 günde daha fazla saptanmış ancak 180. günde istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (165).

Panretinal fotokoagülasyonun (PRP), iSRVO'da neovaskülarizasyonun gerilemesini sağladığı bilinmektedir. Bununla birlikte CVOS çalışmasında profilaktik PRP'nin, iSRVO'lu hastalarda neovaskülarizasyon gelişimini önlemediği bildirilmiştir. PRP'nin yalnızca neovaskülarizasyon gelişir gelişmez yapılması önerilmiştir (171).

Literatürde NVİ gelişimi profilaktik olarak tedavi edilen iskemik gözlerde (%20), profilaktik olarak tedavi edilmeyen iskemik gözlere göre (%35) daha az sıklıkta bildirilmiştir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Ayrıca NVİ'nin 1 ay içerisinde gerileme olasılığı PRP ile daha önce tedavi görmemiş grupta (%56) profilaktik olarak PRP uygulanmış gruba göre (%22) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, iskemik SRVO için, erken aylarda sık muayene ve NVİ gelişirse panretinal fotokoagülasyon uygulanması önerilmiştir (197). Ancak neovasküler glokom, tedavi olmaksızın kötü bir görsel prognoza sahiptir ve geç başvuru nihai görsel sonucu etkileyebilmektedir. Bu nedenle profilaktik PRP'nin tedavi ve takibe uyum göstermeyebileceği düşünülen hastalarda değerlendirilmesi gereken bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca NVG geliştiğinde hastada eşlik eden ağrı ya da kornea ödemi mevcutsa PRP uygulaması bu evrede zorlaşıp gecikebilmektedir. Neovasküler glokom hastalarında bu dönemde anti-VEGF ilaçlarının kullanılması, PRP uygulanana kadar etkili olabilmektedir (56).

Çalışmamızda başvuru anında CVOS kriterleriyle iSRVO tanısı alan 10 hastanın 6'sında NVİ mevcuttu. NVİ saptanan hastalara kombine anti-VEGF tedavisi ve panretinal lazer fotokoagülasyon (PRP) uygulanmıştır. Neovaskülarizasyonu olmayan ancak CVOS kriterlerine göre iskemik SRVO olan hastalara ise profilaktik PRP uygulanmıştır. İlk başvuruda NVİ olmayan ancak profilaktik PRP uygulanan 4 hastanın hiçbirinde takiplerde NVİ/ NVG gelişimi

izlenmemiştir. Ancak takip süresince 6 hastada daha NVİ / NVG gerçekleşmiştir ve bu hastalar başlangıçta iskemi izlenmediği için profilaktik lazer uygulanmayan hastalardır. Bu 6 hasta geriye dönük incelendiğinde ilk başvuruındaki fundus fotoğraflarında yoğun retinal hemorajilerin varlığı dikkat çekmiştir. Literatürde yoğun intraretinal hemorajisi olan hastaların iskemik gruba dahil edilmesi ve iskemikmiş gibi takip edilmesi gerektiğini savunan çalışmalar mevcuttur (101). Kliniğimizde NVİ yokluğunda iskemi nedeniyle profilaktik PRP uygulanan iSRVO hastalarında takip süresince hiçbirinde NVİ/NVG gelişimi olmadığı görülmüştür. Başlangıçta iskemik olmayan ve takiplerinde neovasküler glokom gelişimi olan hastaların tümünde başlangıçta yoğun intravitreal hemoraji varlığı izlenmiştir. Bu veriler ve literatür doğrultusunda yoğun hemorajik SRVO'ların iskemi varlığı kanıtlanamasa da iskemik SRVO gibi takip edilmesinin faydalı olabileceği görüşündeyiz.

Kliniğimizde kistoid makula ödemi saptanan hastalara (SRVO: 47 göz, RVDO: 80 göz) intravitreal anti-VEGF veya deksametazon tedavisi uygulanmıştır. Seçilen intravitreal tedavi yöntemi (anti-VEGF ya da deksametazon) öncesinde kontrendikasyon olmaması durumunda, Sağlık Uygulama Tebliği gereğince 4 hafta arayla ardışık 3 doz intravitreal bevacizumab uygulanmıştır. 1. yılda gereken enjeksiyon sayısının gruplar arasında karşılaştırılabilmesi için başlangıç 3 doz bevacizumab tedavisindeki dozlar ihmal edilmiştir. Çalışmamızda yalnızca kistoid makula ödemi 3. ayın sonunda devam eden hastalar karşılaştırılmamış, başlangıçta kistoid makula ödemi olan tüm hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. 3 doz ardışık bevacizumab başlangıç tedavisi ile makula ödemi gerileyen ve tekrar enjeksiyon gereksinimi olmayan hastalarda görsel sonuçların anti-VEGF lehine değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz, bu nedenle zorunlu 3 doz başlangıç tedavisinden fayda gören hastalara yeni bir grup oluşturulmamış, bu hastalar anti-VEGF grubuna dahil edilmiştir. Çalışmada geçen 1. yılda gereken enjeksiyon sayısı ardışık 3 doz bevacizumab uygulamasından sonra gereken enjeksiyon sayısını ifade etmektedir.

Genel olarak, son çalışmalardaki eğilim, RVO'ların tedavisinde farklı anti-VEGF ajanları arasında görme keskinliği sonuçlarında anlamlı bir fark olmadığı yönünde görünmektedir (156–158). Bu yüzden çalışmamızda anti-VEGF ajanlar ayrı gruplar halinde değil, birlikte değerlendirilmiştir.

SRVO grubunda 12 aylık takip süresinde deksametazon ve anti-VEGF uygulanan hastalar arasında EİDGK, GİB, SRK, 1. yılda gereken enjeksiyon sayısı, 4. ve 12. ayda subretinal sıvı/ kistoid makula ödemi varlığı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. RVDO grubunda ise anti-VEGF yapılan hastalarda deksametazon grubuna göre 1. yılda 3 doz zorunlu bevacizumab enjeksiyonundan sonra gereken enjeksiyon sayısı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. RVDO grubunda 4. ayda göz içi basıncının anlamlı şekilde deksametazon grubunda yüksek olduğu görölmesine rağmen gruptaki hastalara henüz deksametazon uygulanmamış olup, bu sonuç enjeksiyon karşılaştırması açısından tarafımızca anlamlı kabul edilmemiştir. Ancak RVDO grubunda 12. aydaki göz içi basıncı deksametazon grubunda anti-VEGF grubuna göre yine anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 12. ayda kistoid makula ödemi devam eden hastaların oranı ise deksametazon grubunda anti-VEGF grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır.

Enjeksiyon gruplarının tekrarlayan ölçümleri değerlendirildiğinde bütün gruplarda 4. ay ve 12. ay SRK ölçümleri başlangıç değere göre anlamlı düşük saptanmıştır. Ancak anti-VEGF ve deksametazon karşılaştırılması açısından değerlendirilen 4.-12.ay arasındaki değişim hiçbir grupta anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Dolayısıyla her iki enjeksiyon türünün SRK'ya etkisi açısından birbirine üstünlüğü görölmemiştir. EİDGK açısından değerlendirildiğinde SRVO hastalarında deksametazon grubunda anlamlı bir görme artışı sağlanmamıştır. Anti-VEGF grubunda anlamlı bir görme artışı var gibi görünse de 3 vizit kendi arasında karşılaştırıldığında bu anlamlılık ortadan kalkmıştır. SRVO hastalarında enjeksiyonların birbirine olan üstünlüklerinden bahsedilemese de 12. ayda nihai görme keskinliğinin anti-VEGF grubunda 1 (0,75-1,45) logMAR deksametazon grubunda 1,51 (1-2,1) logMAR olarak saptanmıştır ancak istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. RVDO grubunda ise EİDGK değerlendirildiğinde başlangıça göre her iki enjeksiyon grubunda anlamlı iyileşme görölürken

enjeksiyon gruplarının karşılaştırıldığı 4. ve 12. ay arasındaki değişim farkı anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda SRVO hastalarında yeni gelişen glokom mevcudiyeti veya mevcut glokomu progrese olan hastalar, RVDO grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Ancak SRVO hastalarında deksametazon ve anti-VEGF uygulanan hastalar arasında glokom gelişimi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Buna karşın RVDO hastalarında deksametazon uygulanan hastalarda glokom gelişimi/progresyonu anti-VEGF grubuna göre anlamlı derece yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar SRVO hastalarındaki GİB yükselmesinin daha çok hastalığın gidişatı ile ilgili olduğunu, RVDO hastalarında ise deksametazon komplikasyonu nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm RVO hastaları içerisinde deksametazon uygulanan hastalardaki operasyon gerektiren katarakt oluşumu anti-VEGF grubuna göre anlamlı şekilde daha sık görülmüştür. Takip süresinde deksametazon grubunda hastaların %32,7'sinde katarakt gelişirken, anti-VEGF grubunda yalnızca %10 hastada saptanmıştır.

SRVO hastalarında deksametazon grubunda nihai görme keskinliğinde başlangıca göre anlamlı düzelme olmadığı ve nihai görme keskinliğinin anti-VEGF grubundan daha kötü saptandığı, RVDO grubunda deksametazon uygulanan hastalarda glokom gelişimi veya progresyonu olan hasta oranının anti-VEGF grubuna göre daha yüksek olduğu düşünüldüğünde RVO hastalarında özellikle fakik ve glokom riski yüksek hastalarda anti-VEGF kullanımının iskemi ve neovaskülarizasyon üzerindeki etkisi de gözetilerek öncelikli olarak tercih edilebileceğini düşünmekteyiz.

Komplikasyonlar enjeksiyon grubundan bağımsız olarak SRVO ve RVDO gruplarında incelendiğinde yeni gelişen glokom mevcudiyeti veya mevcut glokomu progrese olan hastalar, epiretinal membran gelişen hastalar SRVO grubunda RVDO grubuna göre anlamlı oranda yüksek olarak izlenmiştir. Glokom öyküsü olmayıp başvuruda glokom tanısı alan hasta sayısı SRVO grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tüm hasta gruplarında hastaların retinal ven oklüzyonu olan gözlerinde ve diğer gözlerinde takip süresi boyunca gereken antiglokomatöz etken madde sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. Çalışma grubumuzda

medikasyonla GİB kontrol altına alınamadığı için 5 hastaya glokom cerrahisi uygulanmıştır. 3 göze (2 göz iSRVO, 1 göz iskemik olmayan SRVO) Ahmed Glokom Valvi implantasyonu, 2 göze (2 göz iSRVO) ise trabekülektomi operasyonu uygulanmıştır. İskemik SRVO'lu 2 hasta ise neovasküler glokom nedeniyle persepsiyon algısını dahi kaybetmiştir ve ağrı nedeniyle siklokriyoterapi uygulanmıştır. Tedaviye rağmen GİB düşüşü sağlanamayan 7 hastanın tümünün SRVO grubunda olduğu izlenmiştir.

Neovasküler glokom gelişen hastaların tümü (11 hasta) iskemik SRVO hastası olsa da SRVO hastalarında glokom progresyonu ve yeni gelişen glokom mevcudiyetinde iskemi varlığının anlamlı etkisi görülmemiştir. İskemik SRVO hastalarının %70'inde; iskemi olmayan SRVO hastalarının %42,9'unda glokom gelişmiş ya da progresyon görülmüştür, ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

SRVO hastalarının %60'ında son muayenelerinde ERM izlemiştir. 12. aydan itibaren SRVO hastalarında ERM gelişimi istatistiksel olarak anlamlı şekilde RVDO hastalarına göre daha sık görülmüştür. ERM gelişimi iskemi varlığına göre değerlendirildiğinde son muayenede epiretinal membran varlığı iskemik hastalarda iskemik olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda iskemik RVO'ların tümüne lazer fotokoagülasyon uygulandığı için epiretinal membran gelişim nedeni olarak iskemi varlığı ve lazer fotokoagülasyon ayrımı yapılamamıştır.

Takip süresince 10 göze PPV yapılmıştır. 4 göze (2 göz iSRVO, 2 göz iRVDO) intravitreal hemoraji, 3 göze (2 iRVDO, 1 iSRVO) epiretinal membran, 3 göze (2 iRVDO, iSRVO) retina dekolmanı tanısıyla yapılmıştır.

Hastalar ilk başvuru ve 12. ay vizitleri arasındaki EİDGK değişimine göre azalan, değişmeyen ve artan olarak sınıflandırılmıştır. SRVO hastalarının %47,2'sinde EİDGK artmış, %21,8'inde değişmemiş %30,9'unda azalmıştır. RVDO hastalarında EİDGK %59,5'inde artmış, %15,7'sinde değişmemiş, %24,7'sinde azalmıştır. EİDGK değişmeyen hastalarda iskemi varlığı (%38,5) EİDGK artan hastalardaki iskemi oranından (%13,9) anlamlı derece yüksek saptanmıştır. EİDGK azalan hastaların ise %30,8'inde iskemi bulunmaktadır. Bu sonuçlar görme keskinliğindeki azalmanın iskemi varlığından bağımsız

gerçekleşebileceğini ancak iskemi mevcudiyetinin görme keskinliğindeki artışı sınırladığını düşündürmektedir. Yeni gelişen glokom varlığı, ilk vizitte subretinal sıvı varlığı, 12. ayda epiretinal membran varlığı ise EİDGK değişim gruplarında anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır.

Sonuç olarak retinal ven oklüzyonları çeşitli şiddetlerde görmeyi tehdit eden kronik bir durumdur. Mevcut tedaviler, normal venöz dolaşımı yeniden sağlanmaktan ziyade oluşan komplikasyonlara yöneliktir. Toplumda sık görülen hastalıkların RVO patogenezindeki etkisi düşünüldüğünde risk faktörlerinin etkili bir tarama ve tedavisiyle retinal ven tıkanıklığını komplikasyonlara yol açmadan engellemek önemlidir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Retinal ven oklüzyonu birçok risk faktörü bulunan kronik bir hastalıktır. Mevcut tedavi seçenekleri komplikasyonlara yöneliktir. Bu nedenle düzeltilebilen sistemik risk faktörlerinin kontrolü, RVO gelişimini engellemek için önem arz eder. Hipertansiyon retinal ven oklüzyonunun en sık ve en önemli risk faktörüdür, tanı ve etkin tedavisiyle özellikle RVDO görülme sıklığı azalabilir. Kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet ise SRVO için önemli risk faktörleridir.

Çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşı $63,83 \pm 11,5$ idi ve SRVO ile RVDO hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi. SRVO hastalarında, RVDO'ya göre başlangıç görme keskinliği daha düşük, göz içi basıncı, iskemi gelişimi, neovasküler glokom gelişimi daha yüksek ancak santral retinal kalınlık benzerdi. İskemik SRVO hastalarında başlangıç ve nihai görme keskinliği daha düşük, santral retina kalınlığı ise SRVO hastalarında benzerdi. Bu veriler iskemi varlığının makula ödeminden bağımsız bir şekilde görsel iyileşmeyi sınırladığını göstermektedir. İskemik hastalarda komplikasyon gelişimi ile hızlı görsel kötüleşme riski yüksektir. Başlangıç görme keskinliği düşük ve yoğun retinal hemorajileri olan hastalar iskemi mevcudiyeti kanıtlanamasa dahi yakın takip edilmeli, tedavi kararı daha hızlı verilmeli ve daha yoğun tedavi uygulanmalıdır. İskemik SRVO hastalarında neovaskülerizasyon varlığında panretinal fotokoagülasyon uygulaması ve anti-VEGF ajanlar önerilmektedir.

Makula ödemi olan hastalarda intravitreal anti-VEGF ve deksametazon etkili tedavi yöntemleridir. RVO hastalarında intravitreal enjeksiyon grubundan bağımsız olarak santral retina kalınlığının başlangıça göre azaldığı görülmüştür. RVDO hastalarında 12. ayda devam eden kistoid makula ödemi olan hastaların oranı deksametazon grubunda anti-VEGF grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır. Ancak SRK'da azalma enjeksiyon grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. SRVO hastalarında her iki enjeksiyon grubundaki görme keskinliği artışı anlamlı saptanmamıştır. RVDO hastalarında ise her iki enjeksiyon grubunda görme keskinliğinde anlamlı artış görülmüştür, ancak enjeksiyon gruplarının birbirine üstünlüğü görülmemiştir. 12 aylık takiplerde başlangıç zorunlu 3 doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında SRVO hastalarında gereken

enjeksiyon sayısı gruplar arasında benzerken, RVDO hastalarında anti-VEGF grubunda anlamlı bir şekilde daha az olduğu görülmüştür. RVDO hastalarında glokom gelişimi ya da progresyonu deksametazon uygulanan hastalarda daha sık görülmüş olup anatomik ve görsel başarı her iki enjeksiyon grubunda benzer bulunmuştur. Deksametazon uygulanan hastalarda katarakt gelişimi anti-VEGF uygulananlara göre daha sık görülmüştür. Özellikle fakik ve glokom açısından riskli RVO hastalarında, anti-VEGF ajanların komplikasyon oranları daha düşük ve benzer etkililikte olması nedeniyle ilk tercih olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

RVO'ya ikincil makula ödeminin tedavisinde intravitreal anti-VEGF ve deksametazon, RVO alt gruplarına bağlı değişken bir başarı sağlamaktadır. Takip süresi tüm hastalarda ortalama $25,9 \pm 11,17$ ay olsa da hastaların enjeksiyon grubuna göre değişen görsel ve anatomik sonuçları 4. ay ve 12. ay vizitleri ile değerlendirilmiştir. Hastaların komplikasyon gelişimindeki kümülatif riskini saptamak içinse hastaların 12. aydan sonraki vizitleri de incelenmiştir. Retinal ven oklüzyonu gibi karmaşık bir hastalığı daha iyi anlamak ve tedavi seçeneklerini karşılaştırmak için daha büyük popülasyonlarda yapılacak daha uzun vadeli çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Retinal Ven Oklüzyonlarında Takip ve Tedavi Sonuçlarımız

Retinal ven oklüzyonları (RVO), görme kaybına yol açan en yaygın ikinci vasküler retina patolojisidir. Bu çalışmada kliniğimizde retinal ven oklüzyonu (RVO) tanısı konmuş hastalarda risk faktörleri, takip süreci ve uygulanan tedavi seçeneklerinin görsel ve anatomik başarısını araştırdık.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2017 - Aralık 2023 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen RVO hastalarının kayıtları retrospektif olarak incelendi, 144 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası muayene ve OKT bulguları kaydedildi. RVO alt tipleri ve tedavi yöntemlerine göre, görsel prognoz anatomik başarı ve komplikasyonlar değerlendirildi.

Çalışmamızda SRVO ve RVDO hastalarında anti-VEGF ve deksametazon gruplarında 12. ayda başlangıca göre santral retinal kalınlıkta anlamlı azalma izlendi ancak enjeksiyon gruplarının birbirine üstünlüğü saptanmadı. SRVO hastalarında her iki enjeksiyon grubunda görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. RVDO hastalarında her iki enjeksiyon grubunda 12. ayda başlangıca göre görme keskinliğinde anlamlı artış mevcuttu ancak enjeksiyon grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. 12 aylık takip sonunda başlangıç zorunlu 3 doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında SRVO hastalarında gereken enjeksiyon sayısı gruplar arasında benzerken, RVDO hastalarında anti-VEGF grubunda anlamlı bir şekilde daha az olduğu görüldü. RVDO hastalarında glokom gelişimi ya da progresyonu deksametazon uygulanan grupta daha sık saptandı, ancak anatomik ve görsel iyileşme her iki enjeksiyon grubunda benzer bulundu.

RVO prognozu eşlik eden risk faktörleri ve RVO'nun alt tipine göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle RVO'ya ikincil makula ödeminin tedavisinde intravitreal anti-VEGF ve deksametazon tedavisi RVO alt gruplarında değişken başarı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: SRVO, RVDO, Anti-VEGF, Deksametazon, RVO

8. ABSTRACT

Retinal Vein Occlusion: Follow-Up and Treatment Results

Retinal vein occlusions (RVO) are the second most common vascular retinal pathology leading to visual loss. In this study, we investigated the risk factors, follow-up process and visual and anatomical success of the treatment options applied in patients diagnosed with retinal vein occlusion (RVO) in our clinic.

The records of RVO patients who were followed and treated in Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology between January 2017 and December 2023 were retrospectively analyzed. 144 patients were included in the study. Demographic characteristics, pre-treatment and post-treatment examination and OCT findings were recorded. Visual prognosis, anatomical success and complications were evaluated according to RVO subtypes and treatment modalities.

In our study, no significant increase in visual acuity was detected in the dexamethasone and anti-VEGF group in CRVO patients compared to baseline. In BRVO patients, there was a significant increase in visual acuity and a significant decrease in central retinal thickness in both injection groups; however, the injection type were not superior to each other. At the end of 12-month follow-up, the number of injections required after the initial mandatory 3-dose intravitreal bevacizumab injection was similar between the groups in CRVO patients, but significantly less in the anti-VEGF group in BRVO patients. The development or progression of glaucoma in BRVO patients was more frequent in the dexamethasone-treated group, but anatomical and visual improvement was similar in both injection groups.

The prognosis of RVO varies according to the accompanying risk factors and the subtype of RVO. Therefore, intravitreal anti-VEGF and dexamethasone treatment of macular edema secondary to RVO provides variable success in subgroups.

Key Words: CRVO, BRVO, Anti-VEGF, Dexamethasone, RVO

9. KAYNAKLAR

1. Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 2018; 63(6): 816-50. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.005
2. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 1994; 42(3): 1109-32. Pmid: 7829175
3. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol* 2011; 56(4): 281-99. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.11.006
4. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228(3): 201-17. doi: 10.1007/BF00920022
5. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 11094-1101. doi: 10.1016/j.opthta.2010.01.058
6. 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* 2010; 117(2): 313-9.e1. doi: 10.1016/j.opthta.2009.07.017
7. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Elsevier Am J Ophthalmol* 1993; 116(3): 286-96. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939414713455>
8. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013; 120(2): 362-70. doi: 10.1016/j.opthta.2012.07.080
9. Yin X, Li J, Zhang B, Lu P. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(7): 652-9. doi: 10.1111/aos.14141
10. Christoffersen N, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1999; 106(11): 2054-62. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90483-9
11. Chopdar A. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, natural history and incidence of dual trunk central retinal vein.

- Transactions of the Ophthalmological Societies of the UK. Eur PMC 1982; 102(pt 2): 241-8. PMID: 6963518
12. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1113-23.e15 doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.060
 13. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmology* 1994; 42(3): 109-32.
 14. Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinall H, O'leary MB, Prior P, Kritzinger EE, et al. Nine-year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2000; 14(6): 821-7. doi: 10.1038/eye.2000.230
 15. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2014; 121(3): 637-42. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.025
 16. 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: 133-43. PMID: 11190017
 17. Browning DJ, Scott AQ, Peterson CB, Warnock J, Zhang Z. The risk of missing angle neovascularization by omitting screening gonioscopy in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998; 105(5): 776-84. doi: 10.1016/S0161-6420(98)95014-X
 18. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. *Retina* 2015; 35(1): 29-41. doi: 10.1097/IAE.0000000000000256
 19. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2019; 242(3): 123-62. doi: 10.1159/000502041
 20. Tan CS, Li KZ, Sadda SR. Wide-field angiography in retinal vein occlusions. *Int J Retina Vitreous* 2019; 5(Suppl 1): 18. doi: 10.1186/s40942-019-0163-1
 21. Khodabandeh A, Shahraki K, Roohipour R, Riazi-Esfahani H, Yaseri M, Faghihi H, et al. Quantitative measurement of vascular density and flow using optical coherence tomography angiography (OCTA) in patients with central retinal vein occlusion: Can OCTA help in distinguishing ischemic from non-ischemic type? *Int J Retina Vitreous* 2018; 4(1): 47. doi: 10.1186/s40942-018-0152-9
 22. Karia N. Retinal vein occlusion: Pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2010; 4(1): 809–16. doi: 10.2147/opth.s7631

23. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM (eds). Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
24. Fuhrmann S. Chapter Three - Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. Elsevier, Current Topics in Developmental Biology 2010; 93: 61-84.
25. Warning A. Embryology of the eye and ocular adnexa. Am Acad Ophthalmol Protecting Sight. Empowering Lives. https://eyewiki.org/Embryology_of_the_Eye_and_Ocular_Adnexa
26. Brar VS (Ed). 2019-2020 Basic and Clinical Science Course, Section 02: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Am Acad Ophthalmol (Author) 2019- 2020: 148-149-155.
27. Orgül S, Cioffi GA. Embryology, anatomy, and histology of the optic nerve vasculature. J Glaucoma 1996; 5(4): 285-94. PMID: 8795775
28. Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease. Prog Retin Eye Res 2018; 63: 1-19. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.001
29. Qayyum S. Development of retinopathy of prematurity. Comm Eye Health 2018; 31(101): S3. PMID: 30275658. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6157807/>
30. İnan S. Retina anatomisi. Kocatepe Tıp Dergisi 2014; 15(3): 355-9. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/kocatepetip/article/182194>
31. Malkoç İ. Göz Küresinin Tabakaları: Anatomik ve Histolojik Bir Derleme. Eurasian J Med (EAJM) 2006; 38(3): 124-9.
32. American Academy of Ophthalmology. Section 2: Fundamentals and principles of ophthalmology. 2023-2024; 87- 102. In.
33. Molday RS, Moritz OL. Photoreceptors at a glance. J Cell Sci 2015; 128(22): 4039–45. doi: 10.1242/jcs.175687
34. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. Second Edition. Blackwell 1998.
35. Kobat Gungor S, Turgut B. Importance of Müller cells. Beyoglu Eye J 2020; 5(2): 59-63. doi: 10.14744/bej.2020.28290
36. Bernardos RL, Barthel LK, Meyers JR, Raymond PA. Late-stage neuronal progenitors in the retina are radial Müller glia that function as retinal stem cells. J Neurosci 2007; 27(26):7028–40. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1624-07.2007

37. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 2005; 85(3): 845–81. doi: 10.1152/physrev.00021.2004
38. Kevany BM, Palczewski K. Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors. *Physiology (Bethesda)* 2010; 25(1): 8–15. doi: 10.1152/physiol.00038.2009
39. Steinberg RH. Interactions between the retinal pigment epithelium and the neural retina. *Doc Ophthalmol* 1985; 60(4): 327–46. doi: 10.1007/BF00158922
40. Simó R, Villarroel M, Corraliza L, Hernández C, Garcia-Ramírez M. The retinal pigment epithelium: Something more than a constituent of the blood-retinal barrier-implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 190724. doi: 10.1155/2010/190724
41. Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res* 2018; 67: 30-55. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.002
42. Curcio CA, Johnson M. Structure, function, and pathology of Bruch's membrane. *Anatomy and Physiology Basic Science and Translation to Therapy Sec 1*; 466-81. 2013.
43. American Academy of Ophthalmology. Section 12: Retina and Vitreous 2023-24 BCSC Basic and Clinical Science Course 2023; 7-19.
44. Dinç B, Kaya Y. A Novel Hybrid Optic Disc Detection and Fovea Localization Method Integrating Region-Based Convnet and Mathematical Approach. *Wirel Pers Commun* 2023; 129(4): 2727–48.
45. Akpolat C (Eds). *Retinal Vascular Diseases Health Sciences 2021*. Livre de Lyon Health Sciences 2021; 7-8.
46. Archer DB, Gardiner TA, Stitt AW. Functional Anatomy, Fine Structure and Basic Pathology of the Retinal Vasculature. In: Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ (eds). *Retinal Vascular Disease*. Springer, Berlin, Heidelberg 2007. https://doi.org/10.1007/978-3-540-29542-6_1.
47. Snell RS, Lemp MA, Grunther I. Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels. 2nd Edition. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998; 277-89.
48. Nesper PL, Fawzi AA. Human parafoveal capillary vascular anatomy and connectivity revealed by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20018; 59(10): 3858-67. doi: 10.1167/iovs.18-24710

49. Green WR. Retinal ischemia: vascular and circulatory conditions and diseases In: Spencer WH (Editor). Ophthalmic pathology. 3th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985; 655-710.
50. Duker J, Weitter JJ. Duane's foundations of clinical ophthalmology. In: Tasman W, Jaeger EA (Editors). Ocular circulation. New York: JB Lippincott, 1991; 1-34.
51. Olver JM. Functional anatomy of the choroidal circulation: methyl methacrylate casting of human choroid. Eye (Lond) 1990; 4(Pt 2): 262-72. doi: 10.1038/eye.1990.38
52. Werner JU, Böhm F, Lang GE, Dreyhaupt J, Lang GK, Enders C. Comparison of foveal avascular zone between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography in patients with retinal vein occlusion. PLoS One 2019; 14(6): e0217849. doi: 10.1371/journal.pone.0217849
53. Garrity ST, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Quantitative analysis of three distinct retinal capillary plexuses in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017; 58(12): 5548-55. doi: 10.1167/iovs.17-22036
54. Campbell M, Humphries P. The blood-retina barrier tight junctions and barrier modulation. Adv Exp Med Biol 2013; 763: 70–84. PMID: 23397619
55. Tisi A, Feligioni M, Passacantando M, Ciancaglini M, Maccarone R. The impact of oxidative stress on blood-retinal barrier physiology in age-related macular degeneration. Cells 2021; 10(1): 64. doi: 10.3390/cells10010064
56. Ip M, Hendrick A. Retinal vein occlusion review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2018; 7(1): 40-5. doi: 10.22608/APO.2017442
57. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarhthy MJ, Podhajsk P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2021, 13181): 61-77. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00709-1
58. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. N Engl J Med 2010; 363(22): 2135-44. doi: 10.1056/NEJMcp1003934
59. Chopdar A. Hemispheric retinal vein occlusion or hemicentral retinal vein occlusion. JAMA Arch Ophthalmol 1986; 104(8): 1128. doi: 10.1001/archophth.1986.01050200034028
60. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. Elsevier Progress in Retinal and Eye Research 2014; 41: 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.04.001>
61. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-

- Control Study Group. *Ophthalmology* 1993; 100(3): 423-8. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31633-7
62. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990; 109(3): 298-302. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74554-4
 63. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol* 1989; 107(7): 998-1000. doi: 10.1001/archopht.1989.01070020060029
 64. Jensen VA. Clinical studies of tributary thrombosis in the central retinal vein. *Acta Ophthalmol (Suppl)* 1936; 01. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573668924485798016>
 65. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984; 98(3): 271-82. doi: 10.1016/0002-9394(84)90316-7
 66. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(1): 34-41. doi: 10.1001/archopht.1986.01050130044017
 67. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 2009; 4(12): e8158. doi: 10.1371/journal.pone.0008158
 68. 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; 120(12): 1644–50. doi: 10.1001/archopht.120.12.1644
 69. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: A form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005; 93(6): 1021–6. doi: 10.1160/TH04-11-0768
 70. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24(4): 493-519. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.12.001
 71. Li Y, Hall NE, Pershing S, Hyman L, Haller JA, Lee AY, et al. Age, Gender, and Laterality of Retinal Vascular Occlusion: A Retrospective Study from the IRIS[®] Registry. *Ophthalmol Retina* 2022; 6(2): 161–71. doi: 10.1016/j.oret.2021.05.004

72. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(10): 1243-7. doi: 10.1001/archopht.1996.01100140443012
73. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(5): 692-9. doi: 10.1001/archopht.126.5.692
74. Bhargava M, Ikram MK, Wong TY. How does hypertension affect your eyes? *J Hum Hypertens* 2012; 26(2): 71-83. doi: 10.1038/jhh.2011.37
75. Hayashi M, Kobayashi H, Kawano H, Handa Y, Hirose S. Treatment of systemic hypertension and intracranial hypertension in cases of brain hemorrhage. *Stroke* 1988; 19(3): 314–21. doi: 10.1161/01.str.19.3.314
76. Jonas JB, Wang N, Wang S, Wang YX, You QS, Yang D, et al. Retinal vessel diameter and estimated cerebrospinal fluid pressure in arterial hypertension: the Beijing Eye Study. *Am J Hypertens* 2014; 27(9): 1170-8. doi: 10.1093/ajh/hpu037
77. Jonas JB, Harder B. Ophthalmodynamometric differences between ischemic vs nonischemic retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(1): 112-6. doi: 10.1016/j.ajo.2006.09.019
78. Little HL. Alterations in blood elements in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981; 88(7): 647-54. doi: 10.1016/s0161-6420(81)34971-9
79. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretina vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998; 105(5): 765-771. doi: 10.1016/S0161-6420(98)95012-6
80. Wang Y, Wu S, Wen F, Cao Q. Diabetes mellitus as a risk factor for retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(9): 19319. doi: 10.1097/MD.00000000000019319
81. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: A meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 724780. doi: 10.1155/2014/724780
82. Lee JH, Kim SH, Kim EA. Influence of Smoking and Controlled Medical Conditions on the Risks of Branch Retinal Vein Occlusion in South Korea: A Population-Based Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2024; 20: 1-8. doi: 10.1080/09286586.2024.2321902

83. Kirkham TH, Wrigley PF, Holt JM. Central retinal vein occlusion complicating iron deficiency anemia. *Br J Ophthalmol* 1971; 55(11): 777-80. doi: 10.1136/bjo.55.11.777
84. Lahey JM, Kearney JJ, Tunc M. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9(5): 385-92. doi: 10.1097/00063198-200309000-00008
85. Paik DW, Han K, Kang SW, Ham DI, Kim SJ, Chung TY, Lim DH. Differential effect of obesity on the incidence of retinal vein occlusion with and without diabetes: a Korean nationwide cohort study. *Sci Rep* 2020; 10(1): 10512. doi: 10.1038/s41598-020-67375-x
86. Glacet-Bernard A, Jardins GLI, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E, Housset B. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(12): 1533-8. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.272
87. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1981; 1(1): 27-55. PMID: 15633406
88. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Eguchi S, Hori S. Pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(11): 1559–65. doi: 10.1007/s00417-010-1486-7
89. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Shimada K. Inflammatory factors in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2012; 227(3): 146-52. doi: 10.1159/000335047
90. Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, Prior P, Kritzinger EE, Dodson PM. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 1997; 11(Pt 1): 53-6. doi: 10.1038/eye.1997.11
91. Gutman FA. Evaluation of a Patient with Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90(5): 481–3. doi: 10.1016/s0161-6420(83)34528-0
92. Ronchetto F. Occlusion of a branch of the central retinal vein as a manifestation of hypercoagulability in a patient with lung cancer. A possible paraneoplastic event. *Recenti Prog Med* 1994; 85(2): 108-12. PMID: 8184187
93. Castro-Navarro V, Odaibo SG, Ghodasra DH, Besirli CG. Bilateral BRVO in a patient with recurrent prostate cancer. *BMJ Case Rep* 2015; 2015:bcr2015212463. doi: 10.1136/bcr-2015-212463

94. The Eyes Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(5): 545-54. PMID: 8619763
95. Hitchings RA, Spaeth GL. Chronic retinal vein occlusion in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1976; 60(10): 694-9. doi: 10.1136/bjo.60.10.694
96. Jonas JB. Central retinal artery and vein collapse pressure in eyes with chronic open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(8): 949-51. doi: 10.1136/bjo.87.8.949
97. Jonas JB. Ophthalmodynamometric assessment of the central retinal vein collapse pressure in eyes with retinal vein stasis or occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241(5): 367–70. doi: 10.1007/s00417-003-0643-7
98. Tsai SC, Chen HY, Chen CY. Relationship Between Retinal Vein Occlusion and Axial Length. *Kaohsiung J Med Sci* 2003; 19(9): 453–7. doi: 10.1016/S1607-551X(09)70490-5
99. Backhouse O, Simmons I, Frank A, Cassels-Brown A. Optic nerve breast metastasis mimicking meningioma. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998; 26(3): 247-9. doi: 10.1111/j.1442-9071.1998.tb01320.x
100. Giuffre G, Palumbo C, Randazzo-Papa G. Optociliary veins and central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1993; 77(12): 774-7. doi: 10.1136/bjo.77.12.774
101. The Central Vein Occlusion Study Group N report. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995; 102(10): 1434-44. PMID: 9097789
102. Lim HB, Kim MS, Jo YJ, Kim JY. Prediction of retinal ischemia in branch retinal vein occlusion: spectral-domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(11): 6622-9. doi: 10.1167/iovs.15-17678
103. Lima VC, Yeung L, Castro LC, Landa G, Rosen RB. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and visual outcomes in central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011; 5(1): 299–305. doi: 10.2147/OPTH.S16253
104. Tsai G, Banaee T, Conti FF, Singh RP. Optical coherence tomography angiography in eyes with retinal vein occlusion. *J Ophthalmic Vis Res* 2018; 13(3): 315-32. doi: 10.4103/jovr.jovr_264_17
105. Yanoff M (Eds). *Ophthalmology* 5th edition. Yanoff M, Duker JS (Authors). In: Elsevier 2018; 664-72.
106. Weinberg DV, Wahle AE, Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Blodi BA, SCORE Study Investigator Group. Score Study Report 12: development of

- venous collaterals in the Score Study. *Retina* 2013; 33(2): 287-95. doi: 10.1097/IAE.0b013e318263d106
107. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Kolder HE. Electroretinography in central retinal vein occlusion - Correlation of electroretinographic changes with pupillary abnormalities. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227(6): 549–61. doi: 10.1007/BF02169451
 108. Mendrinos E, Machinis TG, Pournaras CJ. Ocular ischemic syndrome. *Surv Ophthalmol* 2010; 55(1): 2-34 doi: 10.1016/j.survophthal.2009.02.024
 109. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive Retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2310-7. doi: 10.1056/NEJMra032865
 110. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 1982; 89(12): 1494-501. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34611-4
 111. Reier L, Fowler JB, Arshad M, Hadi H, Whitney E, Farman AV, Siddiqi J. Optic disc edema and elevated intracranial pressure (ICP): a comprehensive review of papilledema. *Cureus* 2022; 14(5): e24915. doi: 10.7759/cureus.24915
 112. Powers JH, Thomas AS, Mir TA, Kim JS, Birnbaum FA, Yoon SP, et al. Impact and implication of fovea-involving intraretinal hemorrhage after acute branch retinal vein occlusion. *Ophthalmol Retina* 2019; 3(9): 760-6. doi: 10.1016/j.oret.2019.04.005
 113. Bringmann A, Uckermann O, Pannicke T, Iandiev I, Reichenbach A, Wiedemann P. Neuronal versus glial cell swelling in the ischaemic retina. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83(5): 528-38. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00565.x
 114. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004; 36(5): 241-9. doi: 10.1159/000081203
 115. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P, Bringmann A. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(5): 627-36. doi: 10.1007/s00417-006-0516-y
 116. Tsujikawa A, Sakamoto A, Ota M, Kotera Y, Oh H, Miyamoto K, et al. Serous retinal detachment associated with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(2): 291-301. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.007
 117. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes*

- Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244(3): 309–15. doi: 10.1007/s00417-004-1087-4
118. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013; 33(5): 901-10. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182870c15
 119. Spaide RF, Lee JK, Jr Klancnik JK, Gross NE. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina* 2003; 23(3): 343-7. doi: 10.1097/00006982-200306000-00009
 120. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III: incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 183; 90(5): 488-506. doi: 10.1016/s0161-6420(83)34542-5
 121. Hayreh SS, Zimmermann MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina* 2012; 32(8): 1553-65. doi: 10.1097/IAE.0b013e318246912c
 122. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, Parrish 2nd RK. Neovascular glaucoma following central retinal vein obstruction. *Ophthalmolog* 1981; 88(11): 1095-101. doi: 10.1016/s0161-6420(81)34901-x
 123. Spraul CW, Grossniklaus HE. Vitreous hemorrhage. *Surv Ophthalmol* 1997; 42(1): 3-39. doi: 10.1016/s0039-6257(97)84041-6
 124. Park SP, Ahn JK, Mun GH. Aqueous vascular endothelial growth factor levels are associated with serous macular detachment secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2010; 30(2): 281-6. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181b9f153
 125. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Retina* 2005; 25(5): 561-3. doi: 10.1097/00006982-200507000-00003
 126. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2006; 26(9): 1029-33. doi: 10.1097/01.iae.0000254893.94013.16
 127. Meuer SM, Myers CE, Klein BEK, Swift MK, Huang Y, Gangapputra S, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology* 2015; 122(4): 787-95. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.10.014

128. Kanavi MR, Soheilian M. Histopathologic and electron microscopic features of internal limiting membranes in maculopathies of various etiologies. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9(2): 215-22. PMID: 25279124
129. Tsukada K, Tsujikawa A, Murakami T, Ogino K, Yoshimura N. Lamellar macular hole formation in chronic cystoid macular edema associated with retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55(5): 506–13. doi: 10.1007/s10384-011-0056-9
130. Kir E, Saatci AO, Özbek Z, Kaynak S, Ergin MH. Retinal breaks and rhegmatogenous retinal detachment in association with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30(4): 285-8. PMID: 102190032
131. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of anti-platelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology* 2011; 118(8): 1603-11. doi: 10.1016/j.opthta.2011.04.036
132. Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. *BMJ* 2012; 344: e499. doi: 10.1136/bmj.e499
133. Park CH, Scott AW, Fekrat S. Effect of oral pentoxifylline on cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27(8): 1020-5. doi: 10.1097/IAE.0b013e3180603071
134. De Sanctis MT, Cesarone MR, Belcaro G, Incandela L, Steigerwalt R, Nicolaides AN, et al. Treatment of retinal vein thrombosis with pentoxifylline: a controlled, randomized trial. *Angiology* 2002; 53 (Suppl1): 35-8. PMID: 11865834
135. Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, Kovacs MJ. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Haematologica* 2010; 96(9): 1587-93. doi: 10.3324/haematol.2010.023614
136. Ranjbaran H, Wang Y, Manes TD, Yakimov AO, Akhtar S, Kluger MS, et al. Heparin displaces interferon- γ -inducible chemokines (IP-10, I-TAC, and Mig) sequestered in the vasculature and inhibits the transendothelial migration and arterial recruitment of T cells. *Circulation* 2006; 114(12): 1293–300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.631457
137. Vignoli A, Marchetti M, Balducci D, Barbui T, Falanga A. Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Hematologica* 2006; 91(2): 207-14. PMID: 16461305
138. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, Chelazzi P, Venco L, Ghirarduzzi A, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A

- randomized, double blind, controlled study. *Thromb Res* 2010; 125(2): 137-41. doi: 10.1016/j.thromres.2009.05.007
139. Glacet-Bernard A, Zourdani A, Milhoub M, Maraqua N, Coscas G, Soubrane G. Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(12): 909–14. doi: 10.1007/s00417-001-0388-0
 140. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333(2): 328-35. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.132
 141. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surgery Lasers Imaging* 2005; 36(4): 331–5. PMID: 1656152
 142. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27(4): 419-25. doi: 10.1097/IAE.0b013e318030e77e
 143. 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(4): 336–9. PMID: 16156153
 144. Jiang Y, Mieler WF. Update on the use of anti-VEGF intravitreal therapies for retinal vein occlusions. *Asia-Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017; 6(6): 546–53. doi: 10.22608/APO.2017459
 145. Zhang H, Liu ZL, Sun P, Gu F. Intravitreal bevacizumab for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: Eighteen-month results of a prospective trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27(6): 615-21. doi: 10.1089/jop.2011.0050
 146. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology* 2012; 119(12): 2587-91. doi: 10.1016/j.ophttha.2012.06.037
 147. Campochiaro PA, Heier SJ, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1102-12. doi: 10.1016/j.ophttha.2010.02.021
 148. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, 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(6): 1124-1133.e1 doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.022
149. Terui T, Kondo M, Sugita T, Ito Y, Kondo N, Retina IO, et al. Changes in areas of capillary nonperfusion after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2011; 31(6): 1068-74. doi: 10.1097/IAE.0b013e31820c83c2
 150. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013; 120(4): 795-802. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.032
 151. Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, Mariani AF, Croft DE, Schuetzle KL, RAVE Study Group. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina* 2014; 34(9): 1728-35. doi: 10.1097/IAE.0000000000000191
 152. Sophie R, Hafiz G, Scott AW, Zimmer-Galler I, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Long-term outcomes in ranibizumab-treated patients with retinal vein occlusion; the role of progression of retinal nonperfusion. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(4): 693-705. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.039
 153. Ciombor K, Berlin J Chan E. Aflibercept. *Clin Cancer Res* 2013; 19(8): 1920-5. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2911>
 154. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, Kazmi H, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2016; 123(2): 330-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.035
 155. 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): 1024-32. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.042
 156. Rajagopal R, Shah GK, Blinder KJ, Altaweel M, Elliott D, Wee R, et al. Bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular edema due to retinal vein occlusion: 6-month results of the CRAVE study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46(8): 844-50. doi: 10.3928/23258160-20150909-09
 157. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Hasnat Ali M, Marvel Study Group. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: Marvel Report No.1.

- Br J Ophthalmol 2015; 99(7): 954-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306543
158. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, Kunitomo DY, et al. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. JAMA 2017; 317(20): 2072-87. doi: 10.1001/jama.2017.4568
 159. Sigford DK, Reddy S, Mollineaux C, Schaal S. Global reported endophthalmitis risk following intravitreal injections of anti-VEGF: A literature review and analysis. Clin Ophthalmol 2015; 9: 773–81. doi: 10.2147/OPTH.S77067
 160. The Score Study Res Group, Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2009; 127(9): 1101-14. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.234
 161. Patel PJ, Zaheer I, Karia N. Intravitreal triamcinolone acetate for macular oedema owing to retinal vein occlusion. Eye (Lond) 2008; 22(1): 60-4. doi: 10.1038/sj.eye.6702518
 162. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, Scott IU, Altaweel MM, Blodi BA, Gangnon RE, et al. Intravitreal Triamcinolone for the Treatment of Macular Edema Associated with Central Retinal Vein Occlusion. Arch Ophthalmol 2004; 122(8): 1131-6. doi: 10.1001/archophth.122.8.1131
 163. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetate in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2003; 136(3): 419-25. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00228-9
 164. The Score Study Res Group, Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2009; 127(9): 1115-28. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.233
 165. Haller JA, Bandello F, Belford Jr R, Blumenkranz MS, Gillies M, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010; 117(6): 1134-46.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.032
 166. Molnar I, Poitry S, Tsacopoulos M, Gilodi N, Leuenberger PM. Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985; 26(10): 1410-4. PMID: 4044168

167. Stefansson E, Landers 3rd MB, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 307-34. PMID: 7200671
168. Tomomatsu Y, Tomomatsu T, Takamura Y, Gozawa M, Arimura S, Takiyama Y, et al. Comparative study of combined bevacizumab/targeted photocoagulation vs bevacizumab alone for macular oedema in ischaemic branch retinal vein occlusions. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(3): e225–30. doi: 10.1111/aos.1272
169. The Central Vein Occlusion Study Group M Report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995; 102(10): 1425-33. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30849-4
170. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: Pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008; 33(2): 111–31. doi: 10.1080/02713680701851902
171. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Servais GE, Perkins ES. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion - A 10-year prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228(4): 281–96. doi: 10.1007/BF00920049
172. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, Ohnishi Y. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: Retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(10): 729–32. doi: 10.1007/s004170100344
173. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Uemura A, Larson E. Long-term outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27(1): 49-54. doi: 10.1097/01.iae.0000221996.77421.69
174. Azad R, Verma D. Does Radial Optic Neurotomy Induce Surgical Optociliary Vessels in Central Retinal Vein Occlusion? *Retina* 2004; 24(1):182. doi: 10.1097/00006982-200402000-00034
175. Opremacak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurz DE. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* 2006; 26(3): 297-305. doi: 10.1097/00006982-200603000-00008
176. Berker N, Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008; 86(3): 245–52. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01144.x

177. Sharma A, D'Amico DJ. Medical and surgical management of central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44(1): 1-16. doi: 10.1097/00004397-200404410-00003
178. Weiss JN, Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2001; 108(12): 2249-57. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00875-2
179. Peyman GA, Kishore K, Conway MD. Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30(8): 605–14. PMID: 10507562
180. McAllister IL, Douglas JP, Constable IJ, Yu DY. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central retinal vein occlusion: evaluation of the complications and their risk factors. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(2): 219-29. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00156-1
181. McAllister IL, Constable IJ. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(4): 456-62. doi: 10.1001/archophth.1995.01100040072030
182. Blair K, Czyz CN. Central retinal vein occlusion. *Pub Med*. In: StatPearls (Int) Treasure Island (FL), StatPearls Publishing 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252241/>
183. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic Factors for Retinal Vein Occlusion: A Prospective Study of 175 Cases. *Ophthalmology* 1996; 103(4): 551–60. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30653-2
184. 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; disc 141-3. PMID: 11190017
185. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch vs. central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1989; 21(4): 153-5, 157. PMID: 2729819
186. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
187. Kida T, Morishita S, Kakurai K, Suzuki H, Oku H, Ikeda T. Treatment of systemic hypertension is important for improvement of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 955–8. doi: 10.2147/OPTH.S63368. eCollection 2014

188. Veerappan SG, Kennedy M, O'Morain CA, Ryan BM. Retinal vein thrombosis following infliximab treatment for severe left-sided ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(6): 583-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f376ac
189. Puli SR, Benage DD. Retinal vein thrombosis after infliximab (Remicade) treatment for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(4): 939-40. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07368.x
190. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(1): 97-101. doi: 10.1046/j.1572-0241.2003.04026.x
191. Luntz MH, Schenker HI. Retinal vascular accidents in glaucoma and ocular hypertension. *Sur Ophthalmol* 1980; 25(3): 163-7. doi: 10.1016/0039-6257(80)90093-4
192. Lindblom B. Open angle glaucoma and non-central retinal vein occlusion-the chicken or the egg? *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76(3): 329-33. doi: 10.1034/j.1600-0420.1998.760315.x
193. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(4): 486-91. doi: 10.1001/archophth.1997.01100150488006
194. Thomas GN, Kiew SY, Singh P, Dmitriev P, Thomas AS, Fekrat S. Central Retinal Vein Occlusion: The Effect of Antiplatelet and Anticoagulant Agents. *J Vitreoretin Dis* 2022; 6(2): 97–103. doi: 10.1177/24741264211028508
195. Martin SC, Butcher A, Martin N, Farmer J, Dobson PM, Barlett WA, Jones AF. --Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(7): 774-6. doi: 10.1136/bjo.86.7.774
196. Wood D, Durrington P, Poulter N, McInnes G, Rees A, Wray R. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *BMJ Heart* 1998; 80(2): 1-29. PMID: 10193438. Available from: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=331308>
197. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; 37(2): 144-146. PMID: 16583637

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*