



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

RETİNAL VEN TIKANIKLIKLARINDA TAKİP VE TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Güzde KOÇAK

Antalya, 2015



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

RETİNAL VEN TIKANIKLIKLARINDA TAKİP VE TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gözde KOÇAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kadri Cemil APAYDIN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım, değerli hocam Prof.Dr. K. Cemil APAYDIN'a, eğitim sürecimde engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof.Dr. İclal YÜCEL, Prof.Dr. Yaşar DURANOĞLU, Prof.Dr. Yusuf AKAR, Prof.Dr. Mustafa ÜNAL, Doç.Dr. A. Burak BİLGİN, Yrd.Doç.Dr. H. Deniz İLHAN ve Yrd.Doç.Dr. E. Betül TÜRKÖĞLU'na,

Tezime dahil edebileceğim hastaları bana yönlendiren ve tezimin yazımı aşamasında emeği geçen değerli meslektaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline,

Çalışmamın istatistiksel analizini planlayan ve yapan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalından Sayın Deniz ÖZEL ERKAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Embriyolojisi	3
2.2. Retina Anatomisi	3
2.2.1. Makula	4
2.2.2. Fovea	4
2.2.3. Foveal Avasküler Zon (FAZ)	5
2.2.4. Foveola	6
2.2.5. Umbo veya Clivus	6
2.2.6. Parafovea ve Perifovea	6
2.3. Retina Kan Akımı	7
2.3.1. Makula kan akımı	8
2.4. Kan Retina Bariyeri	9
2.5. Makula Ödemi	10
2.6. Retinal Ven Tıkanıklığı	11
2.6.1. Patogenez	11
2.6.2. Etiyoloji	12
2.6.3. Sınıflandırma	16
2.6.4. Klinik	18
2.6.5. Tanı	20
2.6.6. Komplikasyonlar	21
2.7. RVT Tedavi Seçenekleri	23
2.7.1. Sistemik farmakolojik tedaviler	23
2.7.2. Lazer fotokoagülasyon tedavisi	24
2.7.3. Göz içi steroid tedavisi	26
2.7.4. Anti-VEGF tedavisi	29
2.7.5. Cerrahi tedavi	35
2.7.6. Genel sistemik yaklaşım	36
2.8. Prognoz	37

	<u>Sayfa</u>
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması	38
3.2. Argon Lazer Uygulama	39
3.3. Cerrahi Teknik	39
3.3.1. İntravitreal enjeksiyon tekniği	39
3.3.2. Fakoemülsifikasyon tekniği	40
3.3.3. Pars Plana vitrektomi tekniği	41
3.3.4. Trabekülektomi tekniği	41
3.4. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	75
7. ÖZET	77
8. ABSTRACT	78
9. KAYNAKLAR	79

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ark.	arkadaşları
b-FGF	b- Fibroblast Growth Factor
BRAVO	Branch Retinal Vein Occlusion study
BVOS	Branch Vein Occlusion Study
CRUISE	Central Retinal Vein Occlusion Study
CVOS	Central Vein Occlusion Study
DLM	Dış Limitan Membran
DM	Diabetes Mellitus
EİDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ERM	Epiretinal Membran
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Fundus Floresein Anjiyografi
FAZ	Foveal Avasküler Zon
FK	Fotokoagülasyon
GİB	Göz İçi Basıncı
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Human İmmunodeficiency Virus
HRVT	Hemisantral Retinal Ven Tıkanıklığı
HT	Hipertansiyon
ILM	İç limitan membran
IS-OS	Inner segment- outer segment
IVTA	İntravitreal Triamsinolon Asetonid
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
maks	maksimum
med	median
min	minimum
Na	Nazal

OD	Optik Disk
OKT	Optik Koherans Tomografi
ort	ortalama
PAAG	Primer Açık Açılı Glokom
PDRP	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PEDF	Pigment Epithelium Derived Factor
PRN	Pro Re Nata
PPV	Pars Plana Vitrektomi
RK	Randomize Kontrollü
ROCC	Retinal vein OCCLUSION study
RPE	Retina Pigment Epiteli
RVDT	Retinal Ven Dal Tıkanıklığı
RVO	Retinal Vein Occlusion
RVT	Retinal Ven Tıkanıklığı
s.	sayı
SCORE	Standart Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion
SMK	Santral Makula Kalınlığı
SRVT	Santral Retinal Ven Tıkanıklığı
std	standart deviasyon
Te	Temporal
TGF-β	Transforming growth factor- beta
TNF	Tumor Necrosis Factor
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	VEGF Reseptörü
VMT	Vitreomaküler traksiyon
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Sağ göze ait retina kalınlık haritası. Nazal (Na) ve temporal (Te) alanlar belirtilmiş.	5
2.2. Foveal avasküler zon histolojik kesiti	5
2.3. Foveal avasküler zon FFA görüntüsü	6
2.4. Duke-Elder'in tanımladığı retina venöz sistemin anatomisi. (1) Terminal retinal venül; (2) retinal venül; (3) minör retinal ven; (4) ana retinal ven; (5) papiller ven; (6) santral retinal ven.	8
2.5. Kan retina bariyerinin şematik resmi	9
2.6. İskemik olmayan tipte SRVT'li bir olgunun FFA görüntüsü	16
2.7. Alt temporal RVDT olan gözün FFA görüntüsünde iskemik alanlar	17
2.8. Hemisantral retinal ven tıkanıklığının şematik görünümü	17
2.9. SRVT'li bir olgunun fundus fotoğrafı	18
2.10. Üst temporal RVDT olan bir olgunun FFA görüntüsünde iskemiye bağlı hipofloresans, üst temporal vende boyanma ve az sayıda kollateraller izlenmekte	20
2.11. İskemik tipte alt temporal RVDT olan bir gözde makula ödemi	21
4.1. Makula lazer tedavili gözlerde tedavi öncesi ve sonrası EİDGK ve SMK	49
4.2. İntravitreal tedavi öncesi ve sonrası SMK	53
4.3. İntravitreal tedavi seçimine göre glokom ve katarakt görülme oranları	55
4.4. İntravitreal tedavi seçimine göre ERM gelişme oranları	56

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Retinanın tabakaları	4
2.2. RVT sistemik ve oküler nedenleri	12
2.3. RVT'de sorumlu tutulan en önemli trombofilik bozukluklar	13
2.4. Akut ve geç dönem RVT'de klinik bulgular	19
2.5. RVT'de görülen komplikasyonlar	21
2.6. RVT'de tedavi seçenekleri	23
2.7. SRVT ve makula ödemi olan olgularda anti-VEGF tedavi protokollerinin uygulandığı geniş kapsamlı çalışmaların özellikleri	32
2.8. RVDT ve makula ödemi olan olgularda yapılan büyük çalışmaların 6. ay sonuçları	33
2.9. HORIZON çalışmasının sonuçları	33
2.10. RVT'de ranibizumab tedavi özeti	34
3.1. Hastaların demografik özellikleri, muayene formu kayıtları	38
4.1. SRVT ve RVDT olgularının ilk başvuru anındaki özellikleri	43
4.2. RVT olan olguların alt tiplere göre dağılımı	43
4.3. SRVT ve RVDT olgularında eşlik eden sistemik hastalıklar ve risk faktörleri	44
4.4. 50 yaş altı ve üstü olguların eşlik eden sistemik hastalıkları ve risk faktörleri	44
4.5. Glokom yönünden olguların incelenmesi	45
4.6. SRVT ve RVDT'de EİDGK 1,0 logMAR altında ve üstünde olan gözlerin dağılımı	45
4.7. FFA ve OKT ile makula ödemi tanısı alan gözler	45

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.8. Makula ödemi tanısı koymada FFA'nın değerlendirilmesi	46
4.9. RVT klinik alt tiplerinin EİDGK ve SMK yönünden incelenmesi	46
4.10. SRVT ve RVDT olan gözlerde iskemi oranları	47
4.11. İskemik ve iskemik olmayan gözlerdeki EİDGK ve SMK	47
4.12. Makula ödemi olan gözlerde iskeminin değerlendirilmesi	47
4.13. Glokom tanılı olgularda başlangıç ve son kontroldeki EİDGK ve SMK	48
4.14. Lazer fotokoagülasyon tedavisinin EİDGK ve SMK üzerine etkisi	49
4.15. İntravitreal tedavi uygulanan gözlerin dağılımı	50
4.16. İntravitreal tedavi uygulanan ve uygulanmayan RVT'li gözlerde ilk ve son kontroldeki EİDGK ve SMK. a) SRVT'li gözlerde EİDGK ve SMK, b) RVDT'li gözlerde EİDGK ve c) SMK.	51
4.17. İntravitreal tedavi seçeneğine göre EİDGK ve SMK değerleri	53
4.18. PPV uygulanan gözlerde EİDGK ve SMK değerleri	54
4.19. SRVT ve RVDT olgularında görülen komplikasyonlar	54
4.20. İskemik gözlerde vitreus hemorajisi ve glokom	54
4.21. Panretinal ve bölgesel lazer tedavili gözlerde ERM görülme sıklığı	55
4.22. Geç müracaatın EİDGK ve SMK üzerine etkisi	57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ciddi görme kaybına yol açan retina damar hastalıkları içerisinde ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Toplumda retina ven tıkanıklıklarının (RVT) görülme sıklığı 2-8/1000 kadardır (2). Kadın ve erkeklerde aynı sıklıkta görülür. En sık rastlandığı yaş aralığı 60-70 yaştır. Hastalığın oluşumu ile ilgili patogenezi tam olarak anlaşılamamış olup, basıya bağlı fiziksel blokaj gibi lokal ve kan akımının obstrüksiyonuna neden olan hemodinamik faktörler gibi sistemik nedenlere bağlı trombüs sonucu geliştiği kabul edilir. RVT sıklıkla arter ve venin çaprazlaştığı yerde gelişmektedir.

RVT klinik olarak; tıkanıklığın yerine göre santral, hemisantral ve dal tıkanıklığı olmak üzere 3'e ayrılır. Retinanın perfüzyon durumuna göre ise iskemik ve iskemik olmayan şeklinde sınıflandırılır. Etiyolojisinde çok sayıda sistemik ve oküler nedenler sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyon (HT) RVT'nin gelişmesinde en önemli ve en sık karşılaşılan risk faktörüdür. Ancak SRVT ve RVDT için etiyolojide bazı farklılıklar mevcuttur. Örneğin glokom SRVT gelişmesinde, ven dal tıkanıklığına göre daha fazla risk oluşturmaktadır. HRVT'nin ise gelişme şekli SRVT'ye, klinik seyri ise RVDT'ye benzer.

Hastalar genellikle ani ya da günler içinde ortaya çıkan ağrısız görme kaybı ile kliniğe başvururlar. Görme azalmasına mikropsi ve metamorfopsi eşlik edebilir. RVT'ye bağlı görme kaybı; maküla ödemi, maküla non-perfüzyonu, retinal neovaskülarizasyon, vitreus içi veya intraretinal hemorajiler, traksiyonel retina dekolmanı ve bu hastalıkların ortak bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (3). Klinik, prognoz ve tedaviye yanıtı temel olarak etkileyen tıkanıklığın yeri ve retinal iskeminin miktarıdır. RVT'yi ve buna bağlı komplikasyonları değerlendirmek için klinik oftalmolojik muayeneden sonra; en sık kullandığımız yardımcı tanı yöntemleri fundus flöresein anjiyografi (FFA) ve optik koherans tomografi (OKT)'dir. Günümüzde RVT'den sonra gelişen görme kaybını önlemede ya da kaybolan görmenin tekrar sağlanmasında kesin etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Sistemik farmakolojik tedaviler, lazer fotokoagülasyonu, göz içi steroid ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonları ve bir takım cerrahi yöntemler uygulanabilmektedir. İskemik olmayan tipin iskemik tipe ilerlemesini engellemek ve diğer gözde tıkanıklık riskini azaltmak için uygulanacak en iyi yöntem, retina ven tıkanıklığı ile ilişkili hastalıkların araştırılması ve tedavi edilmesidir (4).

Bu araştırmanın primer amacı kliniğimizde RVT tanısı konmuş hastalarda risk faktörlerini ve takip sürecini araştırmaktır. İkincil amacı ise uygulanan intravitreal tedavi seçeneklerinin görme keskinliği ve santral makula kalınlığı (SMK) üzerindeki etkilerini incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi

İntrauterin hayatın ilk ayında optik vezikülün kendi içinde gömülmesi ile ikincil optik vezikül ya da optik çanak oluşur. Optik çanağı oluşturan iki yapraktan dıştaki retina pigment epitelini (RPE), içteki nörosensöryal retina tabakasını oluşturur (5).

2.2. Retina Anatomisi

Retina gözün en iç tabakası olup; arkaya doğru optik sinir, öne doğru korpus siliyare ve irisin pigment epiteli ile devam eder. Dışta koroidin Bruch membranı ile, içte vitreusla temas eder. Retina, RPE ve nörosensöryal retinadan oluşur. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa "*subretinal alan*" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp dekolmana yol açabilir.

Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerleri birleştiren bir daire ile santral (*posterior*) ve periferal (*anterior*) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6,0 mm, nazalde 5,8 mm, üstte 5,1 mm ve altta 4,8 mm geride bulunur. Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0,1 mm, midperiferde 0,14 mm ve makülanın periferinde 0,23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0,1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur (6).

Retina histolojik olarak enine kesitte fovea, optik sinir başı ve ora serrata dışında dıştan içe doğru on tabakadan oluşur (7), (Çizelge 2.1.).

Çizelge 2.1. Retina tabakaları.

1. Pigment epiteli tabakası	
2. Fotoresptör tabaka	
3. Dış sınırlayıcı membran	
4. Dış nükleer tabaka	→ Fotoresptör çekirdeklerini içerir.
5. Dış pleksiform tabaka	→ Fotoresptörlerin sinaptik uçları ile horizontal ve bipolar hücreler arasındaki bağlantıları içerir.
6. İç nükleer tabaka	→ Müller, amakrin ve horizontal hücrelerin çekirdeklerini içerir.
7. İç pleksiform tabaka	→ Bipolar ve amakrin hücrelerinin aksonlarını, ganglion hücrelerinin dendritlerini ve sinapslarını içerir.
8. Ganglion hücre tabakası	→ Ganglion hücrelerinin gövdelerini içerir.
9. Sinir lifi tabakası	→ Ganglion hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur.
10. İç sınırlayıcı membran	

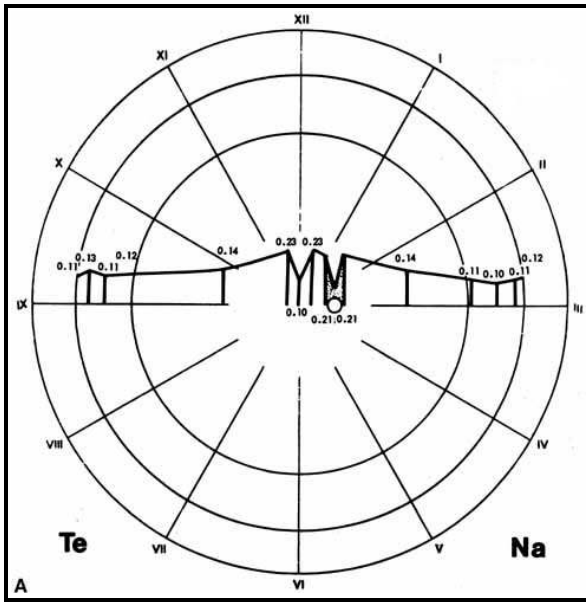
2.2.1. Makula

Makula, optik diskin temporalinde, alt ve üst temporal damar arkları arasında sınırlanmış şekilde bulunmaktadır ve ortalama 5,5 milimetre çapa sahiptir. Sinir lifi tabakası bulunmaması, buna karşılık iki veya daha fazla sıra gangliyon hücre tabakasına sahip olması ile retinanın diğer bölgelerine göre histolojik olarak da farklılık gösterir.

Makroskopik olarak keskin sınırlarla belirlenememekle birlikte, makulayı anatomik olarak birkaç bölümde incelemek fonksiyonel anatominin de daha net anlaşılmasına katkıda bulunacaktır; bu ayrım özellikle histolojik kesitlere dayanılarak yapılmaktadır.

2.2.2. Fovea

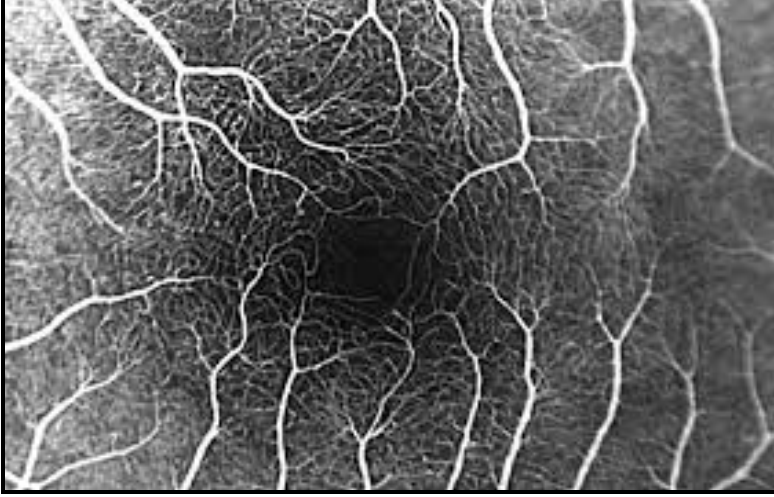
Yaklaşık 1500 mikron çapında, foveolada 0,15 mm ve en kalın yerinde 0,23 mm kalınlığında olup, retinanın merkezi bölgesini oluşturur (Şekil 2.1.). Fovea, 22 derecelik bir eğime sahip ince bir tabakadır. Santral koni demetini çevreleyen, taban kısmı foveoladır; kalınlığı 0,15 mm ve genişliği 0,35 mm'dir. Foveola içinde umbo olarak bilinen küçük bir çukurlaşma vardır. Foveada koni fotoresptörler ve Müller hücreleri yoğun şekilde bulunurken, rod fotoresptörler bulunmamaktadır (8). Aynı zamanda fovea bölgesindeki kan damarları, ganglion hücreleri ile hücrelerin nükleer ve pleksiform tabakaları, retinanın diğer bölgelerinde olduğu gibi konilerin üzerinde durmak yerine, yana çekilmiş durumdadır. Bu durum ışığın engellenmeden konilere ulaşmasını sağlar.



2.2.3. Foveal Avasküler Zon (FAZ)

Makulanın 0,25-0,50 milimetre çaplı geometrik merkezidir; retinal kapillerlerden yoksun olması bu bölgeye adını veren özelliğidir (Şekil 2.2.). Bu bölgenin net sınırları özellikle FFA ile tespit edilebilir (Şekil 2.3.). FAZ; uzamış ve eksternal limitan membran ile bağlantılı yoğun kon fotoreseptörlerini içerir. Dış segmentlerin uzaması sonucu dış limitan membran dışa doğru çıkıntı yapar, bu durum "*fovea eksterna fenomeni*" olarak adlandırılır (9).





Şekil 2.3. Foveal avasküler zon FFA görüntüsü.

2.2.4. Foveola

Merkezdeki 350 mikron çaplı bölgedir; gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabakadan yoksundur.

2.2.5. Umbo veya Clivus

Fundus muayenesi sırasında ışık reflesinin alınmasını sağlayan küçük çukurluktur, makulanın merkez noktası olarak da adlandırılabilir; yaklaşık 150-200 mikron çapa sahiptir. Optik diskten yaklaşık olarak 0,8 milimetre aşağıda ve 3,4 milimetre temporalde yer almaktadır. En yüksek görme keskinliğine karşılık gelen noktadır. Işık refleksi sağlıklı genç bireylerde net şekilde izlenebilirken, ilerleyen yaşla birlikte önceki parlaklığını bir miktar kaybeder.

2.2.6. Parafovea ve Perifovea

Foveayı çevreleyen 500 mikron genişliğindeki halkasal bölge parafovea olarak adlandırılır. Parafoveal alanda 4-6 sıra gangliyon hücresi ve 7-10 sıra bipolar hücre bulunmaktadır.

Parafoveal alanı çevreleyen 1500 mikron genişliğindeki halkasal bölge perifovea olarak adlandırılır. Makulanın perifer sınırını oluşturmaktadır ve 5,5 mm çapa sahiptir. Fovea çapı (1,5 mm) +2 X parafovea kalınlığı (2 X 0,5 mm) +2 X perifovea kalınlığı (2 X 1,5 mm) makula çapını oluşturur (5,5 mm). Perifoveal bölge gangliyon hücre tabakasının tek sıra halinde bulunduğu bölgede sonlanır. Bu bölge, gangliyon hücre, iç

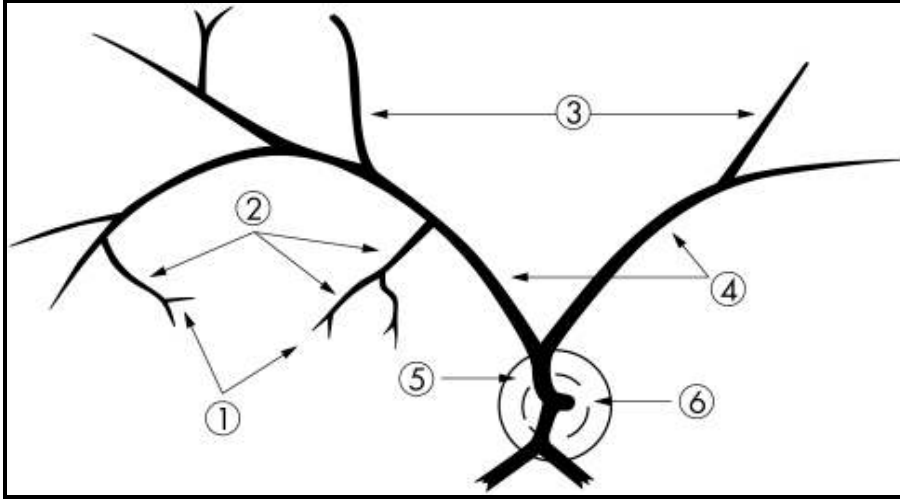
nükleer ve dış pleksiform tabakaların en kalın olduğu, dolayısıyla retinanın en kalın olduğu bölgedir; birkaç sıra gangliyon hücre ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içermektedir. Makula bölgesinde dış pleksiform tabakaya Henle tabakası adı verilmektedir.

2.3. Retina Kan Akımı

Göz ve orbita yapılarının beslenmesi internal karotis arterin dalı olan oftalmik arterden olur. Oftalmik arter optik kanaldan optik sinirin dışında ve altında orbitaya girer. Santral retina arteri oftalmik arterin birinci dalıdır. Retinanın 1/3 dış tabakası koriokapillaristen, 2/3 iç tabakası ise santral retina arterinden beslenir. Santral retina arteri göz küresinin 12-20 mm arkasında optik sinire girer. Lamina kribrozadan geçip bulbusa girerken internal elastik laminasını kaybeder, medial müsküler katının bütünlüğü bozulur ve üst ve alt dallara ayrılır. Yani santral retina arterinin büyük dalları arteriöl özelliğini taşımaktadır. Bu iki ana dal nazal ve temporal dallara ayrılır. Nazal dallar doğrudan ora serrataya doğru yönelirken, temporal dallar fovea santralis etrafında ark oluşturduktan sonra ora serrataya yönelir. Retina arteriyolları arasında anastomoz yoktur (10). Damar çeperi saydamdır, oftalmoskopta görülen yapı kan sütunudur.

Silyoretinal arter koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Fluoresein anjiyografisinde, retina arterlerinden önce koroid ile beraber boyanır. Silyoretinal arter, olguların ancak %6-20'sinde bulunur.

Retina venöz drenajının klasik anatomisi Şekil 2.4.'de gösterilmiştir (11). Retinanın venleri esas olarak arterlerin dağılımını izler ve az miktarda bağ dokusu ile desteklenen bir endotel katından oluşur. Arterleri çaprazladığı bölgede arterle aynı kılıf içindedir. Çapraz yerlerinde arter vitreus tarafındadır. Santral retina veni retinanın 2/3 iç tabakasının kanını toplar ve lamina kribrozadan gözü terk eder. Santral retina arterinin dışında seyrederek oftalmik venlere dökülür. Oftalmik venler de kavernoöz sinüse dökülerek retinanın venöz kanını taşır.



Şekil 2.4. Duke-Elder'in tanımladığı retina venöz sistemin anatomisi. (1) Terminal retinal venül; (2) retinal venül; (3) minör retinal ven; (4) ana retinal ven; (5) papiller ven; (6) santral retinal ven.

Retina arteriyolleri ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri de iç kan retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1'dir. Retina kapillerleri yüzeyel ve derin olmak üzere, iki ağ şeklindedirler. Yüzeyel kapillerler, retinanın sinir lifleri katındadırlar. Derin kapillerler, iç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerindedirler. Derin kapillerler, yüzeyel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara dikey doğrultuda bağlıdırlar. Dış pleksiform kat, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen katlar arasındadır.

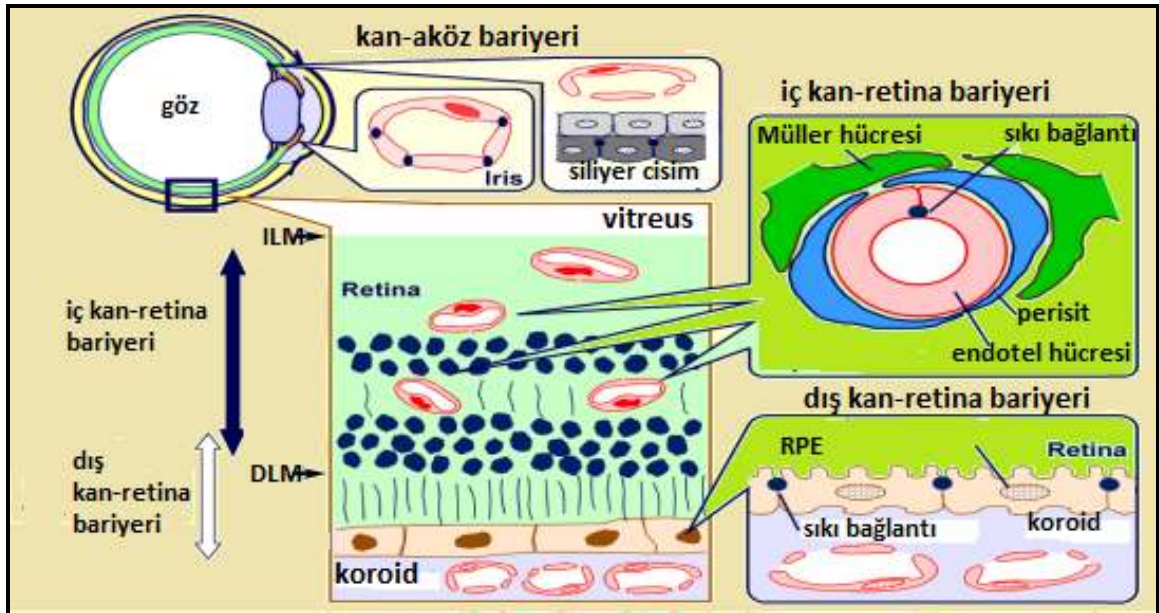
2.3.1. Makula kan akımı

Retinanın geneline benzer şekilde makulanın da dış 1/3 bölümü koryokapillaristen, iç 2/3 bölümü ise arteria centralis retinadan beslenmektedir (10). Arter dalları sinir lifi tabakasında iç limitan membrana yakın seyretmektedirler. Retinanın genelinde gangliyon hücre tabakası ile sinir lifi tabakasında yerleşik yüzeyel ve iç nükleer tabakada yerleşik derin olmak üzere 2 kapiller ağ bulunurken, perifoveal bölgede gangliyon hücre tabakasında yer alan yalnızca bir kapiller tabaka yer almaktadır. FAZ iç nükleer tabakada yerleşik olan bir kapiller vasküler halka ile çevrilidir.

Retina ve makula kan akımına katkısı olması nedeniyle kısaca koroid kan akımından da bahsetmek gerekir. Koroid uzun ve kısa posterior siliyer arterler ile anterior siliyer arterlerin rekürren dallarıyla beslenir. Vorteks sisteme boşalır. Kan damarları, melanositler, sinirler, bağ dokusu ve sulu müsin ekstrasellüler sıvıdan oluşmaktadır. Koroid içten dışa doğru 3 tabakada incelenir: Bruch's membranı, vasküler tabaka ve suprakoroid. En içte yer alan Bruch membranı, RPE ve koryokapillaris bazal membranları ile elastik ve kollajen tabakalardan meydana gelmektedir. Makula altındaki koryokapillaris lobule bir yapıya sahiptir. Fovea altı bölge koroidin en kalın olduğu kısımdır. Fovea altında 0,22-0,30 mm olan koroid kalınlığı, perifer retina doğru gidildikçe azalarak 0,10-0,15 mm'ye kadar düşer. Bunun nedeni santraldeki arter ve orta-büyük venlerin daha fazla yoğunlukta olmasıdır. Koroidin vasküler tabakası da 3 tabakada incelenebilir: Koryokapillaris, Sattler tabakası ve Haller tabakası.

2.4. Kan Retina Bariyeri

Retinal dokuyu sistemik dolaşımdan ayıran iki bariyer vardır. Dış kan retina bariyeri RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (zonula occludens ve zonula adherens) oluşmaktadır. İç kan-retina bariyeri ise retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır (Şekil 2.5.). Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadır.



Şekil 2.5. Kan retina bariyerinin şematik resmi.

Maküladaki retinal damarlar, endotelial hücrelerin bariyer özelliğini koruyan Müller glial hücrelerinin sonlanmaları ile (ganglion hücre tabakası plexusunda ise astrosit sonlanmaları ile) çevrenirler. Glial hücreler, vasküler endotel tarafından sağlanan bariyeri güçlendiren (örneğin glial hücre kökenli nörotrofik faktör ve neurturin) veya zayıflatan (dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), tümör nekroz faktör (TNF) gibi) faktörleri salgılayabilir. Endotelial hücrelerin bariyer fonksiyonlarını kontrol eden en önemli moleküllerden biri, vasküler permeabilite faktörü olarak da adlandırılan vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF).

VEGF, RPE hücreleri tarafından üretilir, koroidal vasküler endotelin yüksek geçirgen ve pencereli karakterini desteklemek için RPE hücrelerinin bazal (koroidal) tarafından salgılanır. Müller hücrelerinin ekspresyonunun ve VEGF sekresyonunun arttığı hipoksik koşullarda, iç kan-retina bariyeri yoğun VEGF etkisinde kalır. Makromoleküller ve iyonlar pasif difüzyonla dolaşımdan retinaya geçemezler, bunlar selektif aktif transport ile retinaya girerler. Sayısız fenestrasyonlar, pinositik veziküller içeren ve sıkı bağlantılardan yoksun olan koriokapillaris, makromoleküllere oldukça geçirgendir ve bu nedenle kan-retina bariyerinin yapısına katılmaz. RPE ve koriokapillaris arasında uzanan Bruch membranı, sadece geniş moleküllere karşı bir difüzyon bariyeri görevi görür (12).

2.5. Makula Ödemi

Makula ödemi fovea çevresindeki retina tabakaları arasında sıvı birikimi ile karakterize olup birçok etmene bağlı olarak gelişebilen nonspesifik bir bulgudur. Ödemin maküler bölgeyi seçmesinin nedeni; muhtemelen perifoveal kapillerlerden sızan sıvının toplanmasına izin veren, Henle tabakasının gevşek bağlanmış iç lifleridir. Katkıda bulunan diğer bir faktör ise foveal bölgede Müller hücrelerinin olmayışıdır. Klinik olarak; maküler alanda retinanın intrasellüler ve/veya ekstrasellüler boşluklarında lokalize genişlemeler görülür.

2.6. Retinal Ven Tıkanıklığı

Retinal ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır (13). Kadınlar ve erkeklerde sıklığı eşittir. Daha çok 60-70 yaşlar arasında görülür. RVDT, SRVT'ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür (14).

2.6.1. Patogenez

Hastalığın oluşumu ile ilgili patogenez tam olarak anlaşılamamış olup, basıya bağlı fiziksel blokaj gibi lokal ve kan akımının obstrüksiyonuna neden olan hemodinamik faktörler gibi sistemik nedenlere bağlı trombüs sonucu geliştiği kabul edilir. Arterio-venöz çaprazlaşma bölgesinde kalınlaşmış arterin ven üzerine bası yapması ve tromboz oluşumu ile ven tıkanıklığının olduğu öne sürülmektedir (14). Arterio-venöz çaprazlaşma bölgesinin dışındaki yerlerde görülen tıkanıklıklarda enflamatuvar etiyolojinin patogenezde yer aldığı düşünülmektedir.

Retinada çaprazlaşma bölgelerinde ve lamina kribrozanın arkasında arterler ve venler ortak adventisya kılıfı paylaşırlar. Adventisyal kılıfın kontraksiyonu ve sertleşen arterin retina venine bası yapması, ayrıca retina arteri ve veninin anatomik ilişkisi nedeniyle aterosklerotik retina arteri kan akımında türbülansa yol açarak endotel hasarına neden olur ve bu da pıhtı oluşumuna zemin hazırlar. Histopatolojik çalışmalarda da arterio-venöz çaprazlaşma ve tıkanıklık bölgesinde tromboz ve arter duvarında sklerotik değişiklikler gözlenir. SRVT'de pıhtı lamina kribrosa seviyesinde olup burada santral retina arteri ve veni oldukça yakın ilişkidir. Klinik ve hayvan çalışmaları ile elde edilen sonuçlar iskemik olmayan SRVT'nin lamina kribrozanın arkasında yerleşik pıhtıya bağlı oluştuğunu, iskemik SRVT'nin ise ciddi retina arter hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (15).

RVDT'de pıhtı arter-ven çaprazlaşma yerinde olup burada arter ve ven ortak bir adventisyal kılıfla çevrilidir ve bu kılıfın kasılması ile ven lümeni daralmaktadır (16). Ven dal tıkanıklığı olgularının %53-99'unda bu bölgelerde venler yön değiştirerek arterlerin altından geçerler ve bunun sonucunda da ven lümeninde fokal daralma oluşur (17). Ven lümenin %33'üne kadar daralma meydana gelebilir (18). Bazı çalışmalarda aksiyal uzunluğu az olan gözlerde vitreusun arterio-venöz çaprazlaşma bölgelerine bası yapması sonucu ven dal tıkanıklığı riskinin arttığı gösterilmiştir (19).

Yapılan çalışmalarda RVDT’de kan akımındaki değişikliğin arter-ven çaprazlaşma yerinde duvar hasarına ve endotel proliferasyonuna neden olduğu belirtilmiştir. 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 (20). Ven dal tıkanıklıklarının %98’i temporal kadranda, bunların %63’ü ise arteriovenöz çaprazlaşmaların sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşur. Bütün ven dal tıkanıklıklarının yaklaşık %17’si makulayı drene eden küçük damarların tıkanıkları ile oluşur (21). Olguların %5-10’unda diğer gözde ven tıkanıklığı gelişir.

2.6.2. Etiyoloji

RVT’ye neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır (22). Bunlar sistemik ve göz ile ilgili nedenler olmak üzere 2’ye ayrılır (Çizelge 2.2.).

Çizelge 2.2. RVT sistemik ve oküler nedenleri.

Sistemik nedenler	Oküler nedenler
Hipertansiyon (HT)	Primer açık açılı glokom
Ateroskleroz	Primer açı kapanması glokomu
Diabetes Mellitus (DM)	Oküler hipertansiyon
Hematolojik nedenler	Hipermetropi
Oral kontraseptif kullanımı	Travma
Hamilelik	Optik disk lezyonları
İnflamatuvar nedenler	
Serebrovasküler hastalık	
Sigara kullanımı	
Artmış vücut/kitle indeksi (>24 kg/m ²)	
Kronik pulmoner hastalıklar	
Tiroid ve gastrointestinal sistem hastalıkları	

a) Sistemik nedenler

HT retina ven tıkanıklığında görülen en sık ve en önemli risk faktörüdür (23). HT gözün perfüzyon basıncını artırır ve göze gelen kan akımı artar. Artmış kan akımı otoregülasyonla düzenlenir ve vazokonstriksiyonla arterin lümeni daralır. Artarda oluşan vazokonstriksiyon atakları arter duvarında fibrinoid nekroz ve skleroza yol açarak damarın sertleşmesine ve kalınlaşmasına neden olur. Arter ve venin ortak kılıfı paylaştığı yerde kalınlaşmış ve sertleşmiş arterin vene basması sonucunda ven tıkanıklığı görülür (24-26).

Ateroskleroz, damar lümeninde daralmaya yol açarak kan akımında düzensizliğe neden olur. Yaşlı popülasyonda santral retina arteri ve venindeki sklerotik değişikliklere bağlı lümen daralması ve endotel proliferasyonu kan akımını değiştirerek pıhtı gelişimine neden olur. Hiperkolesterolemi aterosklerozun ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörüdür (22, 26).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinin yüksek olması ve hafif- orta düzeyde alkol tüketimi retinal ven tıkanıklığı riskini azaltan faktörlerdir.

DM'de anormal eritrosit kümeleşmesi, trombosit yapışması ve kümeleşmesinde artış mevcuttur. Glukozun yüksek olması nedeniyle salınımı artan büyüme hormonu, fibrinojen ve alfa-2 makroglobulin gibi serum proteinlerinin sentezini arttırarak hiperviskoziteye neden olur. DM'de görülen bazal membran ve endotel hasarı da kan akımında değişikliklere yol açar (27).

Hematolojik nedenler olarak değerlendirildiğinde; pıhtılaşma ve pıhtılaşmayı önleyici sistemlerin uyumlu bir şekilde çalışması çok önemlidir. 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 ve pıhtılaşma sistemindeki bozukluklar (Çizelge 2.3.) retina ven tıkanıklığı gelişiminde önemli rol oynar (28-32). RVT olgularında anti-fosfolipit sendrom ve hiperhomosisteinemi yönünden tüm olguların taranması önerilmektedir. Elli yaş altındaki olgularda ilave olarak genetik trombofili nedenleri de araştırılmalıdır (33).

Çizelge 2.3. RVT'de sorumlu tutulan en önemli trombofilik bozukluklar (Rehak'dan, 32).

Anti-fosfolipit sendrom
Hiperhomosisteinemi
Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu)
Protein C ve S eksikliği
Antitrombin eksikliği
Protrombin gen mutasyonu (G20210A)

Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı damar duvarında intima proliferasyonuna ve pıhtılaşma sisteminde anormalliklere yol açarak pıhtı oluşumuna neden olur. Hamilelikte artan östrojen nedeniyle meydana gelen ven dilatasyonuna bağlı kan akım bozukluğu pıhtı oluşma riskini artırmaktadır. Ayrıca preeklampatik hamilelerde HT'a bağlı olarak retina arterlerinde kalıcı sklerotik değişiklikler oluşur (34). Günümüzde infertil

popülasyonun artması, in vitro fertilizasyon tedavisindeki gelişmeler oral kontraseptiflerin kullanım oranını arttırmıştır (35). Vessey ve ark. oral kontraseptif kullanımıyla artan tek göz hastalığı olarak RVT'yi göstermiştir (36). Kirwan ve ark. 35 yaş altında RVT olan kadın hastaların %66'sının oral kontraseptif kullandığını bildirmiştir (37). Bu görüşlerden farklı olarak Scoditti ve ark. düşük doz östrojen içeren oral kontraseptiflerin serebral venöz tromboz ve iskemik infarkt için riski arttırdığını ancak; retinal arteriyel ya da venöz tromboz riskini arttırmadığını öne sürmüştür (38).

Maligniteler, büyük cerrahi travmalar, doğum, kalp krizi, lokal hipoksi ve diüretik kullanımı vende staza ve viskozite artışına yol açar.

Green ve ark.'nın çalışmasında SRVT olan olguların %48'inde pıhtı bölgesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterilmiş ve artmış inflamatuvar aktivitenin etiyolojide rolü olduğu öne sürülmüştür (39). Dodson ve ark. ise SRVT'si olan olgularda serum C-reaktif proteini, sedimantasyonu, serum viskozite seviyelerini yüksek bulmuşlar ve olgularda inflamatuvar aktivitenin arttığını belirtmişlerdir (24). Santral retina veninde birincil inflamasyon nadirdir. Özellikle genç yaştaki RVT olgularında inflamatuvar nedenler daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Paranasal sinüzit, kavernoöz sinüs trombozu, yüzdeki erizipel, oftalmik herpes zosterin SRVT ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (28). Retrobulber inflamasyon, optik nörit, orbita selülit gibi çevre dokularda oluşan inflamasyon santral retina veninde de inflamasyona yol açarak SRVT'ye neden olabilir (40). Bazı yayınlarda Graves hastalığı, karotikokavernöz fistül, hepatit B aşısı, HIV virüsü, human herpes virus 6 ve sistemik lupus eritematozus ile SRVT arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (22, 41-45). Yapılan çalışmalarda genç yaştaki RVT olgularında sarkoidoz, sifiliz ve tüberküloza bağlı periflebit tespit edilmiştir (46-48). Bu durum RVT'de özellikle dal tıkanıklığında inflamatuvar nedenlerin etiyolojide rol oynayabileceğini göstermiştir.

Zhou ve ark.'nın çalışmasında 4439 RVT olan hasta 10 yıl boyunca takip edilmiş; HT, hiperlipidemi, düşük kognitif fonksiyon ve serebral infarkt/ hemoraji artmış RVT riskiyle ilişkili bulunmuştur (49). Artmış vücut kitle indeksi hem 50 yaş üstü, hem de 50 yaş altı RVT'li olgularda DM'den bağımsız olarak gösterilmiş bir risk faktörüdür (50, 51).

Sigara hem RVT gelişimi, hem de RVT geçiren hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimi yönünden risk oluşturmaktadır. Sigara içen RVT'li erkek hastaların, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından en riskli grup olduğu gösterilmiştir (52).

Yapılan bir çalışmada ise genel olarak sigara içiciliği RVT ile anlamlı olarak ilişkili saptanmamışken, geçmişte sigara içicisi olma anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir (53).

RVT'li erkek hastaların %42'sinde, kadın hastaların %33'ünde uykuyla ilişkili solunum bozuklukları izlenmiştir (54). Başka bir çalışmada ise RVT olan hastaların %37'sinde uyku apne sendromu izlenmiştir (55). Hayreh ve ark. çalışmasında SRVT olan hastalarda HT, peptik ülser, DM ve tiroid hastalıkları; RVDT hastalarında ise HT, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, peptik ülser, DM ve tiroid hastalıkları kontrol grubuna göre daha sık izlenmiştir (56).

b) Oküler nedenler

Göz ile ilgili nedenler arasında RVT ile yakın ilişkisi olan en önemli hastalık primer açık açılı glokomdur (PAAG). Glokomda göz içi basıncının yükselmesi sonucu retina veninde staz ve kan akımında yavaşlama meydana gelir. Göz içi basıncı yüksekliğinde optik diskteki glial doku kaybı nedeniyle damarsal yapılar yer değiştirir ve santral retina veni lamina kribrosa tarafından basıya maruz kalır. Santral retinal ven tıkanıklığının gelişmesinde glokom, ven dal tıkanıklığına göre daha fazla risk oluşturmaktadır (57). SRVT olan olgularda PAAG sıklığı %5,7 ile %66 arasında değişen oranlarda verilmiştir (58-61). Glokom ve oküler hipertansiyondan bağımsız olarak cup/disk oranının büyüklüğü de RVT ile ilişkili bulunmuştur. Hem SRVT hem de RVDT olgularında kontrol grubuna göre cup/disk oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Cup/disk oranında her 0,1 artış, RVT için %40 risk artışı oluşturmıştır (62).

Hipermetropi olsun veya olmasın göz aksiyel uzunluğunun normalden kısa olduğu küçük gözlerde, orantılı olarak sklera kanalının daha dar olacağı ve eğer komşu arterde sklerotik değişiklikler mevcutsa, bu darlığın ven drenajını olumsuz yönde etkileyebileceği ileri sürülmüştür (63, 64).

Oküler travma sonrası RVT'nin farklı tipleriyle karşılaşılabilir. Bu tıkanıklıkların patogenezi direkt endotel hasarıyla açıklanmaktadır (65).

Optik disk drusen ve ödemi lamina kribroza düzeyinde vene bası yaparak SRVT'ye yol açabilmektedir (66). Optik disk melanositomasının santral retina venine bası yaparak tıkanıklığa neden olduğu bildirilmiştir (67).

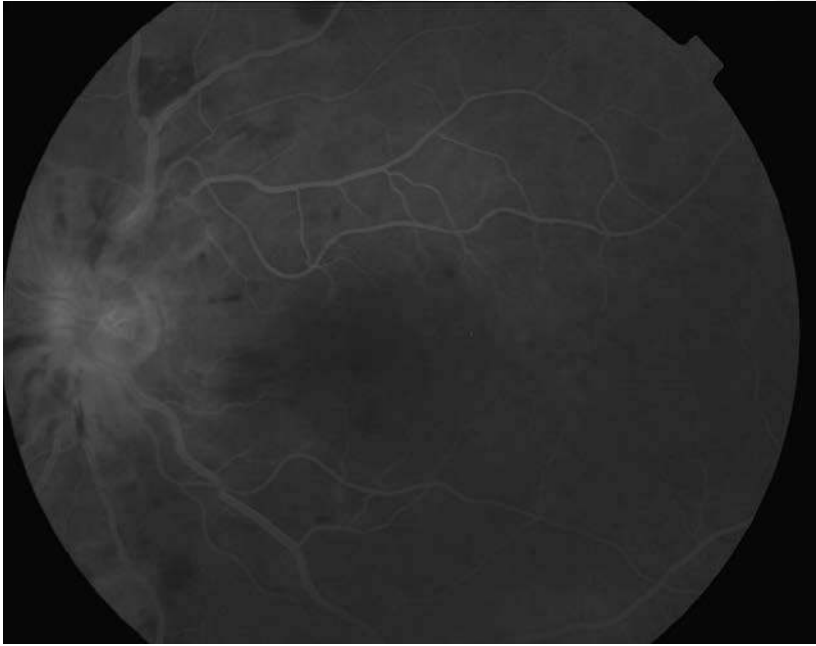
2.6.3. Sınıflandırma

RVT santral retinal ven, dal ve hemisantal ven tıkanıklığı olmak üzere üçe ayrılır.

a) Santral retinal ven tıkanıklığı

SRVT klinik olarak üç gruba ayrılır: iskemik olmayan SRVT (venöz staz retinopati – perfüze tip), iskemik SRVT (perfüze olmayan tip) ve daha nadir görülen papilloflebit.

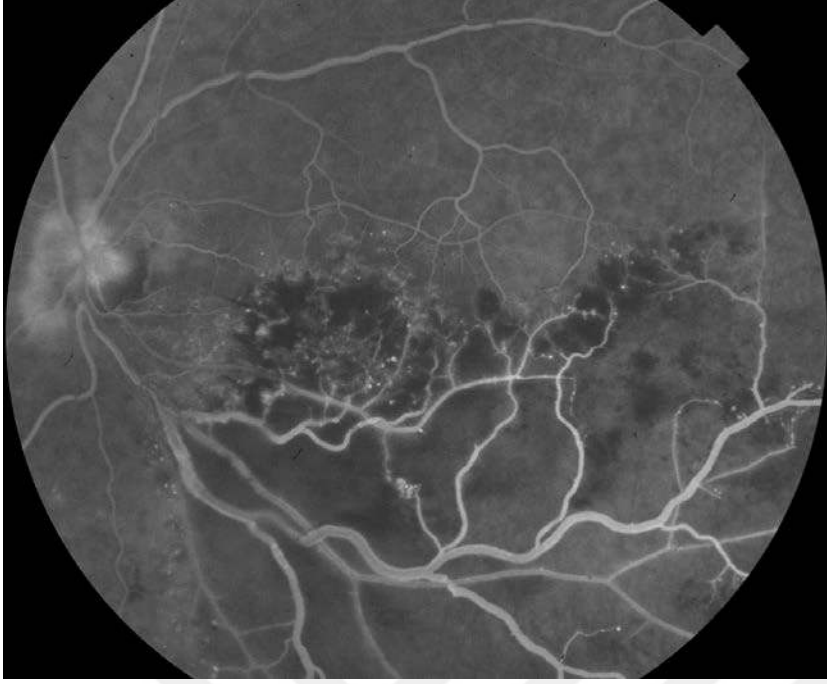
Olguların çoğunluğu iskemik olmayan tiptir (Şekil 2.6.). Makula ödemi iskemik tipte (olguların %20'si) daha sık ve şiddetli görülür. Makula ödemiye bağlı görme keskinliği oldukça düşüktür. Afferent pupil defekti mevcuttur. FFA'de 10 disk çapından fazla perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip için belirleyici olarak kabul edilir (68). Papilloflebit genç erişkinlerin SRVT'sidir (69). Sıklıkla 20-30 yaş grubunda görülmekte, optik disk ödemi belirgin olup tabloya enflamatuar ve tıkaçıcı mekanizmalar katılmaktadır.



Şekil 2.6. İskemik olmayan tipte SRVTli bir olgunun FFA görüntüsü.

b) Retina ven dal tıkanıklığı

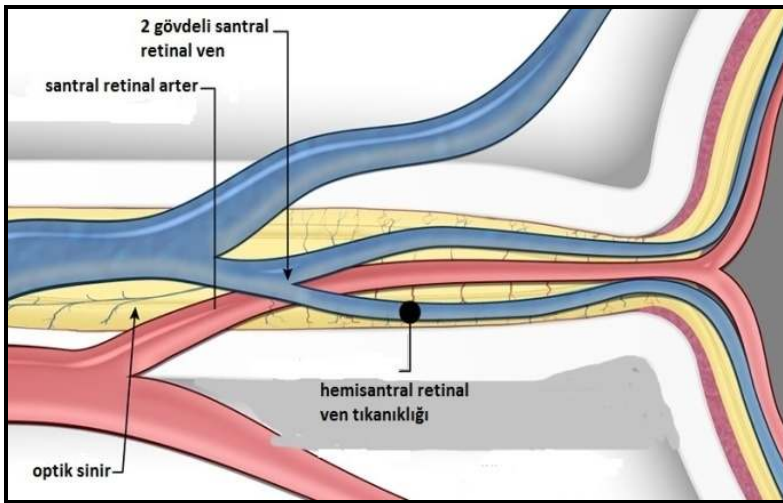
RVDT tıkanıklık yerine ve perfüzyon durumuna göre sınıflandırılabilir. Tıkanıklık yerine göre; periferik RVDT ve makula ven dal tıkanıklığı olmak üzere ikiye ayrılır. Perfüzyon durumuna göre; iskemik tip ve iskemik olmayan tip olmak üzere ikiye ayrılır. İskemik tip RVDT'nin %20-30'unu oluşturur. FFA'da 5 disk çapından daha geniş perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip olarak kabul edilir (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. Alt temporal RVDT olan gözün FFA görüntüsünde iskemik alanlar.

c) Hemisantral retinal ven tıkanıklığı (HRVT)

Gözlerin %20'sinde santral retina veni lamina kribrosa posteriorunda birleşmeden optik sinire süperior ve inferior olmak üzere iki ayrı dal halinde girer ve sinir içinde birleşir (Şekil 2.8.). Bu gözlerde dallardan biri optik sinir içinde tıkanırsa hemisantral ven tıkanıklığı ortaya çıkar. Bu tıkanıklığın gelişme şekli SRVT'ye, klinik seyri ise RVDT'ye benzer (70).



Şekil 2.8. Hemisantral retinal ven tıkanıklığının şematik görünümü.

2.6.4. Klinik

RVT'de olgular ani ya da günler içinde ortaya çıkan ağrısız görme kaybından şikayet ederler. Şayet makula etkilenmemişse merkezi görme korunur. Bu olguların görme alanlarında kısmi ya da absolu skotomlar ve etkilenen sahaya uyan bölgelerde periferik depresyonlar görülür. Görme azalmasına mikropsi ve metamorfopsi eşlik edebilir.

SRVT'de 4 kadranda alev şeklinde kanamalar, genişlemiş ve kıvrımlı retina venleri ve optik disk ödemi görülür (Şekil 2.9.). Disk sınırları siliktir. İskemik tipte kanamalar daha şiddetlidir ve pamuk yığını eksudalar daha sık ve çok sayıda görülebilir. Relatif afferent pupil defekti klinik tabloya eşlik eder. Kanamalar retina ve koroid detaylarını kaybedecek kadar yoğun olabilir. Tıkanıklıktan önceki ven bölümü zamanla sklerotik hale gelebilir. Vene eşlik eden arter ise daralmış ve kılıflanmış olabilir.



Şekil 2.9. SRVT'li bir olgunun fundus fotoğrafı.

Akut SRVT'de en belirgin bulgu yüzeysel yerleşimli mum alevi tarzında kanamalardır. Kanamaların foveada olması erken görme kaybına neden olabilir. Kanamalar haftalar aylar sonra kaybolabilir ya da daha uzun süre kalabilir. Bazen iç limitan membran ile hyaloid arka yüzü arasında seviye veren retina önü kanamalar ya da vitreus kanaması şeklinde görülebilir. Akut fazda görülen bulgular 6-12 aylık iyileşme dönemi boyunca yavaş yavaş kaybolur.

SRVT kronik fazında intraretinal hemorajiler absorbe olduktan sonra mikrovasküler anomaliler ve kollateraller gözlenir. Kollateraller SRVT'de kronik dönemin tipik bulgularındandır. Kollateral damarlar genellikle horizontal rafeyi çaprazlar. Altı ay içerisinde etkili kollateral gelişimiyle 5/10 ve üzerinde görme oluşabilmektedir. Burada prognozu belirleyici faktör etkilenen bölge, bölgenin genişliği ve makuladaki iskeminin derecesidir. Kronik dönemdeki yeni damarlanmalar retina yüzeyi ve vitreusta kanamalara neden olabilir (Çizelge 2.4.). Mikroanevrizmalar, retina içi küçük damar anomalileri, damarlarda incelleme, kılıflanma, sert eksudalar ve kistoid makula ödemi kronik dönemde görülen diğer bulgulardır. Yapılan çalışmalarda kistoid makula ödemi sıklığının %25 ile %90 arasında değiştiği bildirilmektedir.

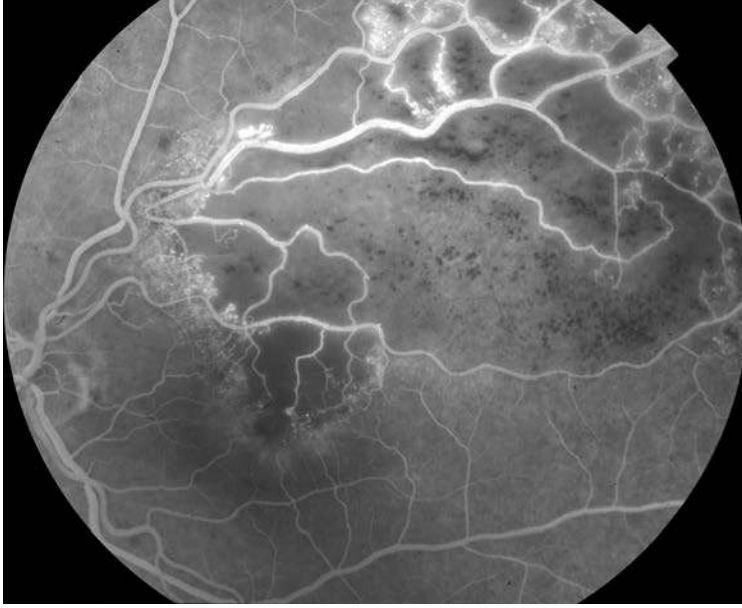
Olguların yaklaşık %20'sinde kapiller perfüzyon yokluğu ile ilişkili arteryel, venöz veya kapiller makroanevrizmalar gelişebilir.

Çizelge 2.4. Akut ve geç dönem RVT'de klinik bulgular (Rehak'dan, 32).

Akut RVT	Kronik RVT
İntraretinal hemoraji	Kistoid makula ödemi
Sert eksuda	RPE atrofi
Yumuşak eksuda	ERM
Optik disk ödemi	Kollateraller
Makula ödemi	Retina veya OD neovaskülarizasyonu
Dilate, tortuos retinal ven	Rubeosis iridis, neovasküler glaukom
	Vitreus hemorajisi
	Retina dekolmanı

SRVT'de görme keskinliği iskemik olmayan tipte 1/10'un üzerinde iken, iskemik tipte 1/10'un altındadır. İskemik tipte makula ödemi gerilese de görsel prognoz kötüdür. Olguların %70'inde 1 yıl içinde görme keskinliğinde 2 sıra ve daha fazla artış gözlenir. 1 yıl sonra başvuran olgularda görme keskinliğindeki bu düzelme oranı %32'lere düşer (13, 68). Makula ödemi geriledikten sonra final görme keskinliği, iskemik olmayan olguların %83'ünde 0,2 ve üzerindeyken; iskemik olgularda bu oran sadece %12'dir (71).

SRVT kliniğine paralel şekilde RVDT'de etkilenen vene ait retina bölgesinde benzer bulgularla karşılaşırız. Arter-ven çaprazlaşmalarının üst temporal bölgede daha sık olmasından dolayı RVDT bu bölgede daha fazla görülür (Şekil 2.10.). Anatomik olarak nazal bölgedeki arter ve venler birbirlerine paralel olduğundan tıkanıklık en az bu bölgede görülür. Yapılan çalışmalarda ven dal tıkanıklığı en sık üst temporal vende (%61,8) görülmektedir (71). Tedavisiz maküler ven dal tıkanıklığı olgularının %20'sinde görme keskinliğinde düzelme görülür.



Şekil 2.10. Üst temporal RVDt olan bir olgunun FFA görüntüsünde iskemiye bağlı hipofloresans, üst temporal vende boyanma ve az sayıda kollateraller izlenmekte.

2.6.5. Tanı

RVT'de tanı öykü ve klinik muayene ile konulabilir. FFA ile retinanın perfüzyon durumu ve OKT ile retina kalınlığı, makula ödemi, epiretinal membran ve seröz makula dekolmanı değerlendirilebilir.

Fundus floresein anjiyografi; hastalığın tanısı, tıkanıklık derecesinin tespiti ve takipte kullanılan en etkili yöntemdir. Ancak akut evrede kanamalar floreseini engelledikleri için görüntüyü bozarlar. Floresein anjiyografide özellikle iskemik tipte yaygın kanamaya ve perfüzyona kapalı alanlara bağlı belirgin hipofloresans gözlenir. Kanamalar gerileyince iskeminin derecesi belirgin hale gelir. Makula ödemi kistoid boşluklar veya yaygın kaçak nedeniyle diffüz olabilir. Özellikle ven duvarları olmak üzere retina damarları tıkanıklık bölgesinde floresein ile boyanabilir. SRVT'de dilate optik sinir başı kapillerleri ve optik diskten sızıntı görülebilir. Retina ve optik diskte yeni damarlanmalara bağlı sızıntı ortaya çıkar. Kollateral damarlar neovasküler damarların aksine floresein sızdırmaz. Geç dönemde kollateral damarlar, mikroanevrizmalar, persistan makula ödemi ve pigmenter değişiklikler izlenir.

OKT'de akut fazda kistik değişikliklerin olduğu makula ödemi görülür. Fovea santralinden geçen vertikal OKT kesitinde ödemli ve normal retina arasında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi retinal ven tıkanıklığı için patognomoniktir. Eşlik eden vitreoretinal adezyonları, maküler hole, vitreomaküler traksiyon sendromu (VMT), epiretinal membran (ERM) OKT ile takip edilebilir.

2.6.6. Komplikasyonlar

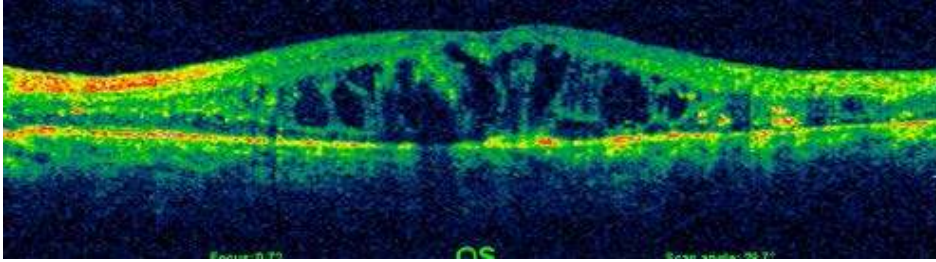
Retina ven tıkanıklığında görülen komplikasyonlar (Çizelge 2.5.):

Çizelge 2.5. RVT'de görülen komplikasyonlar.

Neovasküler glokom
Makula ödemi
Vitreus hemorajisi
Retina dekolmanı
Makula deliği
Epietinal membran
Seröz makula dekolmanı

Santral retina ven tıkanıklığı çalışma grubu (CVOS) iskemik olmayan olguların %15'inin 4 ay içinde, %19'unun 3 yıl içinde iskemik tipe dönüştüğünü bildirmiştir. Otuz disk çapından daha geniş sahada iskemi varlığı ciddi neovaskülarizasyon göstergesidir. Retina neovaskülarizasyonu nadiren görülmesine karşılık, bu gözlerin yaklaşık yarısında rubeosis iridis ve neovasküler glokom 4 ay içinde gelişir. Tedavi edilmeyen iskemik SRVT olgularında %23-%60 oranında neovasküler glokom geliştiği bildirilmiştir (72).

Makula ödemi; major RVDT'nin %60'ında, maküler ven dal tıkanıklığının %84'ünde oluşur. Makula ödemi perfüzyon yokluğunda iskemik olabilir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. İskemik tipte alt temporal RVDT olan bir gözde makula ödemi.

Major RVDT olgularının %25'inden daha azında retina ve optik disk neovaskülarizasyonu oluşur. Retina neovaskülarizasyonu daha çok ilk 6-12 ay içinde gelişir; ancak ilk 3 yılda da herhangi bir zamanda oluşabilir. Neovaskülarizasyon olan gözler tedavi edilmediğinde %60'ında preretinal ve vitreus hemorajisi gelişir ve bu olguların %12'sinde 5 sıra ve daha fazla sıra görme kaybı görülür (70). Eğer diyabet gibi diğer iskemik olaylar eşlik etmiyorsa RVDT olan olgularda ön segment

neovaskülarizasyonu nadiren gelişir. RVT'de görmeyi tehdit eden en önemli komplikasyonlar makula ödemi ve neovaskülarizasyondur.

RVT'li gözlerde seröz, traksiyonel ya da yırtıklı dekolman görülebilmektedir. 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 (73).

Epiretinal membran hem RVT'ye bağlı hem de RVT'ye yönelik tedavilerin (lazer fotokoagülasyon, intravitreal bevacizumab enjeksiyonu) bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir (74). Yapılan histopatolojik çalışmalarda SRVT'ye bağlı ERM'lerin, diyabetik hastalardan farklı olarak epiretinal proliferasyon ve myofibroblastik farklılaşma sonucu gelişmediği görülmüştür. SRVT'de görülen ERM'ler asellüler olup daha incedir. Asellülaritenin nedeni olarak SRVT'deki akut iskemi ve sitotoksik ürünler suçlanmaktadır (75). İskemik olmayan RVT'de epiretinal membran varlığı ve fovea pigment epitelindeki dejenerasyon görme kaybıyla ilişkili durumlardır (71). Epiretinal membranı olan gözlerde vitreomaküler traksiyon, lameller maküler hole, maküler ve paravasküler kistler daha sık gözlenmektedir (76). RVT 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 izlenir; ancak görme keskinliğinde herhangi bir değişim olmamaktadır (77). Ayrıca RVT ve makula ödemi olan gözlerde intravitreal tedavilere sekonder makula delikleri ile de karşılaşılabilir (78, 79). Patogeneizde foveanın vitreusa sıkı yapışık olması ve makula ödeminin ani rezolüsyonu sorumlu tutulmaktadır (80).

Seröz makula dekolmanı; histopatolojik açıdan bir tanımlama yapılacak olunursa, damar sızıntısı sonucu oluşan makula altında seröz nitelikte olduğu düşünülen sıvı birikimidir. Özdemir ve ark. RVD'T'de %74, SRVT'de %82 oranında seröz makula dekolmanının eşlik ettiğini bildirmiştir (81, 82). Bu olgularda retina yüzeyinde sıkça gözükten kanama ya da sinir lifi tabakasındaki ödeme bağlı olarak seröz makula dekolmanını OKT'de tespit etmek zor olabilmektedir. Ödem ve kanama nedeniyle oluşan hiperraflektans alan ve onun neden olduğu gölgelenme seröz makula dekolmanını bloke eder. Dekolmanın oluşturduğu üçgen alanın en tepe noktası (ki bu genellikle fovea izdüşümüne denk gelir) hiperreflektans leke olarak OKT'de en kolay seçilebilen ve bazen tanı koyduran bulgudur (83).

2.7. RVT Tedavi Seçenekleri

Çizelge 2.6. RVT'de tedavi seçenekleri.

- | |
|---|
| 1- Sistemik farmakolojik tedaviler |
| 2- Lazer fotokoagülasyonu |
| 3- Göz içi steroid uygulaması |
| a) Triamsinolon asetonid |
| b) Uzun salınlımlı intravitreal steroid |
| 4- Anti-VEGF tedavi |
| 5- Genel sistemik yaklaşım |

2.7.1. Sistemik farmakolojik tedaviler

Pentoksifilin

Retinal ven tıkanıklığı olan olgularda; pentoksifilin tedavisi ile plasebo ile karşılaştırıldığında, hem retina hem de optik sinir 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 (84, 85). Park ve ark.'nın çalışmasında; SRVT olan olgularda pentoksifilin tedavisi ile görme keskinliği üzerinde anlamlı bir etki saptanmamakla birlikte kistoid makuler ödemin seyrinde bir düzelme olduğu belirtilmiştir (86).

Aspirin

Hayreh ve ark. çalışmalarında aspirin ve antikoagülan kullanan hastalarda retinal hemorajilerin daha yoğun olduğunu, görme alanı kayıplarının daha fazla olduğunu bildirmektedir. Ayrıca aspirin kullanımıyla makula ödeminin rezorbsiyonu ve iskemik olmayan tipin iskemik tipe dönüşme oranı etkilenmemektedir. SRVT ya da HRVT tanısı konulan olgularda başlanan aspirin/anti-koagülan tedaviler daha kötü görsel prognozla ilişkilendirilmiştir (87).

Varfarin, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler

Bazı çalışmalarda heparin ve varfarinin RVDT olan olgularda görme keskinliğini arttırdığı ve neovaskülarizasyon gelişimini önlediği bildirilmiştir (88). Fakat bu tedavilerle akut dönemde intraretinal kanamanın artabileceği düşünülmektedir. Ayrıca pıhtılaşmayı engelleyici (heparin, varfarin) ve pıhtı eritici ajanların (doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz) sistemik uygulamalarında kanama ve ölüm gibi yan etkiler

oluşabilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler; heparin ve varfarin kadar etkili olmakla birlikte oküler ve sistemik yan etkilerle daha az karşılaşılmaktadır. Heparin ve heparin derivelerinin antikoagülan etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuvar ve immünmodölatör etkileri de bulunmaktadır (89). Farahvash ve ark.'nın çalışmasında dalteparin ve aspirinin RVDT olan olgularda görme keskinliği ve makula ödemi üzerine olumlu etkileri izlenmekle birlikte sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (90).

Hemodilüsyon

Ven dal tıkanıklığında hematokrit değerlerinin ve kan viskozitesinin artmış olduğu görüldükten sonra tedavide hemodilüsyonun etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla tam kan alınır ve dekstran verilir ve böylelikle hematokrit basamaklı olarak %30-35'e düşürülür. Bu konuda uzun süredir çeşitli uygulamalar yapılmış ancak net sonuçlar bildirilmemiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise ilk iki haftada hemodilüsyon uygulanan olgularda olumlu sonuç alındığı bildirilmektedir. Ancak hemodilüsyonun yararı şüphelidir. Hemodilüsyon sonrası vizkozite 2 haftada eski değerine ulaşır ancak SRVT kronik bir olaydır ve hemotokritin kısa süreli düzeltilmesi bu risk faktörünü kalıcı olarak yok etmez (91-93).

2.7.2. Lazer fotokoagülasyon tedavisi

Lazer fotokoagülasyonu yeni damarlanma oluşumu, vitreus kanamasının önlenmesi ve makula ödemi tedavisinde etkili bir tedavi yöntemidir (94). Makula ödemi olan gözlerde tedavi retina içi kanamanın ve makula ödeminin kendiliğinden çözünebileceği maksimum süre olan 3 ay kadar beklendikten sonra önerilir. RVDT Çalışma Grubu makula ödemi ve yeni damarlanma tedavisinde argon lazerin etkili olduğunu, kanama varlığında ise kripton lazerin kullanılabileceğini bildirmiştir. Ven dal tıkanıklığı çalışmasında fovea damarları sağlam olup, makula ödemi nedeniyle görme düzeyi azalan gözlerde, argon lazer ile fotokoagülasyonun görme keskinliğini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir. RVDT'de beş disk çapından büyük alanda oluşan yaygın retina iskemisi varlığında %40 oranında retinada veya optik diskte neovaskülarizasyon meydana gelir ve bu gözlerin %60'ında lazer fotokoagülasyon uygulanmaz ise retina önü kanaması meydana gelebilir.

Lazer tedavisi sırasında 200-500 mikron çapında lazer spotları 0,1-0,2 saniye süreler ile uygulanır. Orta şiddette beyaz bir retina yanığı elde edilmeye çalışılır.

Tedaviden 2-4 ay kadar sonra hasta, tedavinin yeterli olup olmadığının anlaşılması için yeniden muayene edilir. Bu tedavi yöntemi ile SRVT'ye bağlı vitreus kanaması görülme sıklığı %50 oranında azaltılmış olur (72).

SRVT ve RVDT'de fotokoagülasyon istenmeyen 2 ana durum için önerilir:

- 1- Perifoveal retina kılcal perfüzyonu sağlam olan ancak kronik makula ödemi olan gözler,
- 2- Arka segmentte neovaskülarizasyonu olan gözler.

Makula ödeminin sürmesine karşın bazı hastalara (tıkanma sonrası 3 ay sonunda floresein anjiyografide makula iskemisi izleniyorsa), santral retinanın kılcal damarlarındaki kapanma sonucu meydana gelen kalıcı değişiklikler nedeniyle tedavi önerilmez.

Makula ödeminde fotokoagülasyonunun 2 amacı vardır:

- 1- Ödemli makula çevresinde çok sayıda korioretinal yapışıklıkları oluşturarak retinayı koriokapillarisine yakın tutmak ve ödemin daha çok rezorbe olmasını sağlamak,
- 2- İskemik retina bölgesindeki hücre sayısını azaltarak kalan hücrelerin daha iyi beslenmesini sağlamak.

Makula ödeminin azaltmada lazer tedavisinin etkinliğinin mekanizmasının araştırıldığı çalışmalara göre lazer fotokoagülasyon sonrası koroidden retinaya artan oksijen akımı retinal arteriollerinde vazokonstriksiyona neden olduğu ve buna bağlı azalmış hidrostatik basınç sonucunda sızıntının azaldığı öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada lazer tedavisi sonrası VEGF seviyesinin azaldığı bulunmuştur. Diğer bir çalışmada da lazer tedavisinin VEGF etkisiyle oluşan endotel hücre migrasyonunu azaltan ve fotoreseptör ve Müller hücreler üzerinde nöroprotektif etkisi olan pigment epitelinden türeyen faktör (PEDF) düzeyini arttırdığı gösterilmiştir.

Lazer fotokoagülasyonu için kanamaların çekilip, retinanın tam olarak değerlendirilmesi gerekir. Hemoraji çekildikten sonra görmenin azalması makula ödemi ya da iskemiyeye bağlı olabilir. Makula perfüzyonu iyi olan ve kistoid makula ödemi bulunan ven dal tıkanıklığı olgularının 1/3'ünde görme keskinliğinde spontan düzelme görülür. Ancak makula ödeminin bağlı düşük görme 1 yıldan fazla sürmüş ise spontan düzelme pek olası değildir. Fotokoagülasyon; makula ödemi takip sırasında azalmıyorsa, görme keskinliği 0,5 veya daha altındaysa uygulanabilir (95). Tedavi tipik olarak argon

lazer yoluyla tıkanmış ven tarafından drene olan ve vasküler arkadlar arasında kalan ödemli retina bölgesine uygulanır. Kılcal damarlardan sızıntı olan bölgeler floresein anjiyografi ile belirlenir. Sızdıran mikrovasküler anormallikler doğrudan tedavi edilebilir ancak kalıcı yan damarlara tedaviden kaçınılmalıdır. Fotokoagülasyondan yaklaşık 1 ay sonra makula ödemi azalmaya başlar. Bu azalma 4-6 ay boyunca devam eder. Görme keskinliği azalmaya devam ederse, metamorfopsi şikayeti varsa ve FA'da fovea bölgesine sızıntı tespit edilirse fotokoagülasyon tekrarlanır. Maküler ven dal tıkanıklığında lazer tedavisinin görme keskinliğinin düzelmesinde etkili olmamasının artmış iskemik hasara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

RVDT olan gözlerin %1'inde iriste neovaskülarizasyon meydana gelir. Bu durumda neovasküler glokom gelişmesinden kaçınmak amacıyla dağınık panretinal fotokoagülasyon uygulanabilir. Neovaskülarizasyon ilerlemeye devam eder veya vitreus hemorajisi gelişirse boşlukları doldurucu (fill-in) lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanabilir. Epiretinal membran ve makülaya uzanan traksiyonel retina dekolmanı meydana gelir veya vitreus hemorajisi gerilemezse vitreus cerrahisi gerekir.

2.7.3. Göz içi steroid tedavisi

Oftalmolojide kortikosteroidler yıllardır sızdıran vasküler yapılardan ektravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. Kortikosteroidlerin antiproliferatif, antiödematöz, antienflamatuar ve anjiyostatik etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmış ardından oküler inflamasyon ve neovaskülarizasyonda kullanılmaya başlanmıştır.

Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu bloke ederler. Böylelikle hem prostaglandin hem de lökotrien üretimi inhibe olur. Lokal olarak vazokonstriktif etkileriyle intersellüler ödemi azaltırlar, makrofaj aktivitesini baskırlar, lenfokin üretimini azaltırlar. Ayrıca makula ödeminde steroidlerin etkili olmasının retinal VEGF ekspresyonunun ve indüklenmiş lökosit aracılı endotel hasarının baskılanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

a) İntravitreal Triamsinolon Asetonid (İVTA)

Triamsinolon asetonid anti-enflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir. Makula ödeminin güncel tedavisinde İVTA yer almaktadır (96). İVTA sonrası makula ödeminde azalma görme artışı ile beraberdir (97). Özellikle noniskemik olan olgularda belirgin görme artışı

elde edilebilir. İskemik olgularda ise düzelme belirgin değildir ancak retinal kalınlaşmada azalma olur.

İVTA'nın komplikasyonları:

- 1- Göz İçi Basınç (GİB) Artışı: GİB artışı 4 mg İVTA sonrası görülen en sık komplikasyondur. Bunun yanında 8 mg İVTA uygulanan 3 gözden 2'sinde düşük miktarda GİB artışı görülmüştür. Üç tane geniş seride GİB artışı %25-%41 arasında verilmiştir. Genellikle topikal medikasyonla kontrol altına alınabilmektedir.
- 2- Katarakt: İkinci sıklıkta gelişen komplikasyondur.
- 3- Psödohipopiyon: İVTA'nın ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödo fak ve afak hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır. Periferik iridektomi olan ve fakik gözlerde de görülebilir.
- 4- Steril vitrit: Vitrit ve hipopiyonla seyreden, kültür negatif inflamatuvar olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yaklaşık %0.87'dir.
- 5- Endoftalmi: İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı, %0,87'dir ve görme keskinliği sonuçları yüz güldürücü değildir.

b) Uzun salınımlı intravitreal steroid

Uzun salınımlı intravitreal steroid veren cihazlar, steroid enjeksiyonlarının ümit verici sonuçlarının alınması üzerine geliştirilmiştir. İntravitreal steroid enjeksiyonlarına göre avantajı uzun etkili olması ve sabit ilaç seviyesini sağlamasıdır. Uzun salınımlı ilk intravitreal steroid, fluocinolone implant Retisert (*Bausch&Lomb, Rochester, NY*) üveit tedavisi için geliştirilmiştir. Bu implant cerrahi işlem ile yerleştirilmekte ve etkisi yaklaşık 3 yıl sürmektedir. Diğer bir fluocinolone implant İluvien (*Alimera Science, Alpharetta, GA*) diyabetik maküler ödem tedavisinde yeni FDA onayı almıştır (98).

Deksametazon intravitreal implant Ozurdex (*Allergan Inc, Irvine, CA*) 2009 yılında retinal ven oklüzyonuna sekonder makula ödemi tedavisinde FDA onayı alarak kullanıma girmiştir. 2010'da non-enfeksiyöz oküler inflamasyon ve üveitler için kullanımı onaylanmış, 2014 yılından itibaren de diyabetik maküler ödem tedavisinde kullanılmaktadır. 0,7 mg olarak uygulanmaktadır. 22-gauge enjektör sistemi ile göze yerleştirilmekte ve bu implant ile 6 aya kadar arka segmente deksametozon salınımı sağlanmaktadır. Retina ve vitreusta 60. günde pik yapmakta ve 4. aydan sonra steroid

konsantrasyonu oldukça azalmaktadır. Zaman içinde implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır. Triamsinolonun aksine vitrektomize gözlerde farmakokinetiğinde herhangi bir farklılık gözlenmemektedir. Ozurdex ile görme keskinliğindeki artış ve makula ödemindeki azalma ilk günden itibaren görülebilmektedir (99).

Ozurdex GENEVA çalışma grubu retinal ven tıkanıklığına sekonder makula ödeme bağlı görme kaybı olan 1267 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, deksametazonu iki farklı konsantrasyonda uygulamışlar ve üçüncü olarak bir sham (kontrol) grubu oluşturmuşlardır. Bu çalışmada deksametazon alan gruplarda, kontrol grubuna göre görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma sağlandığı gösterilmiştir. En büyük etki 60. günde 700 µg deksametazon alan grupta izlenmiştir, bu hastaların %29'unda 15 harflik bir artış sağlanmıştır. Görme keskinliğinde 15 harf ya da daha fazla artış görülen hastaların oranı, 1. ve 3. aylarda deksametazon alan grupta anlamlı olarak yüksekken, 6. ayda bu oran gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Hiçbir grupta katarakt görülme sıklığında artış izlenmemiştir. Hastaların %30'unda topikal tedavi ile kontrol edilebilen göz içi basıncında artış izlenmiş olup; 6. ayda göz içi basınçları normale dönmüştür. Enjeksiyondan 6 ay sonra makula ödemi tekrarlayan ve görmesi düşen hastalara tekrar enjeksiyon önerilmiştir. İkinci enjeksiyon uygulanan 997 hastada da göz içi basınçlarında benzer etki gözlenmiştir; ancak bu kez katarakt gelişiminde belirgin artış izlenmiştir. Sham grubunda katarakt görülme sıklığı %5,7 iken; tedavi grubunda bu oran %29,8 olmuştur. Yine de sadece 1 hastaya katarakt cerrahisi gerekmiştir (100).

Pielen ve arkadaşları SRVT ve RVDT'ye bağlı makula ödemi olan hastalarda anti-VEGF (ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept) ve steroidlerin (triamsinolon, deksametazon) etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmasında; 12. ayda anti-VEGF tedavi ile görme keskinliğinde daha fazla artış elde etmişlerdir. Ancak anti-VEGF alan gruba 12 ay içinde 8 enjeksiyon yapılmışken, steroid alan gruba 2 enjeksiyon yapılmıştır. Göz içi basıncında artış ve katarakt progresyonu steroid alan grupta daha fazla olmuştur. Ozurdex ve ranibizumabın karşılaştırıldığı çalışmalar devam etmektedir (101). Özellikle vitrektomize gözlerde anti-VEGF'lerin yarı ömrü kısalabileceğinden Ozurdex daha ön plana geçmektedir (102).

Oküler ve perioküler enfeksiyonu olan, ileri glokomlu ve arka kapsül rüptürü olan (implant ön kamaraya geçebileceğinden) hastalarda kullanımı kontrendikedir. Ozurdex

sonrası göz içi basıncında meydana gelen artış topikal antiglokomatözlerle kolaylıkla kontrol altına alınabilmektedir ve bu etki 6 ay içinde sonlanmaktadır.

2.7.4. Anti-VEGF tedavisi

Tümör hücrelerine ve neovasküler dokuya besinleri ve oksijeni taşıyacak damarların gelişimi tümör büyümesi için şarttır. Mevcut kan damarlarından yeni damarların gelişmesi anlamına gelen anjiyogenez süreci çeşitli hastalıklarda hayati bir öneme sahiptir, bu da anjiyogenezi düzenleyen faktörlerin yoğun bir şekilde araştırılması ve anjiyogenezi etkileyen çeşitli moleküllerin tanımlanmasına yol açmıştır. Enflamatuvar hastalıklarda, çeşitli kanserlerde ve göz hastalıklarında (proliferatif diabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retina ven tıkanıklıkları gibi) anjiyogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. VEGF anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogenezde anahtar bir rol oynamaktadır. VEGF salınımına neden olan retina damar hastalıkları içerisinde SRVT'nin neden olduğu VEGF salınımı en yüksek düzeyde bulunmuştur. RVT'yi takiben, retinadaki iskemik hasara bağlı başta VEGF olmak üzere bir takım inflamatuvar ve kemotaktik faktörler ortama salınır ve immun ve inflamatuvar olayları kapsayan bir kaskad aktive olur. Boyd ve ark. vitreus içi VEGF düzeyi ile klinik tablonun ağırlığının paralellik gösterdiğini vurgulamışlardır (103).

VEGF molekülü 45 kDa'lık, homodimerik, heparin bağımlı bir glikoproteindir. VEGF'nin çeşitli altgrupları tanımlanmıştır. VEGF A, B, C, D, E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 ve gibi izoformları bulunmaktadır. Esas patolojik formu VEGF165'dir. VEGF başlangıçta damar geçirgenliğini artıran bir faktör olarak tanımlanmıştır. Endotel hücrelerinin çok sayıdaki biyolojik fonksiyonunu, sitokin sentezi ve salınımını, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonunu ve düz kas hücre hiperplazisini düzenlemektedir. VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGFR2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır.

Deneyisel çalışmalarda hipoksiye bağlı retinal iskeminin VEGF sentezini arttırdığı bulunmuştur. İlk olarak 1994 yılında proliferatif diyabetik retinopati insan gözlerinde aköz ve vitreus VEGF seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır. SRVT'ye bağlı makula

ödemi olan gözlerde de aköz VEGF seviyelerinde artış olmaktadır. VEGF kan-retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini arttırarak retina ödemine, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyon oluşumuna yol açmaktadır. VEGF, endotel hücre mitozunu ve damar geçirgenliğini arttırır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEGF sentezler. Bu bilgiye dayanılarak yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), SRVT, RVDT, proliferatif diyabetik retinopati (PDRP), diyabetik maküla ödemi, psödo fakik kistoid maküla ödemi gibi kan-retina bariyerinin yıkıldığı, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göz içi neovaskülarizasyonun görüldüğü göz hastalıkları için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi olmuştur. VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenebilmiştir. Bu mekanizmaların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikolar, VEGF reseptör blokerleridir.

Anti-VEGF ilk olarak kolorektal kanser tedavisinde geliştirilmiştir ve 2004'te **Bevacizumab** (Avastin®) FDA onayı almıştır. VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden 149 kDa (Immunglobulin G1) büyüklüğünde rekombinant insan monoklonal antikorudur. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotelial hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. Oküler kullanımı için lisansı olmamasına rağmen (off-label) tüm dünyada çok yaygın kullanılmaktadır.

Pegaptanip sodyum (Macugen®); 50 kDa büyüklüğünde, VEGF165'e bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir. İntravitreal pegaptanip 2004'te YBMD tedavisi için FDA onayı almıştır. YBMD ve diyabetik maküla ödemi tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Ranibizumab (Lucentis®); 48 kDa büyüklüğünde rekombinant insan immunglobulin G1 antikor fragmanıdır (kappa izotipi); VEGF-A'nın endotel hücreleri üzerindeki VEGF1 ve VEGF2 reseptörlerine bağlanmasını engeller. Ranibizumabın VEGF'e bağlanma affinitesi Bevacizumab'a göre yaklaşık 100 kat daha fazladır. Ranibizumab YBMD için 2006'da, retinal ven tıkanıklığı için 2010'da ve diyabetik makula ödemi tedavisi için 2012'de FDA onayı almıştır.

Aflibercept/ VEGF-Trap-Eye (Eyelea[®], Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY); 115 kDa büyüklüğünde rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A izoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF'lerin, ilgili reseptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF'leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanı sıra, damar permeabilitesinde çok önemli bir rol oynamakta olan, plasental growth faktör 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir. 2011'de YBMD tedavisinde, 2012'de retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde FDA onayı almıştır.

Anti-VEGF ajanlar klinik araştırmalarda 4-6 haftada bir enjeksiyon ya da PRN (pro-re-nata) olarak uygulanmaktadır. Hala kesinleşmiş bir tedavi rejimi bulunmamaktadır.

SRVT ve makula ödemi olan olgularda anti-VEGF ajanların kullanıldığı prospektif geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur (Çizelge 2.7.). Bu çalışmalardan bazıları daha sonra devam etmiş ve takip süreleri uzatılmıştır. CRUISE çalışması, SRVT ve makula ödemi olan hastalar üzerinde yapılan faz 3 çalışmadır. Hastalar 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve sham grubu olmak üzere üçe ayrılmıştır. İlk 6 aydan sonra tüm hastalar PRN olarak ranibizumab ile tedavi edilmiştir. Ranibizumab ile tedavinin ilk 7. gününde EİDGK'de artış izlenmiş ve bu 12 aylık tedavi dönemi boyunca sürmüştür. İlk 6 ay 0,5 mg ranibizumab ile tedavi edilen 130 hastada görme keskinliğinde ortalama +14,9 harflik bir artış izlenmiştir. Sham grubunda (130 hasta) ise sadece +0,8 harflik bir değişim izlenmiştir. On ikinci ayda başlangıçtan itibaren 0,5 mg ranibizumab alan grupta +13,9 harf, ranibizumab tedavisine 6. aydan itibaren başlayan grupta +7,3 harf kazanım olmuştur. Santral makula kalınlığında da ranibizumab tedavisi ile belirgin bir azalma izlenmiştir. Altıncı ayda 0,5 mg ranibizumab alan grupta -452,3 µm, sham grubunda -167,7 µm santral makula kalınlığında azalma izlenmiştir. On ikinci ayda SMK ilk grupta -462,1 µm, tedaviye geç başlayan grupta -427,2 µm değişmiştir. Ancak burada unutulmaması gereken nokta iskemik olguların bu çalışmaya dahil edilmediğidir (104, 105).

Çizelge 2.7. SRVT ve makula ödemi olan olgularda anti-VEGF tedavi protokollerinin uygulandığı geniş kapsamlı çalışmaların özellikleri.

Çalışma	Çalışma tipi	Tedavi grubu 1 (s: sayı)	Tedavi grubu 2 (s: sayı)	Kontrol grubu (s: sayı)	Enjeksiyon sayısı	Tedavi periyodu
Copernicus 2012 (106)	Faz 3 çift kör RK	Aflibercept 2 mg (s:114)	–	Sham enjeksiyon (s:74)	6	6 ay
CRUISE 2010	Faz 3 çift kör RK	Ranibizumab 0,3 mg (s:132)	Ranibizumab 0,5 mg (s:130)	Sham enjeksiyon (s:130)	6	6 ay
Epstein 2012 (107,108)	Faz 3 çift kör RK	Bevacizumab 1,25 mg (s:30)	–	Sham enjeksiyon (s:30)	4	24 hafta
GALILEO 2013 (109,110)	Faz 3 çift kör RK	Aflibercept 2 mg (s:106)	–	Sham enjeksiyon (s:71)	6+PRN	52 hafta
ROCC 2010 (111)	Faz 3 çift kör RK	Ranibizumab 0,5 mg (s:16)	–	Sham enjeksiyon (s:16)	3+3 (PRN)	6 ay
Wroblewski 2009 (112)	Faz 2 çift kör RK	Pegaptanib sodyum 0,3 mg (s:33)	Pre-gaptanib sodyum 1 mg (s:33)	Sham enjeksiyon (s:32)	5	30 hafta

Bu çalışmalarda EİDGK ve makula kalınlığındaki değişimleri değerlendirirsek ortaya çıkan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir (106-112):

1. 6 ay içinde 15 harf ya da daha fazla artış sham grubunda %12,3-%28,1 iken; tedavi grubunda %36,4-%60,2'dir. Başka bir deyişle anti-VEGF tedavinin 15 ya da daha fazla harf kazandırma oranı sham enjeksiyona göre 2,71 kez daha fazladır.
2. 6. ay sonunda 15 harf ya da daha fazla kayıp sham grubunda %15,4-%31,2 iken; tedavi grubunda %1,8-13,3'tür. Anti-VEGF tedavinin 6. ayda belirgin olarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin korunmasında faydalı olduğu anlaşılmaktadır.
3. Altı ayda santral retina kalınlığındaki değişim sham grubunda -102-169,3 µm iken, tedavi grubunda -243-457,2 µm'dir. Anti-VEGF tedavinin 6. ayda belirgin olarak makula ödeminin azalmasında faydalı olduğu anlaşılmaktadır.

RVDT ve makula ödemi olan olgularda prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli bir çalışma olan BRAVO çalışmasında; 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab ve sham grubu ilk 6 ay aylık enjeksiyonlarla, 6-12 aylarda görme keskinliği 5/10 altında olan ya da santral makula kalınlığı 250 ve üzerinde olan olgular tedavi edilmiştir. Altı aydan sonra ranibizumabın belirgin etkisi nedeniyle sham grubu da 0,5 mg ranibizumab ile tedavi edilmiştir. Altıncı ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlendirildiğinde 15 harf ve üzerinde harf kazanma oranı; plasebo grubunda %28,8,

0,5 mg ranibizumab alan grupta %61,1 ve 0,3 mg ranibizumab alan grupta %55,2'dir. On ikinci ayda bu oranlar sırasıyla %43,9 (plasebo+0,5 mg ranibizumab), %60,3 ve %56,0'dır (113-115), (Çizelge 2.8.).

Çizelge 2.8. RVDT ve makula ödemi olan olgularda yapılan büyük çalışmaların 6. ay sonuçları.

Çalışma	BRAVO			GENEVA		
İlaç	Ranibizumab			Deksametazon		
Hasta sayısı	397			830		
Tedavi kolları	0,3 mg	0,5 mg	Sham	0,35 mg	0,7 mg	Sham
EİDGK değişimi ort.	16,6	18,3	7,3	7,5	7,5	5
15 harf≤ kazanım oranı (%)	55,2	61,1	28,8	21	23	20

Retinal ven tıkanıklığı ve makula ödemi olan hastaların 2 yıl boyunca ranibizumab tedavi sonuçları BRAVO ve CRUISE çalışmalarının devamı niteliğinde olan HORIZON çalışmasında incelenmiştir (116). Hastalar 3 ay aralarla izlenmiş olup, gerekli olgularda intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanmıştır (Çizelge 2.9.).

Çizelge 2.9. HORIZON çalışmasının sonuçları.

Çalışma grubu	RVDT			SRVT		
Hasta sayısı	304			304		
Tedavi kolları (ranibizumab)	Plasebo+ 0,5 mg	0,3 mg	0,5 mg	Plasebo+ 0,5 mg	0,3 mg	0,5 mg
Enjeksiyon sayısı	2,0	2,4	2,1	2,9	3,8	3,5
EİDGK değişimi	0,9	-2,3	-0,7	-4,2	-5,2	-4,1

HORIZON çalışmasının bitiren hastaların 49 aya varan takipleri RETAIN çalışmasında incelenmiştir. SRVT olan 32 hastanın 14'ünde (%44) ödem gerilemiştir. Bu hastaların da %71'ine son enjeksiyonları tedavinin başlangıcından itibaren 2 yıl içinde yapılmıştır. Ödemin gerilemediği hasta grubunda 4. yıldaki ortalama enjeksiyon sayısı 5,9'dur. Ödemin gerilediği hastalarda EİDGK 25,2 harf, ödemi devam eden grupta 4,3 harf artmıştır. Ödemi gerileyen hastaların %64,3'ünde, devam eden hastaların %27,8'inde final görme keskinliği 5/10 ve üzerindedir. Dokuz hastaya dağınık tarzda lazer tedavisi yapılması gerekmiştir. Lazer sonrası takip süresi 11 aydır (117).

RETAIN çalışmasında aynı zamanda 34 RVDT hastası 49 aya kadar izlenmiştir. Hastaların %50'sinde son enjeksiyondan sonra en az 6 ay boyunca intraretinal sıvı izlenmemiştir. Hastaların %76'sında son enjeksiyon tedavi başlangıcından itibaren 2 yıl

içinde yapılmıştır. Dördüncü yılda hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 3,2'dir. Ödemi gerileyen ve devam eden her iki grupta da, hastaların yaklaşık %80'inde final görme keskinliği 5/10 ve üzerindedir (110).

Gerding ve ark. literatürdeki çalışmalara dayanarak RVT olan hastalarda ranibizumab tedavisi ile ilgili bir özet hazırlamıştır (Çizelge 2.10.).

Çizelge 2.10. RVT'de ranibizumab tedavi özeti (Gerding'ten, 118).

Ranibizumab tedavisi için uygunluk	➤ SRVT, RVDT, HRVT olan ve makula ödemeine bağlı görme kaybı olan hastalarda ranibizumab ile tedavi edilebilir. ➤ RVT risk faktörlerinin farkında olunmalı ve yeni tanı konulan hastalar mutlaka ilgili bölümlere konsülte edilmeli. ➤ Özellikle SRVT hastaları olmak üzere rubeozis iridis açısından hastalar takip edilmeli. Anti-VEGF ajanların rubeozis iridis üzerine olan etkileri hala kesinlik kazanmamıştır. ➤ Faz 3 çalışma olmamasından dolayı iskemik RVT hastalarında ranibizumabın etkisi tam olarak bilinmemektedir.
Ranibizumab tedavisine başlama	➤ Erken tedavi uzun dönemde daha iyi görsel sonuç sağlamaktadır. ➤ Tedaviye başlama zamanıyla ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Hemen ya da 1-3 ay takipten sonra başlanabilir. ➤ Ranibizumab tedavisine geç başlanması daha kötü anatomik ve görsel prognozla sonuçlandığı faz 3 çalışmalarla kanıtlanmıştır.
Ranibizumab tedavisinin devamı	➤ Ranibizumab tedavisi ardışık 3 vizitte stabil olana kadar aylık sürdürülmelidir. ➤ OKT ile makula ödemi ölçülerek, görme kaybının makula ödemeine bağlı olduğu gösterilmelidir. ➤ Üç enjeksiyon sonrası görmede artış izlenmezse tedavi sürdürülmemelidir.
Tedavinin sonlandırılması	➤ En az 3 enjeksiyon sonrası, 3 ardışık vizitte görme stabilse tedaviye ara verilebilir, ancak aylık kontroller sürdürülmelidir.
Kontroller ve yeniden tedavi ihtiyacı	➤ Makula ödemindeki artışa bağlı görme azalması varsa aylık enjeksiyona tekrar başlanmalıdır. Görme değişmezken OKT ile makula ödeminde artış izlenirse hastaya göre karar verilmelidir. ➤ Hasta tedavinin kesilmesiyle yaşam kalitesinin düştüğünü belirtiyorsa yeniden tedavi düşünülebilir.
İlave lazer tedavisi	➤ Ranibizumab ile kombine grid makula lazer tedavisinin görme ve makula ödemi üzerine etkisine dair elimizde bir kanıt yoktur. ➤ İskemik RVT'de fokal ya da panretinal lazer tedavisi iskemiye sekonder VEGF salınımını azalttığından bazı uzmanlarca önerilmektedir. Randomize klinik çalışmalar gereklidir.

Ranibizumabın doza bağımlı etkisi BRAVO ve CRUISE çalışmalarından yola çıkarak değerlendirildiğinde 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumabın benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (119).

Anti-VEGF tedaviye ait bildirilen sistemik yan etkiler: myokard infarktüsü, geçici serebral iskemik atak ve hipertansiyondur. Afliberceptle ilave olarak solunum sistemi enfeksiyonu ve nazofarenjit sıklığında artış bildirilmiştir. Vitreus hemorajisi, katarakt, retina dekolmanı, steril ve kültür pozitif endoftalmi bildirilen oküler yan etkilerdir. Bu yan etkilerin anti-VEGF ajana bağlı olmaktan ziyade enjeksiyonun yapılışıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

2.7.5. Cerrahi tedavi

Vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

Retinal ven tıkanıklığında maküla ödemi görülme sıklığının posterior hiyaloid dekolmanı ile azaldığı gözlenmiştir. Saika ve ark. posterior hiyaloid ayrıştırma ile vitrektomi ve gaz/hava enjeksiyonu uygulaması yapılan ven dal tıkanıklığı olan 19 olgunun %53'ünde görme keskinliğinin düzeldiğini ve maküla ödeminin azaldığını bildirmişlerdir (120). Posterior vitreus dekolmanının maküla ödeminin azaltmasındaki olası mekanizmalar, vasküler geçirgenliği arttıran sitokinlerin alınması, retinanın aköz tarafından oksijenlenmesinin artması, ve kollateral damarların olgunlaşması olarak açıklanmıştır. Sinir lifi tabaka hasarı, retinal hemoraji ve retina dekolmanı gibi olası riskler nedeniyle bu uygulamam günümüzde büyük oranda terk edilmiştir.

Arteriyovenöz şitotomi ile birlikte vitrektomi

Retinal ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşması etyolojisine dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun etkileri araştırılmıştır (121, 122). Bu teknikte standart 3 portlu pars plana vitrektomi, çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulması sonrası adventisyal kılıfın disseksiyonu ve iki damarın ayrıştırılması uygulanmaktadır. Bu teknik ile ilgili çalışmalarda görme keskinliğinde ve retina dolaşımında düzelme, maküla ödeminde azalma gibi sonuçlar bulunmaktadır.

Radyal optik nörotomi

Santral retinal venin lamina kribroza çıkışında “kompartman sendromu” denen basıyı oluşturan sert skleral halkayı rahatlatmaya yöneliktir. PPV sırasında MVR (microsurgery stiletto) bıçakla optik disk nazal sınırından arka skleral bileşkeye doğru yapılır. Görme keskinliği 5/100'den az gözlerde görme keskinliğinde artış kaydedilmiştir. Küçük ve retrospektif olgu serileri vardır (123).

Lazer ile koryoretinal venöz anastomoz oluşturulması

Retinal ven ile koroid arasında optik diske yakın bir anastomoz oluşturulursa venöz akımın koroide doğru yönlenmesi gerçekleşebilir (124). Bu amaçla argon lazer kullanılarak ven duvarı kenarında bruch membranına 50 µ, 0.1 sn, 2.5-6 W gücünde atış uygulanır. Lazer ile koroid ve retinal dolaşımın arasında bağlantı sağlanması ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu işlem başarılı bulunmamış ve vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, neovaskülerizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonların görülebileceği bildirilmiştir (125).

Rekombinant doku plazminojen aktivatörü

Santral retinal vendeki trombüsü çözmeye yöneliktir. Trombolitik bir ajandır, plazminojenin plazmine dönüşümünü arttırır. Sistemik, İntravitreal ya da endovasküler verilebilir. İntravitreal uygulama daha güvenlidir. İntravitreal uygulanan doku plazminojen aktivatörünün pıhtı eritici etkisi, pıhtının oluşma zamanına bağlıdır. Bu nedenle doku plazminojen aktivatörü erken uygulanırsa yararlı olabilir. İntravitreal doku plazminojen aktivatörü uygulanması ile SRVT'ye bağlı makula ödeminin azaldığı gösterilmiştir (126). Komplikasyon riski yüksek bir tedavi seçeneğidir.

Süperselektif oftalmik arter kanülasyonu

Diğer bir yöntem süperselektif oftalmik arter kanülasyonu ve ürokinaz infüzyonudur. Paques ve ark. femoral arterden girilen kateter ile oftalmik artere ürokinaz infüzyonu yapmışlar ve 26 olgunun 6'sında görme artışı saptamışlardır (127).

2.7.6. Genel sistemik yaklaşım

Tedavide tüm genel sistemik patolojilerin saptanması ve tedavisi retinal ven tıkanıklığının seyri açısından fazla yarar sağlamaz ancak bunun diğer göz için önemi vardır. RVT'de tıkanıklık tekrarını önlemek ve iskemik olmayan tipin iskemik tipe dönüşmesini engellemek için uygulanacak en iyi yöntem; ilişkili hastalıkların araştırılması ve bulunabilirse tedavi edilmesidir. RVT geçiren olgularda ikinci gözde vasküler olay geçirme olasılığı her yıl için %1'dir. Bu olasılık hastanın kilo vermesinin sağlanması, hiperlipideminin önlenmesi, postmenapozal östrojen düzeylerinin iyileştirilmesi, hipertansiyon tedavisi ve glokom tedavisi ile azaltılabilir.

2.8. Prognoz

Prognoz; yaş, eşlik eden sistemik hastalık, makula tutulumu, kollateral gelişimi ve tedaviye bağlıdır. Hastaların 2/3'ünde makula ödemi, makula iskemisi, makulada pigmenter bozukluklar, retina altı fibrozis, epiretinal membran oluşumu ve makula kanaması veya vitreus kanamasına bağlı olarak görme kaybı ortaya çıkar. Tüm RVDT geçiren hastaların %50-60'ında 1 yılın sonunda görme keskinliği 0,5 veya daha iyi düzeylerdedir. Gençlerde, kadınlarda, erken tanı konanlarda, başlangıçtaki görme keskinliği iyi olanlarda, daha az risk faktörü taşıyanlarda prognoz daha iyidir (128). SRVT olan hastaların %7 kadarında diğer gözde 2 yıl içinde bir venöz tıkanıklık gelişir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2009-Mart 2014 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen RVDT ve SRVT tanısı alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05/11/2014 tarihli, 70904504/418 no'lu, bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına dair, etik kurul onayı alındı. Hastalara retinal ven tıkanıklığı tanısı fundus muayenesi ve FFA ile konuldu; eşlik eden makula ödemi için ayrıca tüm hastalara OKT uygulandı. SRVT tanısı alan 61 olgunun 63 gözü, RVDT olan 128 olgunun 134 gözüne (toplam 189 olgunun 197 gözüne) ait kayıtlar incelendi. Ancak takip ve/veya veri yetersizliği nedeniyle; SRVT tanısı alan 47 olgunun 47 gözü, RVDT tanısı alan 99 olgunun 103 gözü (toplam 143 hastanın 150 gözü) çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri ve muayene bulguları aşağıda görüldüğü şekilde kaydedildi (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Hastaların demografik özellikleri, muayene formu kayıtları.

- | |
|--|
| 1- Yaş |
| 2- Cinsiyet |
| 3- Sistemik hastalıklar |
| 4- Başvuru zamanı |
| 5- Görme keskinliği muayenesi |
| 6- Biyomikroskopik muayene |
| 7- Göz içi basıncı ölçümü |
| 8- İndirekt oftalmoskopik muayene |
| 9- Makula kalınlık ölçümü (OKT ile) |
| 10- Fundus floresein anjiyografi (FFA) |
| 11- Arka segmentin net değerlendirilemediği olgularda ultrasonografi |

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ETDRS eşeli kullanılarak ölçüldü. Görme keskinlikleri analiz edilebilmeleri için logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) skoruna çevrildi.

Hastaların FFA çekimi Topcon TRC-50DX Type IA retinal kamera (Topcon, Tokyo, Japan) ile yapıldı. Santral makula kalınlık ölçümleri Spectral OCT/SLO (OTI, Toronto, Canada) ile yapıldı. Santral makula kalınlığı 250 µ'un üzerinde olan hastalarda

makula ödemli kabul edildi. Tüm hastalar İç Hastalıkları bölümüne konsülte edilerek, sistemik hastalıklarının tanısı ve kontrolü sağlandı.

3.2. Argon Lazer Uygulama

Retinal neovaskülarizasyon, rubeozis iridis izlenen ya da FFA'da iskemi izlenen 21 göze panretinal, 28 göze bölgesel argon lazer (Novus Spectra; Lumenis Ltd., Santa Clara, CA, USA) fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. 12 göze makula ödemi nedeniyle fokal grid tedavi uygulandı. Grid lazer tedavisinde spot büyüklüğü 100 µm, süresi 0,2 sn, gücü 50-150 mW olarak ayarlandı. FA'de fokal sızdırmaların olduğu alanlara ya da makulada retinanın kalınlaştığı alanlara; hafif beyaz spot oluşturacak şekilde uygulandı. Panretinal ve bölgesel lazer tedavisi sırasında ise 400 mikron boyutunda lazer spotları, 0,2 sn süreyle, 250-400 mW gücünde, retinada hafif beyaz spot oluşturacak şekilde uygulandı. Lazer sonrası birinci ayda hastalar kontrole çağırıldı.

3.3. Cerrahi Teknik

Elli dokuz göze intravitreal anti-VEGF (ranibizumab veya bevacizumab), 57 göze intravitreal steroid (triamsinolon veya deksametazon) tedavisi uygulandı. Yirmi iki göze katarakt cerrahisi, 16 göze intravitreal hemoraji ve/veya ERM nedeniyle pars plana vitrektomi ve 2 göze glokom nedeniyle trabekülektomi uygulandı.

3.3.1. İntravitreal enjeksiyon tekniği

İntravitreal enjeksiyon yapılacak hastalara rutin olarak retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla 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 uygulanan standart enjeksiyon tekniği şöyledir: Göz kapakları ve çevresi %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine®) damlatıldı. 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 3,5 mm, pseudofakik gözlerde limbustan 3 mm uzaklık pergelle işaretlendi. Giriş yeri olarak üst temporal kadran tercih edilmeye

çalışıldı. 30 gauge iğne ile pergelle belirlenen noktadan vitreus kavitesinin merkezine doğru 0,1 ml ranibizumab/ 0,1 ml bevacizumab/ 0,05 ml triamsinolon asetonid enjekte edildi. Deksametazon implantasyonlarında ek olarak enjeksiyon bölgesine 2 cc subkonjonktival prilokain enjekte edildi. 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 ertesi gün ve 3. gün kontrole çağırılarak biyomikroskopik muayene ile enfeksiyon açısından ve göz içi basıncı yükselmesi açısından muayene edildi.

3.3.2. Fakoemülsifikasyon tekniği

Anestezi sonrası periorbital bölge ve göz kapakları %10'luk povidon-iyot ile temizlendi. Eye-drape ile kirpikler drape altında kalacak şekilde örtüldü. Kapak ekartörleri ile kapaklar açıldı. 2,5 mm knife ile saydam korneal tünel kesi oluşturularak ön kamaraya girildi. %2 sodyum hyaluronat içeren viskoelastik madde ile ön kamara formasyonu sağlandı. 20G stiletto ile 2 adet yan giriş açıldı. Kistotom ve utrata yardımıyla kapsuloreksis yapıldı. Hidrodiseksiyon ve hidrodelinasyon uygulandı. Fako Infinity OZil® (Alcon, Irvine, CA, USA) parametreleri vakanın durumuna göre belirlendi. Divide and conquer tekniği ile nukleus parçalanıp aspire edildi. Kalan korteks materyalinin temizliği tek porttan girilen "simcoe" kanülü ile ya da aspirasyon irrigasyon elcikleriyle yapıldı. %1 sodyum hyaluronat içeren viskoelastik madde ile ön kamara ve kapsül içi doldurularak, enjektör yardımıyla katlanabilir arka kamara lensi kapsül içine implante edildi. Ön kamara dengeli tuz solüsyonu ile irrige edilip viskoelastik maddenin aspirasyonu yapıldı. Yara yerinin stromal hidrasyon ile kapatılıp sızdırmazlığı kontrol edildikten sonra gereğinde bir adet 10/0 naylon sütür kondu. İntrakamaral moksifloksasin (10 mg/ml konsantrasyonundan 0.1 ml) uygulandı. Pars plana vitrektomi ile kombine olgularda aşağıda anlatıldığı şekilde vitrektomi gerçekleştirildi. Göz steril rondel ile kapatılarak operasyon sona erdirildi. Postoperatif ilk 3-4 hafta %1'lik deksametazon ve %0.3'luk ofloksasin göz damlaları topikal olarak günde 5 kez tek damla kullanıldı. Hastalar 1, 3, 7. günlerde ve 1. ayda kontrole çağırıldı.

3.3.3. Pars Plana vitrektomi tekniği

Anestezi sonrası periorbital bölge ve göz kapakları %10'luk povidon-iyot ile temizlendi. Eye-drape ile kirpikler drape altında kalacak şekilde örtüldü. Kapak ekartörleri ile kapaklar açıldı. Üç girişli sklerotomiler üst temporal, alt temporal ve üst nazal kadranslardan; limbusa paralel ve eğik olarak, afak ve pseudofaklarda 3 mm, fakiklerde 3,5 mm uzaklıktan 23-25 gauge trokarlar kullanılarak yapıldı. İlk mikrokanül alt temporal sklerotomiye takıldı ve ardından infüzyon bağlandı. Operasyonlarda 23-25 gauge, Constellation Vision system (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) kullanıldı. ERM mevcut olan olgularda brilliant blue G kullanılarak ERM ve/veya ILM soyuldu. Gereken olgularda endotamponad olarak hava, uzun etkili gaz veya silikon yağı (1000 cst, 5000 cst) kullanıldı. Cerrahi bitiminde mikrokanüller çıkarıldıktan sonra sklerotomilerin kapanmasına yardımcı olmak amacı ile yumuşak uçlu pamuk aplikatör yardımı ile sklerotomi yerlerine hafif masaj uygulandı. Bası ile kapanmayan olgularda 7/0 vicryl ile sklerotomi yerleri sütüre edildi. Operasyon sonunda sklerotomilerden uzakta olacak şekilde subkonjonktival antibiyotik ve steroid enjeksiyonu yapıldı. Göz antibiyotikli pomad ile kapatıldı. Postoperatif ilk 3-4 hafta %1'lik deksametazon ile %0.3'luk ofloksasin günde 5 kez ve %1 siklopentolat günde 3 kez topikal olarak kullanıldı.

3.3.4. Trabekülektomi tekniği

Anestezi sonrası periorbital bölge ve göz kapakları %10'luk povidon-iyot ile temizlendi. Eye-drape ile kirpikler drape altında kalacak şekilde örtüldü. Kapak ekartörleri ile kapaklar açıldı. Alt nasal forniksten konjonktiva ve tenon açılıp, tenon arkaya doğru episkleradan ayrıldı. Üst kadrandan, limbus kenarından, Wescott makası ile forniks tabanlı konjonktival flep hazırlandı. Sklera flebi hazırlanacak bölgeye koterizasyon ile hemostaz sağlandı. 30 derece bıçak ile 1/2 sklera kalınlığında 3×4 mm boyutlarında limbustan 1 mm kornea tarafına doğru sklera flebi hazırlandı. Hazırlanmış olan sklera flebinin altından Vannas makası kullanılarak, 2x1 mm boyutlarında trabekülüm dokusu eksize edildi. Aynı bölgeden periferik iridektomi yapıldı. Sklera flebi 2 adet 10/0 monoflaman sütür ile kapatıldı. Aköz sızıntı kontrolü yapıldıktan sonra aköz sızıntısının fazla olduğu durumlarda flebin yan kenarlarına, birer tek 10/0 sütür ilave edildi. Konjonktiva ile tenon kapsülü 7/0 vicryl sütür ile kapatıldı. Postoperatif ilk 3-4

hafta %1'lik dexametazon ve %0.3'luk ofloksasin göz damlaları topikal olarak günde 5 kez tek damla kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Versiyon 18.0) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. İkili gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Student T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. İkili gruplar arasında oran karşılaştırmalarında Z testi kullanıldı. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Yaş ortalaması 62,7 ($\pm 11,4$) olan 143 hastanın 150 gözüne ait demografik bulgular ve hastaların ilk başvuru anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri, ön segment biyomikroskopi bulguları ve santral makula kalınlığı değerleri Çizelge 4.1.de özetlenmiştir. Hastaların ortalama takip süresi median (ortanca) değeri 19 ay (3-180 ay) olarak hesaplandı. HRVT'nin kliniği RVDT ile benzer olduğundan, çalışmamızda RVDT grubunda incelendi.

Çizelge 4.1. SRVT ve RVDT olgularının ilk başvuru anındaki özellikleri.

Özellik	SRVT	RVDT	p
Yaş, ortal±std	65,2 ($\pm 12,3$)	61,7 ($\pm 10,7$)	*
Cinsiyet, s. (%)			
Kadın	25 (%53,2)	51 (%51,5)	*
Erkek	22 (%46,8)	48 (%48,5)	*
RVT gelişen göz, s. (%)			
Sağ	28 (%59,6)	55 (%53,4)	0,480
Sol	19 (%40,4)	48 (%46,6)	
Lensin durumu, s. (%)			
Fakik	37 (%78,7)	91 (%88,3)	0,122
Pseudofakik	10 (%21, 3)	12 (%11,7)	
Başlangıç EİDGK logMAR, med (min-maks)	1,3 (0,0-3,1)	0,7 (0,0-3,1)	<0,001
Başlangıç SMK μ m, ortal±std	463,34 ($\pm 192,77$)	393,76 ($\pm 186,59$)	0,022
Takip süresi ay, Med (min-maks)	16 (3-168)	22 (3-180)	*

*Üç hasta her iki grupta da yer aldığından, gruplar birbiri ile karşılaştırılamamıştır.

Hastalar retinal ven tıkanıklığı alt tiplerine göre değerlendirildiğinde 47 gözde SRVT ve 103 gözde RVDT olduğu izlendi (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. RVT olan olguların alt tiplere göre dağılımı.

RVT alt tipleri	Sayı	Yüzde
SRVT	47	%31,3
RVDT	103	%68,7
HRVT	6	%4,0
ÜTVO	59	%39,3
ATVO	26	%17,3
Maküler ven dalcık oklüzyonu	11	%7,3
Nazal ven oklüzyonu	1	%0,7

Retinal ven tıkanıklığı sistemik nedenleri açısından hastalar değerlendirildiğinde en büyük risk faktörü hipertansiyon olarak izlendi (Çizelge 4.3.). HT, SRVT grubunda %70,2 ve RVDT grubunda %76,8 oranında görüldü. On ikisi erkek, 10'u kadın olmak üzere 50 yaş ve altında 22 RVT hastası mevcuttu, bu hastalarda %50,0 oranında HT tespit edildi. Elli yaş altı ve üstü hastalar için eşlik eden sistemik hastalıklar ve risk faktörleri ayrıca Çizelge 4.4'de belirtildi. DM, SRVT grubunda %25,5 ve RVDT grubunda %34,3 oranında tespit edildi. HL görülme oranları her iki grupta benzer olup; SRVT grubunda %40,4 ve RVDT grubunda %35,4 olarak tespit edildi. Sigara kullanmış ya da sigara kullanmaya devam edenler, SRVT grubunda %34,0 ve RVDT grubunda %25,3 oranında tespit edildi. Diğer risk faktörleri olarak 4 hastada koroner arter hastalığı, 1 hastada kronik böbrek yetmezliği, 1 hastada serebrovasküler olay öyküsü, 2 hastada anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği, 2 hastada Faktör V Leiden mutasyonu, 2 hastada Behçet Hastalığı, 1 hastada hipotiroidi ve 1 hastada astım mevcuttu.

Çizelge 4.3. SRVT ve RVDT olgularında eşlik eden sistemik hastalıklar ve risk faktörleri.

Sistemik hastalıklar ve risk faktörleri	SRVT s. (%)	RVDT s. (%)
HT	33 (%70,2)	76 (%76,8)
DM	12 (%25,5)	34 (%34,3)
HL	19 (%40,4)	35 (%35,4)
Sigara	16 (%34,0)	25 (%25,3)
Diğer	4 (%8,5)	9 (%9,1)

Çizelge 4.4. 50 yaş altı ve üstü olguların eşlik eden sistemik hastalıkları ve risk faktörleri.

Sistemik hastalıklar ve risk faktörleri	SRVT s. (%)		P	RVDT s. (%)		P
	50 yaş ve altı (s=7)	50 yaş üstü (s=40)		50 yaş ve altı (s=15)	50 yaş üstü (s=84)	
HT	0 (%0,0)	33 (%82,5)	<0,001	11 (%73,3)	65 (%77,4)	0,745
DM	1 (%14,3)	11 (%27,5)	0,659	4 (%26,7)	30 (%35,7)	0,569
HL	4 (%57,1)	15 (%37,5)	0,417	4 (%26,7)	31 (%36,9)	0,564
Sigara	5 (%71,4)	11 (%27,5)	0,036	1 (%6,7)	24 (%28,6)	0,106

Retinal ven tıkanıklığı oküler nedeni olarak glokom yönünden hastalar değerlendirildi. Yirmi dört gözde başvuru anında glokom tanısı mevcuttu. Takip sürecinde 15 gözde glokom gelişti. RVT alt tiplerine göre glokom görülme oranları karşılaştırıldı. Glokomun RVDT'ye göre SRVT'de daha önemli bir risk faktörü olduğu belirlendi (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Glokom yönünden olguların incelenmesi.

Glokom, s.(%)	SRVT	RVDT	Toplam
Yok	24 (%51,1)	87 (%84,5)	111 (%74,0)
Ven tıkanıklığından önce var	15 (%31,9)	9 (%8,7)	24 (%16,0)
Takip döneminde gelişen	8 (%17,0)	7 (%6,8)	15(%10,0)
Toplam	47 (%100,0)	97 (%100,0)	150 (%100)

p<0,001

SRVT ve RVDT tanısı alan gözlerde; başvuru anındaki EİDGK 1,0 logMAR'ın altında (daha iyi gören gözler) ve üzerinde olanlar (daha kötü gören gözler) Çizelge 4.6'da incelendi. Çizelgeden de net bir şekilde görüldüğü üzere, EİDGK değerleri yönünden SRVT daha ciddi görme kaybı nedenidir.

Çizelge 4.6. SRVT ve RVDT'de EİDGK 1,0 logMAR altında ve üstünde olan gözlerin dağılımı.

	SRVT	RVDT	p
EİDGK* < 1,0	18 (%38,3)	60 (%58,3)	0,023
EİDGK ≥ 1,0	29 (%61,7)	43 (%41,7)	

*EİDGK logMAR cinsinden belirtilmiştir.

FFA'da ve OKT'de makula ödemi (SMK> 250 µm) tanısı alan gözler Çizelge 4.7'de karşılaştırıldı. İskemi ve hemorajinin FFA ile makula ödemi tanısı koymayı güçleştirmesi ve ayrıca tedaviye cevabın sayısal veri olarak izlenebilmesi nedeniyle; makula ödemi tanısı koymada OKT baz alındı. Makula ödemi tanısı koymada FFA'nın etkinliği Çizelge 4.8'de değerlendirildi. Başlangıç OKT'de SMK 250 µm'nin üzerinde olan 104 gözün 35'inde SRVT, 69'unda RVDT mevcuttu.

Çizelge 4.7. FFA ve OKT ile makula ödemi tanısı alan gözler.

		SRVT	RVDT	Toplam	p
FFA	ödem +	29 (%61,7)	56 (%54,4)	85 (%56,7)	0,403
	ödem -	18 (%38,3)	47 (%45,6)	65 (%43,3)	
OKT	ödem +	35 (%74,5)	69 (%67,0)	104 (%69,3)	0,357
	ödem -	12 (%25,5)	34 (%33,0)	46 (%30,7)	

Çizelge 4.8. Makula ödemi tanısı koymada FFA'nın değerlendirilmesi.

	Sensitivite	Spesifite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
SRVT, %	77,1	83,3	93,1	55,6
RVDT, %	71,0	79,4	87,5	57,4

RVT klinik alt tiplerine göre başvuru sırasındaki ve son kontroldeki EİDGK ile SMK Çizelge 4.9'da gösterilmiştir. SRVT ve HRVT olan gözlerde, diğer RVDT alt gruplarına göre, başlangıç ve nihai EİDGK daha düşük ve başlangıç SMK daha yüksektir. Makuler ven dalcık tıkanıklığı olan gözlerde EİDGK üst ve alt temporal RVT'ye göre daha iyi olmakla beraber, nihai SMK daha yüksektir. Nazal RVT olan sadece 1 olgu olduğundan, bu olguya ait değerlere yer verilmiştir. Çizelgede beklenen değeri 5'den küçük hücre oranı %20'den yüksek olduğu için (örneklem yetersizliği) p değeri verilememiştir.

Çizelge 4.9. RVT klinik alt tiplerinin EİDGK ve SMK yönünden incelenmesi.

	SRVT (s= 47)	HRVT (s= 6)	Üst temporal RVT (s= 59)	Alt temporal RVT (s= 26)	Makuler ven dalcık tıkanıklığı (s= 11)	Nazal RVT (s= 1)
İlk EİDGK* med (min- maks)	1,3 (0,0-3,1)	1,0 (0,4-1,3)	0,7 (0,0-3,1)	0,8 (0,0-1,8)	0,52 (0,0-1,0)	0,15
Son EİDGK med (min- maks)	1,3 (0,0-3,1)	1,3 (0,52-3,1)	0,52 (0,0-3,1)	0,61 (0,0-2,1)	0,52 (0,0-1,0)	0,15
İlk SMK† ort (±std)	463,34 (±192,77)	493,50 (±282,87)	404,80 (±186,77)	370,62 (±185,38)	359,55 (±101,66)	122
Son SMK ort (±std)	319,53 (±189,29)	304,67 (±108,57)	291,95 (±119,96)	263,08 (±80,61)	347,27 (±140,53)	122

*EİDGK logMAR sistemiyle belirtilmiştir.

†SMK µm cinsinden belirtilmiştir.

FFA'da RVDT için 5 optik disk ve üzerinde; SRVT için 10 optik disk ve üzerindeki retinal kapiller nonperfüzyon alanı iskemi olarak değerlendirildi. SRVT olan 47 gözden 22'sinde, RVDT olan 103 gözden 29'unda iskemi izlendi (Çizelge 4.10.). Başlangıç FFA'da iskemik olarak değerlendirilen gözlerde başlangıç ve nihai EİDGK ve SMK değerleri, iskemik olmayan gözlele birlikte incelendi (Çizelge 4.11.).

Çizelge 4.10. SRVT ve RVDT olan gözlerde iskemi oranları.

		SRVT	RVDT	Toplam	p
FFA	İskemi + İskemi -	22 (%46,8) 25 (%53,2)	29 (%28,2) 74 (%71,8)	51 (%34,0) 99 (%66,0)	0,025

Çizelge 4.11. İskemik ve iskemik olmayan gözlerdeki EİDGK ve SMK.

	SRVT			RVDT		
	İskemi + (s= 22)	İskemi - (s= 25)	P	İskemi + (s=2 9)	İskemi - (s= 74)	P
İlk EİDGK* med (min- maks)	1,0 (0,0-3,1)	1,4 (0,4-3,1)	0,345	1,3 (0,0-3,1)	0,5 (0,0-3,1)	<0,001
Son EİDGK med (min- maks)	1,3 (0,0-3,1)	1,3 (0,0-1,8)	0,092	1,0 (0,0-1,8)	0,5 (0,0-3,1)	0,008
İlk SMK† ort (±std)	494,50 (±212,94)	435,92 (±172,84)	0,346	430,24 (±218,81)	379,46 (±171,88)	0,398
Son SMK ort (±std)	336,50 (±194,00)	304,60 (±187,74)	0,468	315,28 (±145,03)	279,62 (±99,50)	0,403

*EİDGK logMAR sistemiyle belirtilmiştir.

†SMK µm cinsinden belirtilmiştir.

Makula ödemi olan gözlerde FFA'da periferik retinal iskemi görülme oranları, ödemi bulunmayan gözlerin iskemi oranları ile birlikte Çizelge 4.12'de incelendi.

Çizelge 4.12. Makula ödemi olan gözlerde iskeminin değerlendirilmesi.

	SRVT			RVDT		
	SMK*>250	SMK≤250	P	SMK>250	SMK≤250	P
İskemi + s. (%)	16 (%45,7)	6 (%50)	0,797	20 (%29)	9 (%26,5)	0,790
İskemi - s. (%)	19 (%54,3)	6 (%50)		49 (%71)	25 (%73,5)	

*SMK µm cinsinden belirtilmiştir.

Başvuru sırasında glokom tanısı olan olgularda başlangıç ve nihai EİDGK ve SMK Çizelge 4.13'de gösterildi. Başlangıçta glokomu olan gözlerde son kontroldeki SMK, başlangıçta glokomu olmayan gözlerle kıyaslandığında, daha yüksek olmamasına rağmen görsel sonuç daha kötü bulundu; ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu çizelgeye takip sürecinde glokom gelişen hastalar dahil edilmedi. EİDGK değişimi yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. SRVT tanılı gözlerde EİDGK değişimi, glokomu olmayanlarda 0,2 (-1,28-2,1) ve glokomu olanlarda -0,02 (-2,1-1,3) iken; RVDT tanılı gözlerde glokomu olmayanlarda 0,0 (-2,4

-2,1) ve glokomu olanlarda 0,0 (-2,7-1,2)'dir (SRVT için $p=0,644$ ve RVDT için $p=0,659$). Ancak klinik olarak; EİDGK'deki farkın glokomu olmayan olgularda daha iyi olduğu görüldü.

Çizelge 4.13. Glokom tanılı olgularda başlangıç ve son kontroldeki EİDGK ve SMK.

	SRVT			RVDT		
	Glokom + (s= 15)	Glokom - (s= 24)	P	Glokom + (s= 9)	Glokom - (s= 87)	P
İlk EİDGK* med (min- maks)	1,0 (0,0-3,1)	1,3 (0,1-2,1)	0,931	1,0 (0,3-3,1)	0,7 (0,0-3,1)	0,285
Son EİDGK* med (min- maks)	1,3 (0,0-3,1)	1,15 (0,0-1,8)	0,314	0,7 (0,1-3,1)	0,5 (0,0-3,1)	0,461
İlk SMK† ort ($\pm$ std)	390,13 ($\pm 156,73$)	484,58 ($\pm 204,43$)	0,154	542,22 ($\pm 230,45$)	376,24 ($\pm 176,97$)	0,024
Son SMK† ort ($\pm$ std)	243,00 ($\pm 133,40$)	328,46 ($\pm 185,73$)	0,017	295,00 ($\pm 106,90$)	287,76 ($\pm 113,88$)	0,909

*EİDGK logMAR sistemiyle belirtilmiştir.

†SMK μ m cinsinden belirtilmiştir.

Yirmi bir göze panretinal, 28 göze bölgesel lazer fotokoagülasyon uygulandı. SRVT olan gözlerden 12'si panretinal, 3 non-iskemik göz bölgesel lazer fotokoagülasyon tedavidir. RVDT olan gözlerden 25'i bölgesel, 9'u panretinal lazer tedavidir. Dokuz gözden 7'si tanı anında iskemik olup, 2'sinde takip sürecinde iskemi gelişmiştir. Lazer fotokoagülasyon tedavisinin EİDGK ve SMK üzerindeki etkisi Çizelge 4.14.te incelendi. Lazer tedavili olan ve olmayan gözler arasında; EİDGK ve SMK değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Ayrıca 12 göze makula lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Makula lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan gözlerde tedavi öncesi ve sonrası EİDGK sırayla 0,9 (0,1-2,1) ve 1,1 (0,3-1,8)'dir. Tedavi öncesi ve sonrası SMK sırayla 525,17 ($\pm 208,92$) ve 289,58 ($\pm 139,38$)'dir. Şekil 4.1'de, Snellen eşeline göre ortalama EİDGK değerleriyle, SMK değerleri tedavi öncesi ve sonrasıyla karşılaştırılmıştır. Yalnız bu hastaların çoğuna intravitreal enjeksiyon da uygulandığından makula grid lazer tedavisinin etkinliği net değerlendirilememiştir. Makula ödemi olan sadece 3 RVDT hastasına tek başına makula lazer tedavisi uygulandı; 3 hastanın da takip sürecinde makula ödemi geriledi (tedavi öncesi 518,33 ($\pm 189,43$) μ m, tedavi sonrası 240,33 ($\pm 13,67$) μ m ve ek tedavi ihtiyacı olmadı.

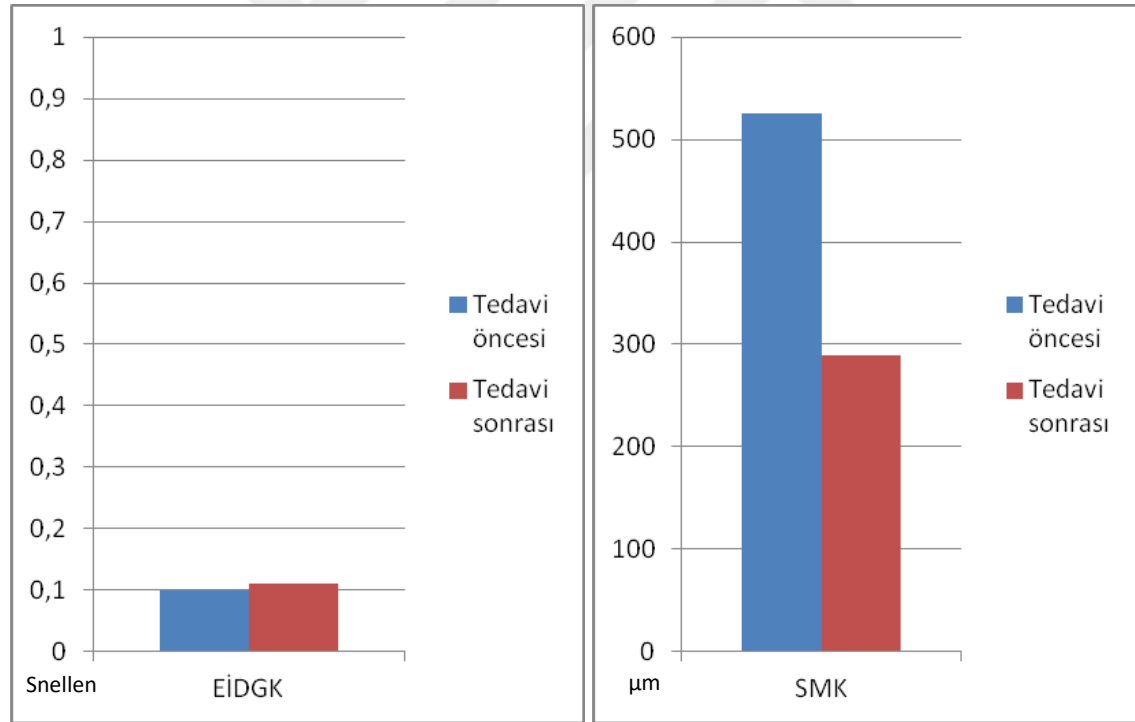
Çizelge 4.14. Lazer fotokoagülasyon tedavisinin EİDGK ve SMK üzerine etkisi.

	SRVT			RVDT		
	Lazer tedavili olmayanlar (s= 32)	Panretinal lazer tedavi (s= 12)	P	Lazer tedavili olmayanlar (s= 69)	Bölgesel lazer tedavi (s= 25)	P
İlk EİDGK* med (min-maks)	1,3 (0,1-3,1)	1,2 (0,0-3,1)	0,681	0,7 (0,0-3,1)	0,8 (0,1-1,8)	0,042^
Son EİDGK med (min-maks)	1,3 (0,0-1,8)	1,1 (0,0-3,1)	0,718	0,5 (0,0-3,1)	0,5 (0,0-1,8)	0,132
İlk SMK† ort (±std)	510,06 (±194,92)	339,50 (±152,73)	0,009	368,20 (±169,19)	409,64 (±178,18)	0,094
Son SMK ort (±std)	334,16 (±215,11)	293,75 (±131,06)	0,224	286,09 (±107,31)	280,72 (±123,96)	0,381

*EİDGK logMAR sistemiyle belirtilmiştir.

†SMK µm cinsinden belirtilmiştir.

^Kruskal Wallis testiyle p<0,05 olması üzerine ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Bu testte istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.



Şekil 4.1. Makula lazer tedavili gözlerde tedavi öncesi ve sonrası EİDGK ve SMK.

SRVT'li 35 gözde ve RVDT'li 69 gözde tanı anında makula ödemi mevcuttu. Otuz iki göze tek başına intravitreal anti-VEGF, 30 göze tek başına intravitreal steroid ve 27 göze hem intravitreal anti-VEGF hem de steroid tedavisi uygulandı. Makulası ödemli

olup intravitreal tedavi uygulanmayan gözler; yeni tanı alan ve izlemde makula kalınlığı gerileyen gözlerle, iskemik makulası olan gözlerdi. Ranibizumab uygulanan göz sayısı 39, bevacizumab uygulanan göz sayısı 32 idi; 12 olguya her iki anti-VEGF ajan da uygulandı. İVTA 20 göze, deksametazon implant ise 41 göze uygulandı. Dört göze her iki steroid ajan da uygulandı (Çizelge 4.15). Gerekli olgularda intravitreal enjeksiyon tedavisine lazer fotokoagülasyon tedavisi de eklendi.

Çizelge 4.15. İntravitreal tedavi uygulanan gözlerin dağılımı.

	SRVT (s= 47)	RVDT (s= 103)
Ranibizumab	14 (%26,4)	25 (%25,8)
Bevacizumab	12 (%22,6)	20 (%20,6)
Triamsinolon	8 (%16,0)	12 (%12,4)
Deksametazon	13 (%24,5)	28 (%28,9)

İntravitreal tedavi uygulanan ve uygulanmayan gözlerdeki başvuru anındaki ve son kontroldeki EİDGK ve SMK Çizelge 4.16'da gösterilmiştir. Tedavi grupları ile tedavi edilmeyen hasta grubu arasında; tedavi öncesi hem EİDGK hem de SMK yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Tedavi grupları EİDGK ve SMK açısından istatistiksel olarak benzer özellikteydi. Bu gruplar arasında son SMK'nin karşılaştırılabilir olmasını sağladı. Tedavi sonrası SMK yönünden gruplar karşılaştırıldığında; anti-VEGF ile tedavi edilen grupta, steroid ile tedavi edilen gruba göre son SMK anlamlı olarak daha düşük bulundu. SMK'deki değişim ise; sadece intravitreal tedavi uygulanmayan gruba, kombine tedavi edilen gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (intravitreal tedavi uygulanmayan grupta SMK değişimi: 60,07 µm ve kombine tedavi edilen grupta 199,07 µm). SRVT ve RVDT tanıları için tedaviye yanıt ayrıca değerlendirildi.

Çizelge 4.16. a) İntravitreal tedavi uygulanan ve uygulanmayan RVT'li gözlerde ilk ve son kontroldeki EİDGK ve SMK. **b)** SRVT'li gözlerde EİDGK ve SMK, **c)** RVDT'li gözlerde EİDGK ve SMK.

a)	Tedavi - (s= 61)	Tedavi +			P
		Anti-VEGF (s= 32)	Steroid (s= 30)	Kombine (s= 27)	
İlk EİDGK* med (min-maks)	0,7 (0,0-3,1)	1,1 (0,2-3,1)	1,2 (0,0-3,1)	1,1 (0,2-3,1)	0,021
Son EİDGK med (min-maks)	0,7 (0,0-3,1)	1,0 (0,0-3,1)	0,9 (0,1-3,1)	1,0 (0,0-1,8)	0,014
P	0,392	0,243	0,069	0,585	
İlk SMK† ort (±std)	326,02 (±145,17)	450,75 (±200,01)	473,73 (±185,12)	511,52 (±199,95)	<0,001
Son SMK ort (±std)	265,95 (±115,73)	273,34 (±115,61)	381,57 (±179,15)	312,44 (±147,98)	0,006
P	0,001	<0,001	0,033	<0,001	

*EİDGK logMAR sistemiyle belirtilmiştir.

†SMK µm cinsinden belirtilmiştir.

b)	SRVT				P
	Tedavi - (s. 18)	Tedavi +			
		Anti-VEGF (s. 11)	Steroid (s. 11)	Kombine (s. 7)	
İlk EİDGK* med (min-maks)	1,0 (0,0-2,1)	1,2 (0,5-3,1)	1,5 (0,8-3,1)	1,1 (0,4-3,1)	0,326
Son EİDGK med (min-maks)	0,6 (0,0-3,1)	1,6 (0,0-3,1)	1,3 (0,2-1,8)	1,4 (0,3-1,8)	0,046
İlk SMK† med (min-maks)	335,44 (±132,27)	517,00 (±179,32)	566,56 (±189,74)	547,00 (±195,92)	0,003
Son SMK med (min-maks)	282,44 (±177,72)	283,90 (±149,04)	432,67 (±254,71)	320,10 (±163,19)	0,385

*EİDGK logMAR sistemiyle belirtilmiştir.

†SMK µm cinsinden belirtilmiştir.

c)	RVDT				P
	Tedavi - (s. 43)	Tedavi +			
		Anti-VEGF (s. 21)	Steroid (s. 19)	Kombine (s. 20)	
İlk EİDGK* med (min-maks)	0,5 (0,0-3,1)	0,9 (0,2-1,5)	1,0 (0,0-3,1)	0,8 (0,2-2,1)	0,061
Son EİDGK med (min-maks)	0,4 (0,0-3,1)	0,5 (0,0-2,1)	0,5 (0,1-3,1)	0,7 (0,0-1,8)	0,195
İlk SMK† med (min-maks)	322,07 (±151,55)	420,64 (±205,51)	433,95 (±172,48)	490,65 (±205,26)	0,002
Son SMK med (min-maks)	259,05 (±78,64)	268,55 (±100,67)	359,67 (±137,51)	307,94 (±143,34)	0,020

*EİDGK logMAR cinsinden belirtilmiştir.

†SMK µm cinsinden belirtilmiştir.

Beş SRVT, 11 RVDT olmak üzere toplam 16 hastaya tek başına ranibizumab tedavisi uygulandı. Tedavi başlangıcındaki EİDGK 1,0 (0,2-3,1) logMAR, SMK 489,81 ($\pm 202,77$) μm idi. Son yapılan muayenede EİDGK 0,6 (0,0-1,8) logMAR ve OKT'de SMK 276,81 ($\pm 112,56$) μm idi. SRVT'li gözlerde (tüm gözler iskemik olmayan tipteydi) tedavi öncesi ve sonrası EİDGK sırayla 1,0 (0,7-3,1) logMAR ve 1,3 (0,7-1,8) logMAR'dır. Tedavi öncesi ve sonrası SMK ise; 572,2 ($\pm 68,62$) μm ve 236,8 ($\pm 41,56$) μm 'dir. On bir RVDT'li gözde ortalama enjeksiyon sayısı 3,45 ($\pm 1,44$)'tir. Tedavi öncesi EİDGK 1,0 (0,3-1,3) logMAR, tedavi sonrası ise 0,4 (0,0-1,5) logMAR'dır. SMK için tedavi başlangıcındaki ortalama değer 456,72 ($\pm 233,31$) μm , son kontrolde 295,73 ($\pm 130,84$) μm 'dir.

Çalışmada 13 hastaya tek başına bevacizumab tedavisi, 7 hastaya steroid tedavisiyle kombine bevacizumab tedavisi uygulandı. Tek başına bevacizumab tedavisi uygulananlarda; tedavi başlangıcındaki EİDGK 1,3 (0,4-3,1) logMAR, SMK 429,85 ($\pm 212,09$) μm idi. Son yapılan muayenede EİDGK 1,3 (0,2-3,1) logMAR ve OKT'de SMK 281,31 ($\pm 133,75$) μm idi. Ortalama enjeksiyon sayısı 1,7 ($\pm 0,9$) idi. Steroidle kombine vakalarda 1 hastada bevacizumaba yanıt alınamaması nedeniyle deksametazon implant yerleştirildi. Diğer 6 hasta daha önce İVTA uygulanmış ama yeterli yanıt alınamamış hastalardı. Bir hastada intravitreal bevacizumab tedavisi ve makula grid tedavi kombine uygulandı. Bu hastanın EİDGK tedavi öncesi 1,51 logMAR ve tedavi sonrası 0,4 logMAR; SMK tedavi öncesi 637 μm ve tedavi sonrası 150 μm 'dir.

RVT'li olgularımızdan tek başına İVTA uygulanan göz sayısı 5'ti. Dört göze en az 3 ay arayla 1'den fazla İVTA enjeksiyonu uygulandı. Daha sonraki dönemde makula ödeminin nüks etmesi nedeniyle bu hastalarda intravitreal anti-VEGF tedaviye geçildi. Tek başına İVTA tedavisi uygulananlarda; tedavi başlangıcındaki EİDGK 1,8 (0,2-3,1) logMAR, SMK 451,00 ($\pm 177,03$) μm idi. Son yapılan muayenede EİDGK 0,7 (0,3-1,5) logMAR ve OKT'de SMK 337,60 ($\pm 160,22$) μm idi.

Deksametazon implant uygulanan 41 gözün 13'ünde iskemi mevcuttu. On bir göze birden fazla sayıda implant uygulandı. İki enjeksiyon arasında geçen süre 6 aydı. Tek başına deksametazon implant uygulanan gözlerde; tedavi başlangıcındaki EİDGK 1,0 (0,0-3,1) logMAR, SMK 478,28 ($\pm 189,88$) μm idi. Son yapılan muayenede EİDGK 1,0 (0,1-3,1) logMAR ve OKT'de SMK 390,36 ($\pm 184,45$) μm idi (Çizelge 4.17). İntravitreal tedavi seçeneklerinin SMK üzerindeki etkisi Şekil 4.2'de gösterildi.

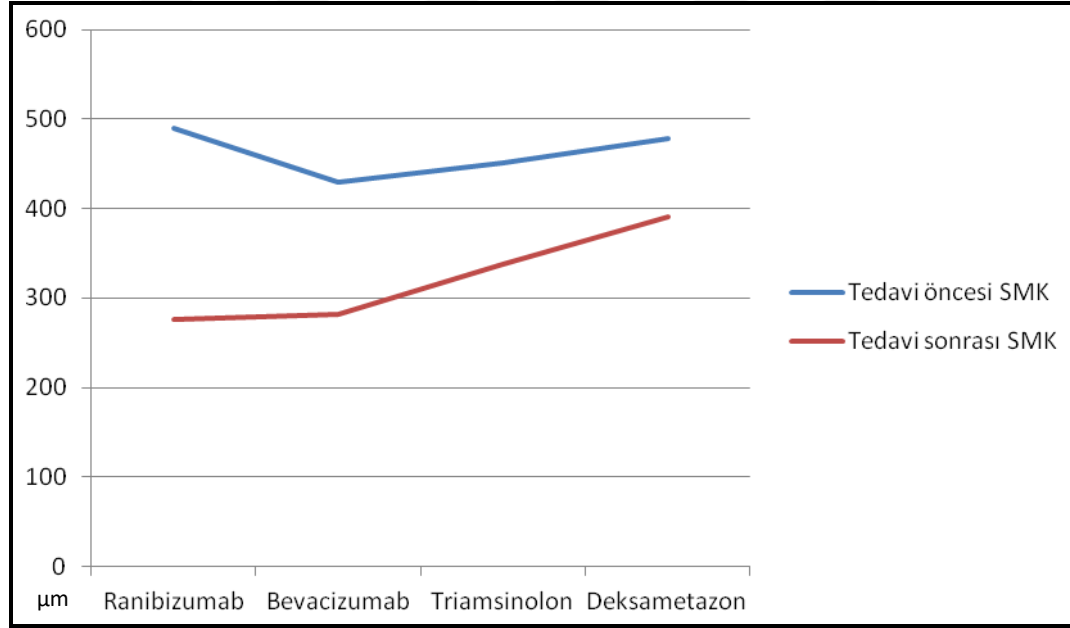
Çizelge 4.17. İntravitreal tedavi seçeneğine göre EİDGK ve SMK değerleri.

	Ranibizumab (s. 16)	Bevacizumab (s. 13)	Triamsinolon (s. 5)	Deksametazon (s. 25)	p ^
İlk EİDGK* med (min- maks)	1,0 (0,2-3,1)	1,3 (0,4-3,1)	1,8 (0,2-3,1)	1,0 (0,0-3,1)	0,016
Son EİDGK med (min- maks)	0,6 (0,0-1,8)	1,3 (0,2-3,1)	0,7 (0,3-1,5)	1,0 (0,1-3,1)	0,022
P	0,293	0,894	0,144	0,231	
İlk SMK† ort (std)	489,81 (±202,77)	429,85 (±212,09)	451,00 (±177,03)	478,28 (±189,88)	<0,001
Son SMK ort (std)	276,81 (±112,56)	281,31 (±133,75)	337,60 (±160,22)	390,36 (±184,45)	0,025
p	0,004	0,036	0,068	0,098	

*EİDGK logMAR cinsinden belirtilmiştir.

†SMK µm cinsinden belirtilmiştir.

^Tedavi grupları arasında farklılık olup olmadığına Bonferroni düzeltmesi ile bakıldı, fark izlenmedi.



Şekil 4.2. İntravitreal tedavi öncesi ve sonrası SMK.

Katarakt cerrahisi uygulanan göz sayısı 19'du ve 4 göze PPV ile kombine cerrahi uygulandı. Çalışmada 14'ü iskemik, 16 göze PPV uygulandı. Bu olguların tümünde cerrahi öncesi vitreus hemorajisi mevcuttu; 7 hastada ILM'de soyuldu. Olguların cerrahi öncesi ve sonrası logMAR sisteminde EİDGK sırayla 1,0 (0,4-2,1) ve 0,8 (0,2-3,1) iken, SMK 458,88 (±244,20) µm ve 308,25 (±150,65) µm'dir (Çizelge 4.18.). RVT tanısı öncesi primer açık açılı glokomu olan 2 göze trabekülektomi cerrahisi uygulandı. İki olguda da iskemi ve neovaskülarizasyon mevcut değildi.

Çizelge 4.18. PPV uygulanan gözlerde EİDGK ve SMK değerleri.

	PPV+ (s= 16)	PPV- (s= 134)	P
Önce EİDGK* med (min-maks)	1,0 (0,4-2,1)	0,8 (0,0-3,1)	0,179
Sonra EİDGK med (min-maks)	0,8 (0,2-3,1)	0,7 (0,0-3,1)	0,256
p	0,507	0,033	
Önce SMK† ort (std)	458,88 (±244,20)	410,39 (±183,71)	0,585
Sonra SMK ort (std)	308,25 (±150,65)	297,92 (±14,77)	0,414
p	0,034	<0,001	

*EİDGK logMAR sistemiyle belirtilmiştir.

†SMK µm cinsinden belirtilmiştir.

Retinal ven tıkanıklığı ve tedavisine ait komplikasyonlar: makula ödemi, intravitreal hemoraji, glokom, katarakt ve epiretinal membran olarak değerlendirildi (Çizelge 4.19.). İskemik 22 SRVT'li gözün 8'inde (%36,4) vitreus hemorajisi izlenmiştir ve 6 göze PPV yapılmıştır. İskemik 29 RVDT'li gözün 11'inde (%37,9) vitreus hemorajisi izlenmiştir ve 7 göze PPV yapılmıştır. İskemik SRVT'li gözlerde glokom gelişme riski RVDT'ye göre daha yüksek bulundu (Çizelge 4.20). HRVT olan 6 gözden 3'ünde disk ve/veya retina neovaskülarizasyonu gelişti.

Çizelge 4.19. SRVT ve RVDT olgularında görülen komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	SRVT (s. 47)	RVDT (s. 103)	P
Makula ödemi, s. (%)	35 (%74,5)	69 (%67,0)	0,357
İntravitreal hemoraji, s. (%)	8 (6*), (%17,0)	13 (7*), (%12,6)	0,471
Glokom, s. (%)	8 (%17,0)	7 (%6,8)	<0,001
Katarakt, s. (%)	9 (%19,1)	10 (%9,7)	0,107
Epiretinal membran, s.(%)	20 (%42,6)	27 (%26,2)	0,045

*Vitreus hemorajisi nedeniyle PPV uygulandı.

Çizelge 4.20. İskemik gözlerde vitreus hemorajisi ve glokom.

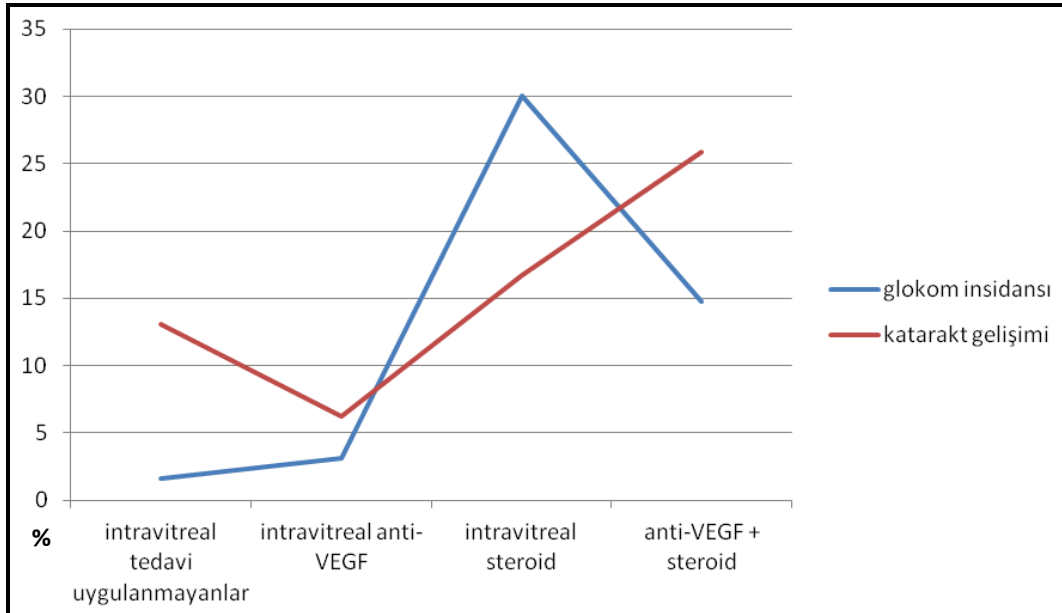
	SRVT			RVDT		
	İskemi + s. (%)	İskemi - s. (%)	p	İskemi + s. (%)	İskemi - s. (%)	P
Vitreus hemorajisi	8 (%36,4)	0 (%0,0)	0,001	11 (%37,9)	2 (%2,7)	<0,001
Yeni başlayan glokom	6 (%40,0)	2 (%11,8)	0,066	0 (%0,0)	7 (%10,4)	0,081

Panretinal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan gözlerde daha fazla ERM geliştiği izlendi (Çizelge 4.21.).

Çizelge 4.21. Panretinal ve bölgesel lazer tedavili gözlerde ERM görülme sıklığı.

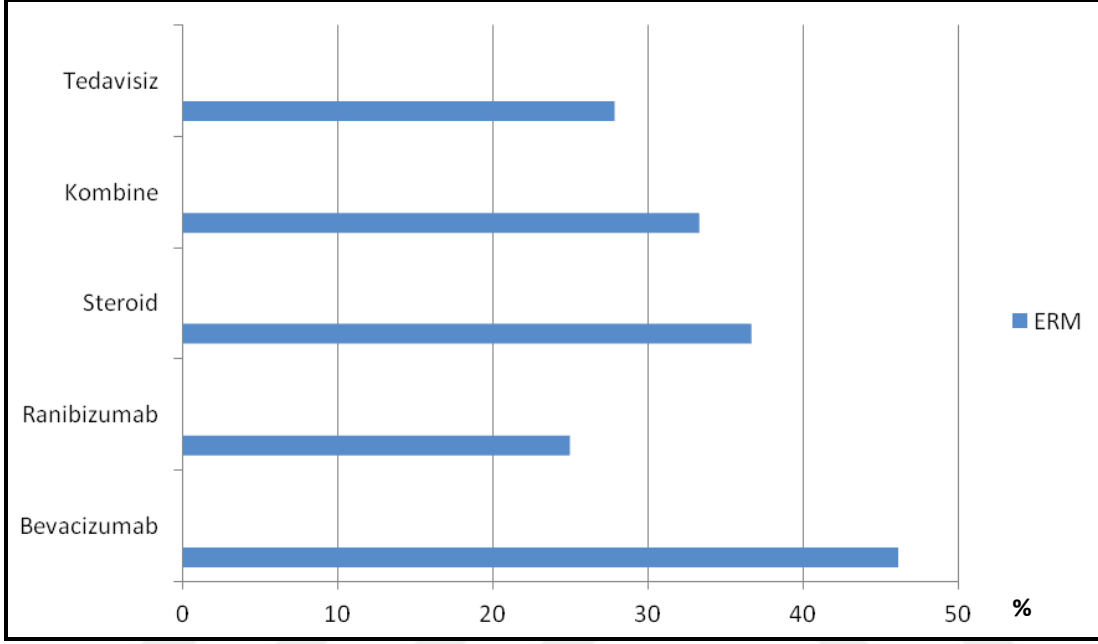
	Lazer tedavili olmayanlar s. (%)	Panretinal lazer tedavi s. (%)	Bölgesel lazer tedavi s. (%)	Toplam s. (%)	p değeri
ERM +	23 (%22,8)	15 (%71,4)	9 (%32,1)	47 (%31,3)	P<0,001
ERM -	78 (%77,2)	6 (%28,6)	19 (%67,9)	103 (%68,7)	

Yeni başlayan glokom ve katarakt gelişimi açısından hastalar intravitreal tedavi seçimine göre değerlendirildi. Anti-VEGF uygulanan 32 gözden sadece 1'inde takip sürecinde glokom izlenirken, intravitreal steroid uygulanan 30 gözden 9'unda glokom gelişti. Hem intravitreal anti-VEGF hem de steroid uygulanan 27 gözden 4'ünde glokom geliştiği izlendi. İntravitreal tedavi uygulanmayan 61 gözün ise 1'inde glokom izlendi. Başvuru anında glokom tanısı olanlar bu hesaplama dahil edilmedi. Olgular katarakt gelişimi açısından değerlendirildiğinde; intravitreal tedavi uygulanmayan gözlerden 8'inde, intravitreal anti-VEGF uygulananlardan 2'sinde, intravitreal steroid uygulananlardan 5'inde ve intravitreal kombine tedavi yapılanların 7'sinde katarakt geliştiği gözlendi (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. İntravitreal tedavi seçimine göre glokom ve katarakt görülme oranları.

İntravitreal anti-VEGF ve steroid tedavi ile ERM arasındaki ilişkinin varlığı değerlendirildi. Sadece bevacizumab uygulanan (13 göz), sadece ranibizumab uygulanan (16 göz), sadece steroid uygulanan (30 göz), intravitreal kombine tedavi yapılan (27 göz) ve intravitreal tedavi uygulanmayanlar (61 göz) şeklinde gruplar oluşturuldu. Gruplar arasında, ERM en fazla intravitreal bevacizumab uygulananlarda görüldü (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. İntravitreal tedavi seçimine göre ERM gelişme oranları.

Hastalar semptomların başlangıcı ile bir göz hekimine başvurmasına kadar geçen zamana göre 3 gruba ayrıldı. İlk 1 ay içinde başvuran olgular Grup-1, 1 ay - 6 ay arasında başvuran olgular Grup-2, daha geç başvuran olgular da Grup-3 olarak değerlendirildi. Gruplar arasında EİDGK değişimi açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı (Çizelge 4.22.). Altı aydan önce başvuran olgularda, başlangıç EİDGK'de tedavi sürecinin bitiminde artış izlenirken; 6 aydan sonra başvuran olgularda EİDGK'de artış sağlanamamıştır. SRVT olgularında 1 ay içinde başvuranların, RVDT olgularındaysa ilk 6 ay içinde başvuran olguların nihai EİDGK'nin daha iyi olduğu görüldü (SRVT için $p=0,204$ ve RVDT için $p=0,033$). Tanı anındaki SMK en fazla Grup-2 hastalarında yüksek bulundu. Tüm gruplarda zaman içinde SMK'nin azaldığı izlendi. Altı aydan sonra başvuran RVDT olguları; SMK'deki değişimin en az miktarda olduğu gruptu. SRVT'li gözlerde, 6 aydan sonra başvuran olgularda nihai SMK daha düşük olmakla birlikte, bu EİDGK ile paralellik göstermemekteydi.

Çizelge 4.22. Geç müracaatın EİDGK ve SMK üzerine etkisi.

	SRVT				RVTD			
	1 ay> (s=29)	1 ay< ≤6 ay (s=9)	6 ay< (s=9)	p	1 ay> (s=66)	1 ay< ≤6 ay (s=22)	6 ay< (s=15)	P
İlk EİDGK* med (min- maks)	1,0 (0,0-3,1)	1,8 (0,4-3,1)	1,3 (0,5-3,1)	0,197	0,7 (0,0-2,1)	0,8 (0,0-2,1)	1,0 (0,2-3,1)	0,180
Son EİDGK med (min- maks)	0,8 (0,0-3,1)	1,3 (1,3-1,8)	1,3 (0,3-1,8)	0,204	0,5 (0,0-3,1)	0,4 (0,0-1,8)	1,0 (0,2-3,1)	0,033
İlk SMK† ort (std)	449,00 (±178,58)	618,67 (±206,32)	354,22 (±134,92)	0,022	383,58 (±187,34)	427,23 (±194,09)	389,47 (±178,69)	0,655
Son SMK ort (std)	303,38 (±173,22)	488,89 (±222,46)	202,22 (±53,16)	0,004	273,73 (±77,76)	315,05 (±153,81)	322,53 (±169,29)	0,903

*EİDGK logMAR sistemiyle belirtilmiştir.

†SMK µm cinsinden belirtilmiştir.

5. TARTIŞMA

RVT oldukça sık görülen bir retinal vasküler hastalıktır ve değişen derecelerde görme kaybı ile beraberdir. RVT'nin prevelansı farklı çalışmalarda %0,3-%1,6 arasında değişmektedir (129). Prevelans oranlarındaki bu değişkenlik; çalışmadaki hasta sayısının azlığı, çalışmanın metodu ve etnik grupların farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Yaş ortalaması arttıkça hem kadın hem erkek hasta popülasyonunda RVT'nin prevelansı artmaktadır. RVT'de epidemiyolojinin anlaşılması önleme ve tedavi planı stratejilerinin geliştirilmesi bakımından oldukça önemlidir.

RVT'nin kadınlar ve erkeklerde sıklığı eşittir (9). Bazı çalışmalarda ise 50 yaşın altında erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görüldüğü, 50 yaş üzerinde ise erkek ve kadın oranının eşit olduğu bildirilmiştir (130). Çalışmamızda hem SRVT hem de RVDT gruplarında kadınlar ve erkekler benzer sıklıkta etkilenmişti. Bu görüşlerden çok uzak olmamakla birlikte RVT'nin erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görüldüğünü savunan çalışmalar da mevcuttur. Rath ve ark. RVT'li grupta erkeklerin oranını %60, kadınların oranını %40 olarak bildirmişlerdir (131). Stem ve ark. SRVT olgularında kadınların erkeklere göre %25 daha düşük riskli olduklarını belirtmiştir (132). Cinsiyetin önemli olduğu bir diğer konuda RVT'nin prognozuyla ilişkili olmasıdır. Gençlerde, kadınlarda, erken tanı konanlarda, başlangıçtaki görme keskinliği iyi olanlarda, daha az risk faktörü taşıyanlarda prognoz daha iyidir (56).

Arter ven çaprazlaşmalarının üst temporal bölgede daha sık olmasından dolayı tıkanıklıklar bu bölgede daha sık görülmektedir. Hayreh ve ark. alt ve üst temporal ven tıkanmalarının %91,2 oranında olduğunu, yalnız üst temporal ven tıkanıklığının %61,8 yalnız alt temporal ven tıkanıklığının %29,3 oranında olduğunu ve en az tıkanmanın ise nazal retinada görüldüğünü bildirmişlerdir (72). Çalışmamızda RVDT en sık üst temporal bölgede (%39,3) görülmüş olup, bunu alt temporal (%17,3), makula (%7,3), hemisantral (%4,0) ve nazal (%0,7) RVDT takip etmekteydi. Bu sonuçlar diğer çalışmalardaki sonuçlarla uyumlu idi.

Hemisantral retinal ven tıkanıklığı; embriyonik yaşamdaki santral retinal venin 2 gövdeli yapısının postnatal devam ettiği olgularda izlenir. RVDT retinanın yarısını içine alıyorsa; bu durum hemisferik retinal ven tıkanıklığı olarak adlandırılır. Bu iki durum birbiri ile karıştırılmamalıdır. HRVT olan olgularda prognozu belirleyen diğer RVT alt tiplerinde olduğu gibi iskeminin var olup olmayışdır (133).

Hayreh ve ark.'nın bir çalışmasında, 27 (%66) noniskemik ve 14 (%34) iskemik formda, toplam 41 HRVT'li göz değerlendirmişlerdir. Noniskemik HRVT'li gözlerde tanı esnasında görme keskinlikleri; %41 gözde 20/25 ya da daha iyi, %59 gözde 20/40 ya da daha iyi, %67 gözde 20/60 ya da daha iyi ve %11 gözde 20/200'den daha kötü durumda olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, son muayenede aynı görme keskinlikleri sırasıyla; %40, %64, %72 ve %16 olarak saptanmıştır (134). Parodi ve ark.'larının çalışmasında, HRVT tanılı 26 hastada, 20 (%77) noniskemik form ve 6 (%23) iskemik formda, görme keskinlikleri değerlendirilmiştir. Noniskemik HRVT'li gözlerde ortalama görme keskinlikleri başlangıçta 20/200 ve son muayenede 20/50 olarak bulunmuştur. İskemik HRVT'li gözlerde görme keskinliği başlangıçta ortalama 20/200 ve son muayenede 10/200 olarak saptanmıştır (135). Kaya ve ark.'nın çalışmasında 25 HRVT olan göz değerlendirilmiş; noniskemik form gözlerde başlangıç ortalama görme keskinliği 20/200 ve son muayenede 20/125 olarak tespit edilmiştir. İskemik form gözlerde ise başlangıç görme keskinliği 20/250 ve son muayenede 20/150 olarak bulunmuştur (136). Bizim çalışmamızda 2'si iskemik, 6 gözde HRVT mevcuttu. Hastaların tanı esnasındaki ortalama EİDGK 1,0 (0,4-1,3) logMAR, son muayenedeki EİDGK 1,3 (0,5-3,1) logMAR'dır. Bir hasta dışında tüm hastalarda görme stabil kalmış ya da azalma kaydedilmiştir. Bunun nedeni olarak hastaların yaş ortalamasının 70'in üzerinde olması ve 4 hastada gelişen ERM olabilir. Ayrıca 1 hastada başlangıçta FFA'da iskemi görülmemesine karşın ilerleyen dönemde disk neovaskülarizasyonu gelişti. Hastaların SMK'da görme keskinliğindeki durumun tersine belirgin azalma tespit edildi. Başlangıç SMK 493,50 ($\pm$ 282,87) μ m, son muayenedeki SMK 304,67 ($\pm$ 108,57) μ m'dir.

SCORE çalışmasında HRVT tanılı olgular klinik özellikleri itibarıyla SRVT ile RVDT arasında değerlendirilmiş. HRVT olguları RVDT'ye benzer şekilde tedavi edilmiş ve tedaviye yanıtlarının da benzer olduğu kaydedilmiştir (137).

RVT'ye bağlı görme kaybı; maküla ödemi, maküla non-perfüzyonu, retinal neovaskülarizasyon, vitreus içi veya intraretinal hemorajiler, traksiyonel retina dekolmanı ve bu hastalıkların ortak bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Klinik, prognoz ve tedaviye yanıtı temel olarak etkileyen tıkanıklığın yeri ve retinal iskeminin miktarıdır. RVDT ve SRVT grupları arasında maküla ödeminin, neovaskülarizasyonun ve görsel prognozun büyük oranda farklı olduğu gösterilmiştir. Farklı klinik antiteler olmalarına rağmen RVDT çalışmaları ile SRVT çalışmalarının birlikte gruplandırılması literatürde genel geçer kurallara ulaşmamızı zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda mümkün olduğunca

RVT olgularını alt gruplar halinde incelemeye çalışıldı. HRVT patogenezi SRVT ile, kliniği RVDT ile uyumlu olduğundan; klinik karşılaştırmalarda RVDT olgularıyla beraber ele alındı. Bunun yanında birçok çalışmada hastalık sürecinin farklı aşamalarındaki hastalar bulunmaktadır ve bu hastalar karşılaştırılabilir değildir. Akut RVDT için tedavi sonuçları kronik vakaların tedavisi için geçerli olmayabilir. Çalışmamızda buna dikkat çekmek için hastaların şikayetlerinin başlangıcı ile tedaviye başlama zamanı arasındaki süreyi de bir başka değerlendirme kriteri olarak aldık.

HT, tüm RVT tipleri için en önemli risk faktörüdür. SRVT hastalarının çoğunluğunda metabolik sendromun (HT, HL, DM) komponentlerinden en az biri karşımıza çıkmaktadır. Appiah ve ark. HT sıklığını; SRVT'de %46,9, RVDT'de %58,4 olarak saptamışlardır (22). HT'nin ven dal tıkanıklığında daha sık görülmesi, hipertansif aterosklerotik değişikliklerin retina arterlerini daha fazla etkilemesi ve bu etkinin arter ven çaprazlaşma yerlerinde ven lümenine yansması ile açıklanmaktadır. SRVT oluşan gençlerin %25'inde HT görülürken, yaşlılarda bu oran %60 olarak bildirilmiştir (19). Appiah ve ark. hiperkolesterolemiyi SRVT'de %8,5 ve dal tıkanıklığında %10,2 olarak saptamışlardır (22). Appiah ve ark. DM sıklığını SRVT'de %13,8 ve dal tıkanıklığında %12,6 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda DM sıklığı kök ve dal tıkanıklığı arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Hayreh ve ark. SRVT olan 50 yaş altındaki olgularda DM sıklığını %3-9 arasında, 50 yaş üstündeki olgularda ise %4-34 arasında değiştiğini belirtmişlerdir (56). Bizim çalışmamızda HT sıklığı SRVT'de %71,7, RVDT'de %75,3 olup; her iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Elli yaş ve altındaki hastalarda ise HT sıklığını ise %50,0 idi. HT sıklığının literatürdeki çalışmalara göre daha yüksek saptanmasının nedeni; retinal ven tıkanıklığı hastalarının göz polikliniği muayenesi sonrası dahiliye bölümüne konsültasyonu ile birçok hastanın yeni HT tanısı alması olabilir. Çalışmamızda benzer nedenlerle hiperkolesterolemi ve DM sıklığını da daha yüksek oranlarda saptadık.

Eşlik eden risk faktörünün ne olduğu kadar, ne kadar kontrol edildiği de oldukça önemlidir. Regüle bir HT hastasında, SRVT gelişimi için risk %36 iken; komplikasyonların da görüldüğü ileri bir HT hastasında SRVT riski %92'dir. DM için de benzer şekilde; end organ hasarı olmayan bir DM hastası SRVT için artmış bir risk taşıyırken, end organ hasarı olanlarda SRVT için risk %53'tür (51). Kida ve ark.'nın 3 olguluk çalışmasında sadece HT regülasyonu ile makula ödeminde gerileme ve görme keskinliğinde artış izlenmektedir (138). Literatürde var olan çalışmalar ışığında RVT

tanısı koyduğumuz hastaların eş zamanlı sistemik hastalıklarının araştırılması, ilgili bölümlere konsülte edilmesi büyük önem arz etmektedir.

Glokom ve oküler hipertansiyon SRVT için en sık karşılaşılan oküler risk faktörlerini oluşturmaktadır (57-61). RVT ve glokom arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Appiah ve Frucht yüksek GiB'i olan olgularda SRVT'nin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (139, 57). Buna karşın Johnston, Rath, Saninoiu ve tıkanıklıkları ile glokom arasında ilişki kurulmadığını, PAAG'nin ven tıkanıklığının ortaya çıkışını etkilemediğini belirtmişlerdir (140, 131, 58). Yapılan çalışmalarda SRVT olan olgularda PAAG sıklığı %5,7 ile %66 arasında değişen oranlarda verilmiştir (59). RVDT'de glokomun rolünün SRVT'deki kadar yüksek olmadığı gösterilmiştir. Lindbloom çalışmasında bu oranı %2,9 olarak bildirmiştir (61). Başlangıçta glokomu olmayan SRVT hastalarında da ilerleyen dönemlerde glokom gelişebilmektedir (141). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak SRVT görülen olgularda primer açık açılı glokom sıklığı (%32,1), RVDT grubuna (%7,2) göre daha yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Glokom ve SRVT olan olgularda başlangıç EİDGK 1,35 logMAR'dı ve glokomu olmayan olgulara göre daha düşüktü. İki hastada ilerleyen dönemde göz içi basıncı kontrolü için trabekülektomi gerekti. SRVT gelişen glokom hastalarında aylık göz içi basıncı ölçümü yapılmalıdır. Bu hastalarda rubeozis iridis olsun ya da olmasın, göz içi basıncı yükselebilmekte, neovasküler glokom gelişebilmekte ve cerrahi tedavi gerekebilmektedir (142). Çalışmamızda glokomu SRVT için risk faktörü olmasının yanı sıra kötü prognostik bir faktör olduğu tespit edildi.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda pseudoeksfoliasyonun, SRVT için glokomdan bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (143). Çalışmamız retrospektif olduğundan pseudoeksfoliasyon, aksiyel uzunluk gibi bazı oküler parametreler veri yetersizliği nedeniyle değerlendirilememiştir.

RVT hastalarının tanı anındaki kliniği görsel prognoz hakkında fikir vermektedir. Başlangıç görme keskinliğinin düşük olması, retinal iskeminin varlığı ve yaygın intraretinal hemoraji kötü görsel prognozla ilişkilendirilmiştir (144). Bu hastalarda daha yakın takip, tedaviye daha hızlı başlanması ya da daha yoğun bir tedavi verilmesi düşünülebilir. Bizim kliniğimizde başlangıç görme keskinliği düşük olan ve FA'de iskemi alanı 10 optik diskten fazla olan hastalarda vitreus hemorajisi, makula ödemi gibi komplikasyonlar daha sık izlendi ve pars plana vitrektomi dahil birçok tedavi gerekti. Başlangıç EİDGK logMAR sisteminde 1,0 ve üzerinde olan RVT hastalarında ortalama

SMK 460,7 µm, EİDGK daha iyi olan grupta ise SMK 373,9 µm olarak saptandı. Başlangıç FFA'da 10 optik diskten fazla alanda iskemi olan SRVT hastalarında SMK 494,5 µm, iskemik olmayan grupta ise SMK 304,6 µm idi. İskemik 22 SRVT hastasının 8'inde vitreus hemorajisi izlenmiştir ve 6 hastaya pars plana vitrektomi yapılmıştır. Yine bu hastalarda nihai görsel sonuç daha kötü bulundu. İskemik SRVT olgularındaki nihai EİDGK1,3 logMAR iken, iskemik olmayan grupta 1,0 logMAR'dır.

Kliniğimizde kontrendikasyon bulunmayan tüm hastalara RVT tanısı sonrası pentoksifilin ve anti-agregan tedavi başlanmıştır. Pentoksifilinle ilgili literatürde çok fazla fikir ayrılığı olmasa da aynı durum aspirin ve diğer anti-koagülan tedaviler için geçerli değildir. Hayreh ve ark. aspirin/anti-koagülan tedavilerin iskemik olmayan SRVT ve HRVT'de intra-retinal hemorajileri arttırdığı ve görsel prognozu kötüleştirdiğini ileri sürmüşlerdir (87). Ancak RVT, kardiyovasküler ve koroner arter hastalığı gelişimi için artmış risk taşımaktadır. Bu hastalara aspirin ve anti-lipidemik ilaçların kullanımı önerilmektedir (145). Aspirin kullanımının diğer gözde RVT gelişimi riskini azalttığı da gösterilmiştir (146, 147). Sonuç olarak RVT olan olgularda akut dönem geçtikten sonra, anti-agregan/anti-koagülan tedaviler uygun sistemik medikal tedavi seçenekleri olacaktır.

Makula grid lazer fotokoagülasyonu RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış tedavi yöntemidir. Literatürdeki randomize kontrollü çalışmalar değerlendirildiğinde; ilk olarak BVOS (1984) grubu makula grid lazer fotokoagülasyonunun makula ödemi tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Makula grid lazer; perifoveal kapillerlerin intakt ve görme kaybının makula ödemine bağlı olduğu olgularda tanıdan 3 ay sonra uygulanması önerilmektedir. Üç-18 ay içinde RVDT tanısı konulan 139 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Grid lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen ve gözlem grubu olmak üzere 2 grup karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen grubun %65'inde, lazer uygulanmayan grubun %37'sinde 2 sıra üzerinde görme artışı izlenmiştir. On harf ve üzerinde kaybeden olgular incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farka rastlanmamıştır. Bu çalışmada başlangıç ve 36. aydaki görme keskinlikleri arasındaki fark belirtilmiştir. Santral makula kalınlığına dair veri olmadığından anatomik başarı hakkında yorum yapılamamaktadır. Ayrıca tedavi edilen gözlerin %60'ında, edilmeyenlerin %34'ünde görme 5/10 ve üzerindedir (13, 70).

Battaglia Parodi ve ark. çalışmasında makuler RVDT olan hastalar erken (3 ay içinde) ve geç (6-18 ay arasında) tedavi grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Erken ya da geç uygulanan makula grid tedavinin makuler RVDT olan hastalarda belirgin yararı

gösterilememiştir. On beş harf ve üzerinde kazanan ya da kaybeden hasta olmaması da bu çalışmada risk oranının hesaplanamamasına neden olmuştur (94).

Parodi ve ark.'nın 2006'da yaptıkları çalışmasında 36 hasta üzerinde subthreshold ve threshold grid tedavi karşılaştırılmıştır. On beş harf ve üzerinde kazanım, EİDGK ve SMK açısından subthreshold tedavinin daha etkili olduğu bildirilmiştir (148).

Ancak genellikle birden fazla seans grid lazer fotokoagülasyon tedavisi gerekmekte ve görme keskinliğindeki artış sınırlı düzeyde görünmektedir (149). Ayrıca maküla hemorajilerinin yoğun olduğu olgularda lazer uygulaması için hemorajinin çekilmesi beklenmektedir ve makülanın iskemik olduğu olgularda lazer tedavisi etkili olmamaktadır (150). Makülaya lazer fotokoagülasyon uygulaması ile olası geri dönüşümsüz parasantral retinal doku hasarı ve parafoveal skotom gelişebilmektedir. Çalışmamızda 12 hastaya makula ödemi nedeniyle grid lazer uygulanmıştı. Yalnız bu hastaların çoğuna intravitreal enjeksiyon da uygulandığından makula grid lazer tedavisinin etkinliği net değerlendirilemedi. Makula ödemi olan sadece 3 RVDT hastasına tek başına makula lazer tedavisi uygulanmıştı; 3 hastanın da takip sürecinde makula ödemi geriledi ve ek tedavi ihtiyacı olmadı.

İVTA ilk kez 2002'de bir kaç olgu serileriyle SRVT'ye bağlı makula ödeminde kullanımı tanımlanmıştır. Anti-inflamatuar, nöroprotektif ve VEGF üretimini azaltıcı etkileri nedeniyle makula ödeminin gerilemesine yardımcı olduğu düşünülmektedir. SCORE çalışması SRVT tanılı olgularda 1 mg, 4 mg İVTA ve kontrol grubu; RVDT tanılı olgularda 1 mg, 4 mg İVTA ve makula grid lazer tedavi kollarından oluşan çok merkezli, prospektif ve randomize kontrollü bir çalışmadır. SRVT tanılı 271, RVDT tanılı 411 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Gereken olgularda en az 4 ay sonra enjeksiyon tekrarlanmıştır. Bir yılın sonunda SRVT tanılı hastalarda 15 harf ve üzerinde kazanım oranı gözlem kolu, 1 mg İVTA ve 4 mg İVTA alan tedavi kollarında sırayla %7, %27 ve %26'dır. Bir mg İVTA ile tedavi edilen grubun gözlem grubuna göre 15 harf ve üzerinde görme artışı sağlama oranı 5 kat yüksek olarak hesaplanmıştır. İVTA dozlarıyla görme artışı açısından fark izlenmemiştir. Ancak katarakt ve GİB artışı açısından; gözlem grubuyla 1 mg İVTA alan grupta fark izlenmezken, 4 mg İVTA alan grupta yan etki olasılığı daha yüksek bulunmuştur (97).

Parodi ve ark. çalışmasında RVDT 'li olgularda bir gruba subthreshold grid lazer fotokoagülasyon ve 4 mg İVTA enjeksiyonu, diğer bir gruba da subthreshold grid lazer fotokoagülasyon ve sham enjeksiyonu uygulamıştır. Semptomların başlangıcı ile tedavi

arasında geçen süre 3-18 aydır. Tek bir enjeksiyondan sonra İVTA ile kombine grupta 15 harf ve üzerinde kazanım oranı %54 iken, kontrol grubunda %38 olarak kaydedilmiş. İVTA grubunda ortalama 17 harf, kontrol grubunda ortalama 6,5 harf kazanılmış (151).

SCORE grubunun bir çalışmasında makula grid lazer, 1 mg intravitreal triamsinolon ve 4 mg intravitreal triamsinolon tedavi uygulanan 3 grup oluşturulmuştur. Otuz altıncı ayda grid lazer tedavisi, 1 mg triamsinolona göre; 24. ayda 4 mg triamsinolon, grid lazer tedavisine göre daha etkili bulunmuştur. Grid lazer tedavinin; 12, 24, 36. aylarda 1 mg ve 4 mg triamsinolona göre SMK'nı daha fazla azalttığı izlenmiştir. Yan etki profili açısından da daha güvenli bulunmuştur (152).

RVT'ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde intravitreal ve retrobulber triamsinolon asetonid enjeksiyonları ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. İki enjeksiyon yolunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, intraoküler enjeksiyonun maküla ödeminin azalttığı ve görsel keskinliğin iyileşmesine yol açtığı bulunmuştur. Ancak intravitreal gruptaki hastaların %18,5'unda maküla ödeminin yeniden oluşmasından dolayı 3 aylık takipte yeniden enjeksiyonu gerektiği görülmektedir (153). Beer ve ark. yaptıkları çalışmada 4 mg/0,1 ml İVTA enjeksiyonundan sonra ön kamaradan aldıkları hüme aközdeki triamsinolon asetonid seviyelerini ölçmüşler ve bulunan değerlerden farmakokinetik parametreleri kullanarak vitredeki yarı ömrünü hesaplamışlardır. Vitrektomi yapılmamış olan gözlerde triamsinolon asetonidin yarılanma zamanı 448 ± 136 saat (18,6 gün) olarak bulunmuştur. İlacın 5 yarı ömür sonunda temizleneceği düşünülürse, triamsinolon asetonidin yaklaşık 3 ay (93 ± 28 gün) boyunca vitreden ölçülmesinin mümkün olduğu bildirilmiştir. Vitrektomi geçirmiş gözlerde ise yarılanma süresi 3.2 gün olarak ölçülmüştür (154). Bizim olgu grubumuzda 4 hastaya en az 3 ay arayla 1'den fazla İVTA enjeksiyonu uygulanmıştır. Daha sonraki dönemde makula ödeminin nüks etmesi nedeniyle bu hastalarda intravitreal anti-VEGF tedaviye geçilmiştir.

İVTA enjeksiyonundan sonra steroidle ilişkili yan etkiler GİB'de yükselme ve katarakt oluşumudur. Enjeksiyonla ilgili olası yan etkiler ise retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, bakteriyel endoftalmi ve psödoendoftalmidir. İVTA enjeksiyonundan sonra en sık görülen komplikasyon GİB artışıdır (150). Çeşitli yayınlarda %20-%41 oranında görüldüğü bildirilmiştir (155-157). Çalışmalarında 4 mg/0.1 ml triamsinolon kullananlardan Martidis (158) %36, Massin (159) %50, Sutter (160) %30 ve Karaçorlu (161) %25 oranlarında medikal tedavi ile kontrol edilebilen GİB artışı bildirmişlerdir. Göz içi basıncı artışının hastanın cinsiyeti, refraksiyon kusuru, tedavi endikasyonu ve

DM varlığı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. GİB artışının genç hastalarda yaşlı hastalara göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü bildirilmiş, fakat bunun nedeni tam olarak belirlenememiştir (162). SCORE çalışmasında 4 mg İVTA alan grupta, kontrol grubu ve 1 mg İVTA alan gruba göre GİB artışı ile ilgili olayların daha sık görüldüğü kaydedilmiştir. Yine gençlerde ve tedavi öncesi GİB daha yüksek olanlarda GİB artışıyla daha sık karşılaşılmasıdır. GİB'nin 10 mmHg daha yüksek olduğu median günün; 1 mg İVTA alan grupta 34,0, 4 mg İVTA alan grupta 52,5 olduğu görülmüştür (163). Bizim çalışmamızda tek başına ya da diğer tedavilerle kombine olarak 20 hastaya 2 mg/0,05 ml İVTA uygulandı. Hiç bir hastada 6 aydan uzun süre devam eden GİB yüksekliği saptanmadı. Bununla beraber 5 hastada katarakt gelişti. İntravitreal enjeksiyon ya da cerrahi tedavi uygulanan hiç bir hastada endoftalmi ile karşılaşılması.

GENEVA çalışma grubu SRVT ve RVDT hastalarında 0,35 mg/0,7 mg doksametazon implant ve kontrol grubundan oluşan; doksametazonun etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmadır. Çalışmanın primer başarı kriteri 15 harf ve üzerinde görme artışı sağlanmasıdır. Altı aylık takip süresini tamamlayan 1131 hastanın %34,5'i SRVT, %65,5'i RVDT tanılıdır. Görme azlığından itibaren 3 ay içinde implant uygulanan hasta oranı %15-18'dir. Bu çalışmada doksametazon alan gruplarda, kontrol grubuna göre görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma sağlandığı gösterilmiştir. En büyük etki 60. günde 700 µg doksametazon alan grupta izlenmiştir, bu hastaların %29'unda 15 harflik bir artış sağlanmıştır. Görme keskinliğinde 15 harf ya da daha fazla artış görülen hastaların oranı, 1. ve 3. aylarda doksametazon alan grupta anlamlı olarak yüksekken, 6. ayda bu oran gruplar arasında farklılık göstermemektedir (100).

İskemik RVT'lerde doksametazonla SMK'de azalma görülmesine rağmen aynı düzelme görme için söz konusu olmamaktadır. Parodi ve ark.'nın çalışmasında 15 iskemik SRVT, 14 iskemik RVDT olgusu 12 ay boyunca takip edilmiş. SRVT grubunda görme seviyesi (Snellen eşeline göre) başlangıç EİDGK olan 20/640'dan 20/200'e artarken; RVDT grubunda 20/125'ten 20/63'e arttığı kaydedilmiştir. SMK'deki değişim SRVT grubunda 749 µm'den 363 µm'ye, RVDT grubunda 459 µm'den 323 µm'ye gerilemiş. Uygulanan doksametazon implant sayısı ise SRVT olgularında 2,8 iken, RVDT'de 2,0'dir. İkinci bir doksametazon implant yerleştirme kararı, 4. ayda makula ödeminin olup olmamasına göre verilmiş (164). Çalışmamızda 13'ü iskemik olmak üzere 41 olguya doksametazon implant uygulandı. Ortalama enjeksiyon sayısı 1,3'tü. On bir

olguya birden fazla sayıda deksametazon implant uygulandı. Bu olgularda başlangıç EİDGK 0,9 logMAR'dan 0,7 logMAR'a artarken; başlangıç SMK 484,0 µm'den 328,7 µm'ye geriledi.

GENEVA çalışmasında; deksametazona bağlı bildirilen en sık yan etkiler GİB artışı ve katarakttır. On mmHg ve üzerinde GİB artışı en fazla enjeksiyondan sonraki 60. günde izlenmiş. İlk enjeksiyondan sonra olguların %12,6'sında, ikinci enjeksiyondan sonra olguların %15,4'ünde 10 mmHg ve üzerinde GİB artışı kaydedilmiş. Tüm deksametazon tedavi grupları değerlendirildiğinde olguların %1,3'üne glokom cerrahisi gerekmiş, kontrol grubunda ise bu oran %0,0'dır. GİB için medikal tedavi uygulanma sıklığı kontrol grubunda hiç görülmezken, tedavi gruplarında %25,0 - %28,1 arasında değişmektedir. Katarakt progresyon sıklığı kontrol grubunda %5,7 iken, iki kez 0,7 mg deksametazon implant uygulanan grupta %29,8'dir. Vitreus hemoraji ya da neovaskülarizasyon gelişip gelişmediğine dair bilgi verilmemiştir. Endoftalmi hiç görülmemiş, retinal yırtık ve dekolman nadir bir komplikasyon olarak belirtilmiştir (100). Çalışmamızda intravitreal steroid tedavisi uygulanan olgularda GİB artışı ve katarakt progresyonu, hiç enjeksiyon uygulanmayan ve sadece anti-VEGF uygulanan olgulara göre daha yüksek bulundu.

Anti-VEGF tedavi RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde oldukça etkili olmakla birlikte aylık enjeksiyonlar gerekmede ve VEGF üretimi devam etmektedir. FFA'da görülen iskemik alanların lazer fotokoagülasyonla tedavisi VEGF üretimini azaltacağı düşünülmektedir. Ayrıca panretinal tedaviye bağlı görülen skotom ve periferik görme alanı daralması gibi olumsuzlukların önüne geçilebilir. Anti-VEGF'lerin makuler ödem tedavisinde kullanımları son dönemde giderek artmıştır. RVT olan hastalarda makula ödemi ve neovaskülarizasyonun oluşumu için ana uyarıcının, anjiyogenezi teşvik eden ve geçirgenliği artıran bir anjiyogenik faktör olan VEGF'nin hipoksi ile indüklenmiş üretimi olduğu görülmektedir (165). Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemli hastalar için bir alternatif anti-VEGF tedavisidir. 2005'te SRVT'ye bağlı makula ödemli bir hastada bevacizumabın VEGF'nin tüm izoformlarına bir rekombinant monoklonal antikor bağlayan etkinliğini gösteren ilk rapor yayınlanmış, bunu retrospektif birkaç vaka serisi izlemiş ve bu çalışmalarda da RVDt ve SRVT'ye bağlı makula ödemli hastalarda, santral retinal kalınlığın azaldığı ve görme keskinliğinin düzeldiği gösterilmiştir (166, 167). Randomize kontrollü bir çalışma olan Epstein (107) çalışmasında 60 hasta 12 ay boyunca takip edilmiştir. Altıncı ayın sonunda bevacizumabın belirgin yararlı etkisi

olması üzerine sham grubuna da bevacizumab enjeksiyonu yapılmaya başlanmıştır. Her iki grupta da enjeksiyonlar 6 hafta aralıklarla yapılmıştır. Başlangıçtan itibaren bevacizumab tedavisi alan 30 hastanın 18'inde 15 harf ve üzerinde kazanım olurken; daha sonra bevacizumaba geçen grupta 30 hastanın 10'unda 15 harf ve üzerinde görme artışı elde edilmiştir. SMK da tedavi grubunda 435 μ m azalma, sham grubunda 404 μ m azalma kaydedilmiştir. Tedaviye geç başlanması ve 70 yaşın üzerinde prognoz daha kötü, tedaviyle görme keskinliğindeki düzelmenin daha az olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda 13 hastaya tek başına bevacizumab tedavisi, 7 hastaya steroid tedavisiyle kombine bevacizumab tedavisi uygulandı. Tek başına bevacizumab tedavisi uygulananlarda başlangıç SMK 429,8 μ m, nihai SMK 281,3 μ m olarak hesaplandı. Steroidle kombine vakalarda sadece 1 hastada bevacizumaba yanıt alınamaması nedeniyle deksametazon implant yerleştirildi. Diğer 6 hasta daha önce İVTA uygulanmış ama yeterli yanıt alınamamış hastalardı. Bu 6 hasta da dahil edildiğinde; başlangıç SMK 465,8 μ , nihai SMK 264,4 μ m olarak hesaplandı. Her iki grupta da SMK'de anlamlı düzelme elde edildi. Ancak EİDGK arasında anlamlı fark izlenmedi. Bunun nedeni kronik makula ödemli olgulara bağlı retina pigment epitelindeki kalıcı hasar oluşması ve hesaplamaya iskemik hastaların da dahil edilmesi olabilir.

Russo ve ark.'nın çalışmasında makula grid lazer tedavi ve intravitreal bevacizumab tedavisi karşılaştırılmıştır. EİDGK üzerindeki etki net olmamakla birlikte; SMK'nın intravitreal tedavi alan grupta belirgin olarak azaldığı izlenmiştir (168).

Donati ve ark.'nın çalışmasında 3 ardışık dozda bevacizumabla tedavi edilen ve ilk bevacizumab enjeksiyonundan 1 hafta sonra grid lazer fotokoagülasyon uygulanan iki RVDT grubu oluşturulmuştur. Her iki grupta hastalar 3 enjeksiyondan sonra PRN olarak tedavi edilmiş. Üçüncü, 6. ve 12. ayda (son) kontroller yapılmış. En fazla enjeksiyon sayısı 5 olarak kaydedilmiş. Tedavi öncesi makulanın ödemli olduğu süre gruplar arasında benzer olup ortalama 3 aydır. On ikinci ayda sadece bevacizumab uygulanan grupta (ortalama 4 enjeksiyon) 15 harf, grid lazer fotokoagülasyonla kombine edilen grupta (ortalama 3 enjeksiyon) 20 harf kazanımı olmuş. Sadece bevacizumab alan grupta 9 hastanın 3'ünde, kombine tedavi uygulanan grupta 9 hastanın 7'sinde 15 harf ve üzerinde görme artışı elde edilmiş (169).

İntravitreal bevacizumab ve triamsinolon RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkisi gösterilmiş yöntemlerdir. Özkaya ve arkadaşları grid lazer fotokoagülasyon yapılan RVDT hastalarında intravitreal bevacizumab ve triamsinolon tedavilerinin benzer

etkinlikte olduğunu ancak triamsinolon grubunda katarakt ve glokom gibi yan etkilerin daha fazla görüldüğünü bildirmiştir (170). Tomaomatsu ve ark. iskemik RVDT olan hastaları iki gruba ayırarak, hastaların yarısını sadece bevacizumab ile yarısını da bevacizumaba ilave olarak iskemik alanların lazer fotokoagülasyonu ile tedavi etmiştir. Bevacizumab PRN olarak uygulanmıştır. Altıncı ayda lazer yapılan grupta daha az enjeksiyon gereksinimi izlenmiştir (171). Bu çalışmada hasta sayısı az, takip süresi kısadır. FA'de intraretinal hemoraji nedeniyle iskeminin tam olarak görülemediği hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Ancak ileride yapılacak çalışmalara öncülük edebilmesi açısından değerlidir. Bizim çalışmamızda homojen grup oluşturabilecek yeterli hasta sayısı mevcut olmadığından istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilememiştir. Çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bevacizumabla iskemik SRVT ve HRVT olgularında iyi yanıt alınabilmektedir. Yapılan bir çalışmada hastalara 45 gün arayla 4 doz ardışık, daha sonra PRN dozda bevacizumab uygulanmış. Üç yılın sonunda 15 harf ve üzerinde görme artışı sağlananların oranı, noniskemik formda %45,5 ve iskemik olgularda %45,8 olarak tespit edilmiş (172). Bu çalışmada dikkati çeken bir nokta da, tedaviye semptomların başlamasından itibaren en geç 1 ay içinde başlanmış olmasıdır. Bizim RVT olgularımızda tedaviye, tanı sonrası 3. aydan itibaren başlanması olası görme kazancımızı azaltmış olabilir.

Anti-VEGF tedavi; RVT tedavisinde genel olarak kabul görmüş, farklı bir ilacın üstünlüğü kanıtlanmamış güncel tedavi seçeneğidir. Wroblewski ve ark.'nın çalışmasına 30 hafta boyunca takibi yapılan, SRVT ve makula ödemi olan hastalar dahil edilmiş. Kontrol grubuyla beraber 0,3 mg ve 1,0 mg pegaptanib sodyum enjeksiyonu uygulanan 3 grup oluşturulmuş. Her iki dozda da pegaptanib sodyumla başarılı görsel ve anatomik sonuçlar elde edilmiştir (112). Wroblewski ve ark.'nın diğer bir çalışmasında RVDT olan, akut dönemdeki 18 hasta 48 haftaya kadar takip edilmiş. Hastalara 6 hafta arayla 0,3 mg ve 1 mg pegaptanib sodyum enjeksiyonu uygulanmış. Pegaptanib sodyumun RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkili bir tedavi alternatifi olabileceği bildirilmiştir (173).

RVT tedavisinde ranibizumab ya da diğer anti-VEGF ajanlar tercih edilebilmektedir. CRUISE çalışması, SRVT ve makula ödemi olan hastalar üzerinde yapılan faz 3 çalışmadır. Hastalar 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve sham grubu olmak üzere üçe ayrılmıştır. İlk 6 aydan sonra tüm hastalar PRN olarak

ranibizumab ile tedavi edilmiştir. Ranibizumab ile tedavinin ilk 7. gününde EİDGK'de artış izlenmiş ve bu 12 aylık tedavi dönemi boyunca sürmüştür. İlk 6 ay 0,5 mg ranibizumab ile tedavi edilen 130 hastada görme keskinliğinde ortalama +14,9 harflik bir artış izlenmiştir. Sham grubunda (130 hasta) ise sadece +0,8 harflik bir değişim izlenmiştir. On ikinci ayda başlangıçtan itibaren 0,5 mg ranibizumab alan grupta +13,9 harf, ranibizumab tedavisine 6. aydan itibaren başlayan grupta +7,3 harf kazanım olmuştur. Santral makula kalınlığında da ranibizumab tedavisi ile belirgin bir azalma izlenmiştir. Altıncı ayda 0,5 mg ranibizumab alan grupta -452,3 µm, sham grubunda -167,7 µm santral makula kalınlığında azalma izlenmiştir. On ikinci ayda SMK ilk grupta -462,1 µm, tedaviye geç başlayan grupta -427,2 µm değişmiştir. Ancak burada unutulmaması gereken nokta iskemik olguların bu çalışmaya dahil edilmediğidir (104, 105). Çalışmamızda sadece SRVT'li 5 olguya tek başına ranibizumab tedavisi yapıldı. Takip süresi ortalama 15 aydı. Beş olgu da iskemik olmayan tipti ve tümünde makula ödeminde gerileme sağlandı. Aynı olumlu etki EİDGK'de sağlanamadı. Bunun muhtemel nedenini enjeksiyon sayısının azlığı olarak açıkladık.

Ranibizumab tedavisi genellikle iyi tolere edilmiştir. 0,5 mg ranibizumab tedavisi alan grupta %7,0, tedaviye geç başlayan grupta %1,8 oranında katarakt izlenmiştir. Hiçbir hastada endoftalmi gelişmemiştir. 0,5 mg ranibizumab ile tedavi edilen grupta 4 hastada sistemik yan etki (iskemik serebral infarktüs, geçici iskemik atak, myokard infarktüsü ve anjina pectoris) izlenmiştir. Tedaviye geç başlayan grupta ilk 6 ayda 2 hastada myokard infarktüsü ve hipertansiyon gelişmiş, 6.-12. aylarda hiç bir hastada sistemik yan etki izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda sistemik yan etkileri nedeniyle, anti-VEGF tedavi planlanan ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar kardiyoloji bölümü ile konsülte edildi. Serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar benzer şekilde nöroloji bölümü ile konsülte edildi. Riskli hastalarda alternatif tedavilere geçildi.

BRAVO çalışması, ranibizumab ile RVDT ve makula ödemi olan hastalar üzerinde yapılan faz 3 çalışmadır. Hastalar 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve sham grubu olmak üzere üçe ayrılmıştır. İlk 6 aydan sonra tüm hastalar PRN olarak ranibizumab ile tedavi edilmiştir. Ranibizumab ile tedavinin ilk 7. gününde EİDGK'de artış izlenmiş ve bu 12 aylık tedavi dönemi boyunca sürmüştür. İlk 6 ay 0,5 mg ranibizumab ile tedavi edilen 131 hastada görme keskinliğinde ortalama +18,3 harflik bir artış izlenmiştir. Sham grubunda (132 hasta) ise sadece +7,3 harflik bir değişim izlenmiştir. Altıncı ay sonunda görme seviyesi 15 harf ve üzerinde artan hasta oranı; 0,5

mg ranibizumab alan grupta %61,1 iken, sham grubunda %28,8'dir (113). On ikinci ayda başlangıçtan itibaren 0,5 mg ranibizumab alan grupta +18,3 harf, ranibizumab tedavisine 6. aydan itibaren başlayan grupta +12,1 harf kazanım olmuştur. On ikinci ayda görme seviyesi 15 harf ve üzerinde artan hasta oranı; 0,5 mg ranibizumab alan grupta %60,3 (6. aya benzer şekilde) iken, tedaviye geç başlayan grupta %43,9'dur (114). Santral makula kalınlığında da ranibizumab tedavisi ile belirgin bir azalma izlenmiştir. Altıncı ayda 0,5 mg ranibizumab alan grupta -345,2 µm, sham grubunda -157,7 µm santral makula kalınlığında azalma izlenmiştir (113). On ikinci ayda SMK ilk grupta -347,4 µm, tedaviye geç başlayan grupta -273,7 µm değişmiştir (114).

BRAVO ve CRUISE çalışmalarının devamı niteliğinde olan HORIZON çalışmasında hastaların PRN dozlarla, 2 yıla kadar takibi yapıldı. İkinci yılın sonunda SRVT'li hastalarda başlangıçtan itibaren 0,5 mg ranibizumab alan grupta (99 hasta) +12,0 harf, tedaviye geç başlayan grupta (98 hasta) +7,6 harf kazanım mevcuttu. RVDT'li hastalarda başlangıçtan itibaren 0,5 mg ranibizumab alan grupta (104 hasta) +17,5 harf, tedaviye geç başlayan grupta (97 hasta) +15,6 harf kazanım izlenmiştir (116). RVDT hastalarında tedaviye geç başlayan olgularda dahi, SRVT'deki kadar görme kaybı izlenmemiştir. Bunun nedeni RVDT hastalarına 3. ayda yapılan lazer kurtarma tedavisi olabilir.

BRAVO çalışmasında ranibizumaba bağlı olabileceği bildirilen oküler yan etkiler değerlendirildiğinde; katarakt görülme sıklığı 0,5 mg ranibizumab tedavisi alan grupta %6,2, sham grubunda ilk 6 ayda %3,1, 6-12. ayda %2,6'dır. Ranibizumab alan grupta 1 hastada endoftalmi gelişmiştir. 24 aylık takip sonunda sadece 2 hastada göz içi basıncı yüksekliği kaydedilmiştir. Sistemik yan etkiler değerlendirildiğinde; 0,5 mg ranibizumab ile tedavi edilen grupta 6 hastada sistemik yan etki (hemorajik serebral infarktüs, akut myokard infarktüsü, anstabil anjina, hipertansiyon, göz dışı organda hemoraji ve intestinal perforasyon) izlenmiştir. Tedaviye geç başlayan grupta ilk 6 ayda 1 hastada hemorajik serebral infarktüs gelişmiş, 6.-12. aylarda 1 hastada akut myokard infarktüsü ve hipertansiyon izlenmiştir (113, 114, 116).

HORIZON çalışmasının bitiren hastaların 49 aya varan takipleri RETAIN çalışmasında incelenmiştir. SRVT olan 32 hastanın 14'ünde (%44) ödem gerilemiştir. Bu hastaların da %71'ine son enjeksiyonları tedavinin başlangıcından itibaren 2 yıl içinde yapılmıştır. Ödemin gerilemediği hasta grubunda 4. yıldaki ortalama enjeksiyon sayısı 5,9'dur. Ödemin gerilediği hastalarda EİDGK 25,2 harf, ödemi devam eden grupta 4,3

harf artmıştır. Ödemi gerileyen hastaların %64,3'ünde, devam eden hastaların %27,8'inde final görme keskinliği 5/10 ve üzerindedir. Dokuz hastaya dağınık tarzda lazer tedavisi yapılması gerekmiştir. Lazer sonrası takip süresi 11 aydır. RETAIN çalışmasında aynı zamanda 34 RVDT hastası 49 aya kadar izlenmiştir. Hastaların %50'sinde son enjeksiyondan sonra en az 6 ay boyunca intraretinal sıvı izlenmemiştir. Hastaların %76'sında son enjeksiyon tedavi başlangıcından itibaren 2 yıl içinde yapılmıştır. Dördüncü yılda hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 3,2'dir. Ödemi gerileyen ve devam eden her iki grupta da, hastaların yaklaşık %80'inde final görme keskinliği 5/10 ve üzerindedir (117). Çalışmamızda RVDT ve makula ödemi bulunan 11 ve SRVT ve makula ödemi bulunan 5 hastaya tek başına ranibizumab tedavisi uygulandı. Tedavi başlangıcındaki EİDGK 1,0 logMAR, SMK 492,8 µm idi. Son yapılan muayenede EİDGK 0,8 logMAR ve OKT'de SMK 277,3 µm idi. Bu hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 3,3 ve ortalama takip süresi 23 aydı. Literatürle karşılaştırıldığında enjeksiyon sayısının düşük olmasının nedeni hastaların aylık takiplere devamının güçlüğü, hastaların bir kısmında endikasyon dışı rapor çıkarılması gerekliliği (2010 öncesi olgular) nedeniyle tedaviye geç başlanması olabilir. Buna rağmen hastalarda görme keskinliğinde artış ve SMK'de belirgin azalma sağlanmıştır.

SHORE çalışması ranibizumabın aylık enjeksiyonlarıyla, PRN enjeksiyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmadır. SRVT ya da RVDT tanılı hastalar ilk 7 ay aylık enjeksiyonlarla takip edilmiş; daha sonra hastaların yarısı aylık enjeksiyonlara devam ederken, yarısı PRN olarak tedavi edilmiş. On beş ayın sonunda gruplar arasında görme açısından fark olmadığı belirtilmiş (174). Bizim RVT olgularımız genellikle aylık 3 ardışık ranibizumab tedavisinden sonra, PRN olarak takip edildi.

İki yıla kadar takipleri yapılan SRVT ve makula ödemi olan 189 hastanın değerlendirildiği COPENICUS çalışmasında hastalar aflibercept ile tedavi edilen ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrılmış. Tedavi grubuna aylık 2 mg intravitreal aflibercept uygulanmış. Altı ayın sonunda tedavi grubunda 17.3 harflik kazanım varken, kontrol grubunda 4 harflik kayıp izlenmiştir. SMK tedavi grubunda 457,2 µm, kontrol grubunda 144,8 µm düşüş göstermiştir (106). Altı aydan sonra hem tedavi koluna hem de kontrol grubuna PRN dozda afliberceptle tedavi uygulanmış ancak aylık takiplere devam edilmiş. Bir yıldan sonra stabil olgularda takip aralığı arttırılmış. Yüz hafta sonunda başlangıçtan itibaren tedavi alan grupta 13 harf, altıncı ayda PRN tedavi başlanan grupta 1,5 harf kazanım saptanmış. SMK'daki değişim gruplar arasında sırayla -390 µm ve

-343,3 µm'dir (175). Afliberceptle ilgili yapılan diğer bir faz 3 çalışma olan GALILEO çalışmasında; daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış 177 hasta 18 aya kadar takip edilmiş. İlk 20 hafta tedavi koluna aylık 2 mg aflibercept enjeksiyonu uygulanmış, 24. haftadan sonra PRN dozla devam edilmiş. Kontrol grubunda herhangi bir değişiklik yapılmamış. On beş harf ve üzerinde kazanım oranı tedavi ve kontrol grubunda sırayla 24. haftada %60,2 ve %22,1, 52. haftada %60,2 ve %32,4, 76. haftada %57,3 ve %29,4'tür. SMK'deki değişim gene tedavi ve kontrol grubunda sırayla 24. haftada -448,6 µm ve -169,3 µm 52. haftada -423,5 µm ve -219,3 µm, 76. haftada -389,4 µm ve -306,4 µm'dir (109, 110, 176). COPERNICUS ve GALILEO çalışmalarından elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; tedaviye 6 ay - 1 yıl gecikmenin, tedaviye yanıtı olumsuz etkilediği görülmüştür. Çalışmamızda pegaptanib sodyumla ya da afliberceptle tedavi edilen hasta bulunmamaktadır. Aflibercept tedavisinin nispeten yeni (2012) FDA onayı alması büyük olasılıkla nedendir. Kliniğimizde yeni tanı alan olgularda aflibercept tedavisi başlanmıştır ancak yeterli takip süreci oluşmamıştır.

Yapılan çalışmalar ışığında, hem SRVT hem de RVDT hastalarında, anti-VEGF tedaviyle makula ödemi ve görme keskinliği üzerinde olumlu etki izlenmiştir. RVDT hastalarında bu etkinin daha belirgin olmasının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. SRVT'de retinal iskeminin daha fazla olması bunun bir nedeni olabilir (177). Anti-VEGF tedaviye lazer fotokoagülasyon tedavisinin eklenmesiyle, SMK ve EİDGK açısından ilave bir yarar sağlanamamaktadır (178).

Makula ödemi RVDT'de %60 oranında karşımıza çıkan ve görme kaybına en sık yol açan komplikasyondur (179). PPV ve ILM soyma RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde iyi bir alternatif olabilir (180, 181). Vitreus traksiyonunun makula ödeme yol açabileceği ve arka hyaloidin uzaklaştırılmasının retina oksijenizasyonunu arttırabileceği düşünülmektedir. Sato ve ark. mikroiinsizyon (23-25-27 gauge vitrektomi) yöntemiyle, iskemik ve noniskemik RVDT ve makula ödemi olan 101 göze cerrahi uygulamıştır. Hastaların cerrahi öncesi EİDGK $0,52 \pm 0,43$ logMAR ve SMK $489,4 \pm 224,9$ µm'dir. On iki aylık takipte noniskemik olguların %50'sinde, iskemik olguların %60'ında görme keskinliğinde 0,2 logMAR ünitesi artış izlenmiştir. %6 olguda makula ödemi nüks ya da devam etmiştir (182). Iwase ve Oveson HRVT, major RVDT ve makuler RVDT olan 81 göze PPV, ILM soyma ve İVTA uygulamıştır. Tüm olgularda (makuler RVDT'de en iyi sonuç alınmıştır) 2 yıllık takipte görme keskinliğinde artış elde etmiştir. Major RVDT ve HRVT olgularında, görmenin daha az artması nedeniyle; bu olgularda tedaviye

daha çabuk başlanması gerektiğini savunmuşlardır (183). Sato ve ark.'nın başka bir çalışmasında RVDT ve makula ödemi olan hastalar iki gruba ayrılarak; bir gruba PRN bevacizumab enjeksiyonu, bir gruba PPV ve ILM soyma uygulanmıştır. Her iki grupta da 1 yılın sonunda görme keskinliği ve SMK yönünden benzer olumlu sonuçlar alınmıştır (184). Bizim alışmamızda 14' iskemik, 16 göze PPV uygulandı. Bu olguların tümünde cerrahi öncesi vitreus hemorajisi mevcuttu; 7 hastada ILM soyuldu. Olguların cerrahi öncesi ve sonrası logMAR sisteminde EİDGK sırayla 1,1 ve 1,0 iken SMK 458,9 m ve 308,3 m'dir. PPV ve diğer tedavilerin birlikte uygulandığı olguların varlığı, her olguda ILM'nin soyulmayışı çalışmamızın diğer çalışmalarla karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

Vitreus hemorajisi gelişen olgularda; takiple hemorajide gerileme olmadığında PPV gerekebilmektedir. PPV sırasında ya da öncesinde neovaskülarizasyonların kontrolü amacıyla anti-VEGF ajanlardan yararlanılabilmektedir (185). Bizim vitreus hemorajisi gelişen olgularımızda, PPV kararı verebilmek için, hastalar 3 ay boyunca aylık olarak takip edildi. Her kontrolde EİDGK, göz içi basıncı ölçümü ve ön segment ve fundus muayenesi yapıldı. Retinanın aydınlanamadığı olgularda USG'den yararlanıldı. Hemorajinin gerilemediği olgularda, 1 hafta önce anti-VEGF tedavi uygulanmak üzere PPV kararı verildi.

Seröz retina dekolmanı RVT'de diğer retina vasküler hastalıklarına göre daha sık izlenmektedir. Seröz makula dekolmanının varlığı ancak görsel prognozun kötü olacağının bir göstergesi değildir (186). Dış limitan membranın ve fotoreseptör IS-OS bandının btnliğ görsel prognozla daha yakından ilişkilidir (187-189). Lameller ya da tam kat makula deliği ven tıkanıklıklarında kronik makula ödemli olgularda görülen nadir bir komplikasyondur (14). İnvitreal triamsinolon ve bevacizumab enkesiyonlarıyla da makula deliği gelişimi bildirilmiştir (78, 190). Vitreustaki anteroposterior traksiyon ve makula ödeminin birden çekilmesi burada sorumlu mekanizma olarak düşünülmektedir. ERM RVT'da makula ödeminin ya da tedaviye sekonder gelişebilmektedir. Marticorena ve ark. SRVT ve RVDT tanılı 25 hastadan oluşan çalışmalarında, bevacizumaba sekonder ERM görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir (191). Bizim olgularımızda invitreal bevacizumab ve steroid uygulanan gözlerde ERM, tedavisiz gruba ve ranibizumab uygulanan gruba göre daha sık tespit edildi. Ancak grupların lazer tedavisi yönünden birbirine benzer olmayışı, olgu sayısının

azlığı bu konuda genelleme yapmayı zorlaştırmaktadır. Literatürdeki mevcut veriler ışığında bevacizumabın ERM'ye yol açtığını söylemek şimdilik mümkün değildir.

İskemik SRVT'de ön segment neovaskülarizasyonu, retina ya da optik disk neovaskülarizasyonuna göre daha sık izlenmektedir. HRVT'de ise SRVT'den farklı olarak arka segmentin neovaskülarizasyonu daha sıktır. Ön segment neovaskülarizasyonlarıyla en sık ilk 6 ayda karşılaşmaktadır. Hayreh ve ark.'nın çalışmasında; ilk 6 ay içinde, iskemik SRVT'lerde iris neovaskülarizasyonu %49, açı neovaskülarizasyonu %37, neovasküler glokom %29, retinal neovaskülarizasyon %9 ve disk neovaskülarizasyonu %6 sıklıkta izlenmiştir. Daha yoğun periferik retinal hemorajiler iris ve açı neovaskülarizasyonu ve neovasküler glokomla ilişkili bulunmuştur. Disk neovaskülarizasyonu gelişen gözlerdeyse yumuşak eksudalar daha sık izlenmiştir. İskemik HRVT'de ilk 12 ay içinde, retina, disk ve iris neovaskülarizasyonu sırayla %29, %12 ve %12 sıklıkta tespit edilmiştir. İlk 6 ayda %10 olguda açıda neovaskülarizasyon, %5 olguda neovasküler glokom tespit edilmiştir. Ön segment muayenesinde ön kamarada flare varlığında mutlaka neovaskülarizasyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Gençlerde ve tanı anında primer açık açılı glokom varlığında neovaskülarizasyon gelişme olasılığı daha yüksektir (192, 193). Bizim HRVT olgularımızın %50'sinde retina ve/veya disk neovaskülarizasyonu gelişti; hiç bir olguda ön segment neovaskülarizasyonu gelişmedi. Olgulara erken dönemde lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı.

RVT ciddi görme azlığı ve körlüğün en sık nedenlerinden biri olup; patogenezi, kliniği ve tedavisi tek bir antite olmadığından, hala bu konuda çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Eşlik eden risk faktörlerinin tespiti ve tedavi edilmesi, RVT komplikasyonlarını ve nüksünü engellemede önemli bir yaklaşımdır. Makula ödemi, oküler neovaskülarizasyon gibi komplikasyon gelişen olgular, daha yakın takip edilmeli, daha hızlı ve yoğun tedavi edilmelidir.

6. SONUÇLAR

HT retina ven tıkanıklığının en sık ve en önemli risk faktörüdür. Elli yaş altında HT, DM, HL ve sigara alışkanlığı yanısıra; hematolojik ve inflamatuvar olaylar açısından da hasta sorgulanmalıdır. Glokom SRVT patogeneğinde RVDT'ye göre daha büyük öneme sahiptir.

SRVT hastalarında, RVDT'ye göre başlangıç görme keskinliği daha düşük, SMK daha yüksek ve iskemi daha fazladır. Buna paralel olarak iskemik gözlerde başlangıç görme keskinliği daha düşük, santral makula kalınlığı daha yüksektir. İskemik ve başlangıç görme keskinliği düşük hastalar daha yakından takip edilmeli, tedavi kararı daha hızlı verilmeli ve daha yoğun tedavi uygulanmalıdır.

Makuler ven dalcık oklüzyonu olan hastalarda makula ödemli de olsa tutulan alanın geniş olmaması dolayısıyla görsel prognoz daha iyidir. Nazal RVT nadir görülmekte, makula etkilenmemesi nedeniyle prognozu daha iyi seyirlidir.

Makula perfüzyonunun sağlam olduğu makula ödemi olan olgularda ve retina ve optik disk neovaskülarizasyonu gelişen olgularda lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmaktadır.

İntravitreal anti-VEGF ve steroid tedaviler makula ödemi olan hastalarda etkili tedavi yöntemleridir. İntravitreal tedavi uygulanan hastalarda; uygulanan ajanın yarı ömrü göz önünde bulundurularak gerekli takip ve tedavi sıklığına dikkat edilmelidir. Tedaviye erken başlanması, hasta takibinin düzenli yapılarak eksik tedaviden kaçınılmasıyla daha başarılı görsel ve anatomik sonuç elde edilebilir.

Makula ödemi, ERM, devam eden vitreus hemorajisi; RVT hastalarında belli başlı PPV endikasyonlarıdır. Çalışmamızda makula ödemli hastalarda; intravitreal tedaviye alternatif olarak değil, intravitreal tedaviye yanıt alınamayan durumlarda uygulanmıştır.

Makula ödemi, retinal iskemi ve oküler neovaskülarizasyon görme keskinliğinin azalmasına yol açan en sık ve en önemli komplikasyonlardır.

RVT öncesi PAAG tanılı hastalarda GİB kontrolünün bozulabileceği, neovaskülarizasyon gelişme olasılığının daha yüksek olduğu ve SMK azalsa da görsel prognoz daha kötü olduğu bilinmelidir. Bu hastalarda ön segment ve/ veya retina neovaskülarizasyonu gelişmeden de GİB kontrolü bozulabilmektedir, hastaların yakın aralıklarla GİB kontrolü yapılmalıdır.

Panretinal ya da bölgesel lazer tedavisi uygulanan hastalarda ERM görülme olasılığı artmaktadır. Bevacizumabla tedavi edilen olgular, ERM gelişimi açısından takip edilmelidir. İntravitreal steroid tedavisi uygulanan hastalarda katarakt ve glokom gelişme sıklığında bir artış olmaktadır.

Erken başvuran ve tedaviye erken başlanan olgularda görsel ve anatomik sonuç daha iyi olmaktadır.



7. ÖZET

Retinal Ven Tıkanıklıklarında Takip Ve Tedavi Sonuçlarımız

Ciddi görme kaybına yol açan retina damar hastalıkları içerisinde ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Maküla ödemi, maküla non-perfüzyonu, retinal neovaskülarizasyon, vitreus içi veya intraretinal hemorajiler, traksiyonel retina dekolmanı ve bu hastalıkların ortak bir sonucu olarak görme kaybı ortaya çıkabilir. Bu çalışmada kliniğimizde retinal ven tıkanıklığı (RVT) tanısı konmuş hastalarda risk faktörlerini, takip sürecini ve uygulanan tedavi seçeneklerinin görme keskinliği ve santral makula kalınlığı (SMK) üzerindeki etkilerini araştırdık.

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2009- Mart 2014 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen RVDT ve SRVT tanısı alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. RVT olan 143 hastanın 150 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası muayene ve OKT bulguları kaydedildi. Tedavi yöntemlerinin etkinliği ve komplikasyonları değerlendirildi.

HT, RVT'nin en sık ve en önemli risk faktörü olup, glokom SRVT ptogenezinde RVDT'ye göre daha büyük öneme sahiptir. SRVT hastalarında, RVDT'ye göre başlangıç görme keskinliği daha düşük, SMK daha yüksek ve iskemi daha fazladır. Makula ödemi, retinal iskemi ve oküler neovaskülarizasyon görme keskinliğinin azalmasına yol açan en sık ve en önemli komplikasyonlardır. İntravitreal anti-VEGF ve steroid tedaviler makula ödemi olan hastalarda etkili tedavi yöntemleridir. Tedaviye erken başlanması, hasta takibinin düzenli yapılması eksik tedaviden kaçınılması ve glokom, katarakt gibi gelişebilecek komplikasyonların yönetimiyle daha başarılı görsel ve anatomik sonuç elde edilebilir. RVT patogenezi, kliniği ve tedavisi tek bir antite olmadığından; eşlik eden risk faktörlerinin tespiti ve tedavi edilmesi, her hasta için en uygun tedavi seçeneğinin ve doz aralığının ayrıca belirlenmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: SRVT, RVDT, anti-VEGF, deksametazon, SMK.

8. ABSTRACT

Follow Up and Treatment Results of Retinal Vein Occlusions

Retinal vein occlusion (RVO) is the second cause of severe vision loss after diabetic retinopathy in the retinal vascular disease. Macular edema, macular non-perfusion, retinal neovascularization, intravitreal or intraretinal hemorrhage, tractional retina detachment and as a result of this disease can occur blindness. In this study; we investigated the risk factors, follow-up process and impact of treatment options on the visual acuity and central macular thickness on patients who diagnosed with RVO in our clinic.

We analyzed retrospectively the records of patients who were followed and treated at Akdeniz University Faculty of Medicine, Ophthalmology Department between January 2009 and March 2014 diagnosed with central and branch RVO. 150 eyes of 143 patients were enrolled in the study. The demographic characteristics of patients, examination and optic coherence tomography (OCT) findings before and after treatment were recorded. The effectiveness and complications of the treatment methods were evaluated.

HT is the most common and the most important risk factor of RVO; glaucoma has a greater significance for central RVO. Patients with central RVO have lower initial visual acuity, higher CMT and greater ischemia according to branch RVO. Macular edema, retinal ischemia and ocular neovascularization are the most common and most serious complications leading to reduced visual acuity. Intravitreal anti-VEGF and steroid therapies are the effective treatment options in patients with macular edema. Early treatment, regular follow-up and the management of complications such as cataract and glaucoma can provide more successful visual and anatomical results. Pathogenesis, clinic and treatment of RVO are not a single entity; the detection and treatment of accompanying risk factors, to identify the optimum treatment options and range are necessary for each patients.

Key words: Central RVO, branch RVO, anti-VEGF, dexamethasone, CMT.

9. KAYNAKLAR

- 1) Orth DH, Patz A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 1978; 22: 357-76.
- 2) Klein R, Klein BE, Moss SE. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98: 133.
- 3) Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. Retinal vein occlusions. *Ophthalmologe* 2003; 100: 561-77.
- 4) Özyol E, Atmaca LS. Retina ven tıkanıklığı. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007; 16: 56-66.
- 5) Yalçınbayır Ö. Makula anatomisi, histolojisi ve fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2013; 6(1): 1-4.
- 6) American Academy of Ophthalmology. Section 2: Fundamentals and principles of ophthalmology. 2011-2012: 71-82.
- 7) Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and physiology of the retina 2. J Reynolds and S. Olitsky, eds., *Pediatric Retina*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011; 39-60.
- 8) Yalçınbayır Ö. Makula anatomisi, histolojisi ve fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2013; 6(1): 1-4.
- 9) Dukers JS. Retina and vitreus. In: Yanoff MY, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company 1998; 771-82.
- 10) Harris A, Gingaman DP, Ciulla TA, Martin BJ. Retinal and choroidal blood flow in health and disease. In: Ryan SJ, eds. *The Retina*. Saint Louis: Mosby Company 2001; 68-88.
- 11) Duke-Elder S, Wybar KC. The anatomy of the visual system. St Louis: CV Mosby 1961.
- 12) Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 2005; 85: 845-81.
- 13) Branch vein occlusion study group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 271-82.
- 14) Gutman FA, Zegarra H. Macular edema secondary to occlusions of the retinal veins. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 464.
- 15) Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion: The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 1993; 100: 423.
- 16) Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 1994; 42: 109-32.

- 17) Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 308-11.
- 18) Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 298.
- 19) Frangieh GT, Green WR, Barrquer-Somers E. Histopathological study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1132-40.
- 20) Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. Retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 2003; 100: 561-77.
- 21) Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980; 87: 91-8.
- 22) Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch and central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1989; 21: 153-7.
- 23) Tatlıpınar S, Güngen Ş, Yıldırım C. Retina ven tıkanıklığı olgularımızda klinik özellikler ve risk faktörleri. *Türk Geriatri Dergisi* 2005; 8: 120-2.
- 24) Dodson PM, Shine B. Retinal vein occlusion: C-reactive protein and arterial hypertension. *Acta Ophthalmologica* 1984; 62: 123-30.
- 25) McGrath MA, Vechsler F, Hunyor AB, Penny R. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med* 1978; 138: 216-20.
- 26) Recchia FM, Brown GC. Systemic disorders associated with retinal vascular occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 462-7.
- 27) Little HL. Alterations in blood elements in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981; 88: 647-54.
- 28) Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 698-704.
- 29) Ateş O. The deficiencies of protein C, protein S and antitrombin III in patients with retinal vein occlusion: a Turkish sample. *Clin Lab Haematol* 2006; 28: 391-2.
- 30) Lahey JM, Kearney JJ, Tunc M. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 385-92.
- 31) Fegan CD. Central retinal vein occlusion and trombophilia. *Eye* 2002; 16: 98-106.
- 32) Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1886-94.
- 33) Napal JJ, Neial S, Perez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernandez JL. The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *QJM* 2015 epub ahead of print.
- 34) Rahman I, Saleemi G, Semple D. Pre-eclampsia resulting in central retinal vein occlusion. *Eye* 2006; 20: 955-7.

- 35) Rohina S Aggarwal, Vineet V Mishra, and Somesh V Aggarwal. Oral contraceptive pills: A risk factor for retinal vascular occlusion in in-vitro fertilization patients. *J Hum Reprod Sci* 2013; 6(1): 79–81.
- 36) Vessey MP, Hannaford P, Mant J, Painter R, Frith P, Chappel D. Oral contraception and eye disease: Findings in two large cohort studies. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 538–42.
- 37) Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, Prior P, Kritzinger EE, Dodson PM. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 1997; 11: 53–6.
- 38) Scoditti U, Buccino GP, Pini M, Pattacini C, Mancina D. Risk of acute cerebrovascular events related to low oestrogen oral contraceptive treatment. *Ital J Neurol Sci* 1998; 19: 15–9.
- 39) Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 371–402.
- 40) Gutman FA. Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1990; 90: 481–3.
- 41) Suzuki Y, Kase M, Yokoi M, Arikado T, Miyasaka K. Development of central retinal vein occlusion in dural carotid-cavernous fistula. *Ophthalmologica* 1989; 199: 28–33.
- 42) Devin F, Roques G, Distier P, Rodor F, Weiller PJ. Occlusion of central retinal vein after hepatitis B vaccination. *Lancet* 1996; 347: 1626.
- 43) İsmail Y, Nemecek PM, Arsura E. A rare cause of visual loss in AIDS patient: Central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 600–1.
- 44) Takizawa Y, Hayashi S, Fujimaki T, Mizota A, Yokoyama T, Tanaka M, Murakami A. Central retinal vein occlusion caused by human herpesvirus 6. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43: 176–8.
- 45) Snyers B, Lambert M, Hardy JP. Retinal and choroidal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Retina* 1990; 10: 255–60.
- 46) Sanders MD, Shilling JS. Retinal, choroidal and optic disc involvement in sarcoidosis. *Trans Ophthalmol Soc* 1976; 96: 140–4.
- 47) Smith JL. Acute blindness in early syphilis. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 256–8.
- 48) Fountain JA, Werner RB. Tuberculosis retinal vasculitis. *Retina* 1984; 4: 48–50.
- 49) Zhou JQ, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y, Yang H, Jonas JB. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology* 2013; 120(4): 803–8.

- 50) Lam HD, Lahey JM, Kearney JJ, Ng RR, Lehmer JM, Tanaka SC. Young patients with branch retinal vein occlusion: a review of 60 cases. *Retina*. 2010; 30(9): 1520-3.
- 51) Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: A meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 724-80.
- 52) Khan Z, Almeida DR, Rahim K, Belliveau MJ, Bona M, Gale J. 10-Year Framingham risk in patients with retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2013; 48(1): 40-45.e1.
- 53) Xu L, You QS, Liu W, Jonas JB. Smoking and retinal vein occlusions. The Beijing Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1045–6.
- 54) Kanai H, Shiba T, Hori Y, Saishin Y, Maeno T, Takahashi M. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients with retinal vein occlusion. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2012; 116(2): 81-5.
- 55) Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, 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.
- 56) Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic disease associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol (Copenh)* 1984; 62: 123-30.
- 57) Frucht J, Shapiro A, Merin S. Intraocular pressure in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 26-8.
- 58) Saninoiu M. The relation between retinal venous occlusions and glaucoma. *Ophthalmologia* 1992; 99: 509-14.
- 59) Luntz MH, Schenker HI. Retinal vascular accidents in glaucoma and ocular hypertension. *Surv Ophthalmol* 1980; 25: 163-7.
- 60) Calugaru M, Calugaru D. Prevalence of glaucoma suspect in patients with central vein occlusion. *Oftalmologia* 2001; 51: 80-4.
- 61) Lindblom B. Open angle glaucoma and non-central retinal vein occlusion-the chicken or the egg? *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 329-33.
- 62) Klein BE, Meurer SM, Knudtson MD, Klein R. The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(5): 859-62.
- 63) Arıtürk N, Öge Y, Erkan D, Süllü Y, Mohajery F. Relation between retinal vein occlusions and axial length. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 633-6.
- 64) Bandello F, Tavola A, Pierro L. Axial length and refraction in retinal vein occlusions. *Ophthalmologica* 1998; 212: 133-5.

- 65) Dalma-Weiszhausz J, Meza-de Regil A, Martinez-Jardon S, Oliver-Fernandez K. Retinal vascular occlusion following ocular contusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243(5): 406-9.
- 66) Brodsky MC. Congenital optic disc anomalies. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company 1998; 1255-8.
- 67) Agarwal S, Shanmugam MP, Gopal L, Krishnakumar S, Biswas J. Necrotic melanocytoma of optic disk with central vascular obstruction. *Retina* 2005; 25: 364-7.
- 68) Sharma A, D'Amico DJ. Medical and surgical management of central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 1: 1-16.
- 69) Martin TJ, Corbett JJ. *Neuro-Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company 2000; 4: 67-8.
- 70) Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 34-41.
- 71) Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011; 113(8): 1019-29.
- 72) Hayreh SS, Rejas P, Podhajsky P, Montaque P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vein occlusion III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90: 488- 506.
- 73) Ikuno Y, Ikeda T, Sato Y, Tano Y. Tractional retinal detachment after branch retinal vein occlusion. Influence of disc neovascularization on the outcome of vitreous surgery. *Ophthalmology* 1998; 105(3): 417-23.
- 74) Marticorena J, Romano MR, Heimann H, Stappler T, Gibran K, Groenewald C, Pearce I, Wong D. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect? *Br J Ophthalmol* 2011; 95(3): 391-5.
- 75) Rezaei Kanavi M, 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.
- 76) Meuer SM, Myers CE, Klein BE, Swift MK, Huang Y, Gangaputra 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.
- 77) Tsukada K, Tsujikawa A, Murakami T, Ogino K, Yoshimura N. Lamellar macular hole formation in chronic cystoid macular edema associated with retinal veinocclusion. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55(5): 506-13.

- 78) Nagpal M, Mehta V, Nagpal K. Macular hole progression after intravitreal bevacizumab for hemicentral retinal vein occlusion. *Case Rep Ophthalmol Med* 2011; 679-751.
- 79) Hirasawa M, Noda K, Shinoda H, Ozawa Y, Tsubota K, Ishida S. Secondary macular hole associated with central retinal vein occlusion treated with corticosteroid injection. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53(3): 279-81.
- 80) De Benedetto U, Battaglia Parodi M, Knutsson KA, Lattanzio R, Bandello F, Iacono P. Macular hole after injection of dexamethasone intravitreal implant for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(1): e75-7.
- 81) Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Retina ven dal tıkanıklığında seröz maküla dekolmanı. *Ret-Vit* 2004; 12: 112-5.
- 82) Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Retina* 2005; 25: 561-3.
- 83) Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Serous macular detachment in central vein occlusion. *Retina* 2005; 25: 561-3.
- 84) Kiseleva TN. Role of pentoxifylline retard dosage forms in the correction of hemodynamic disorders in retinal venous occlusion and diabetic retinopathy. *Vestn Oftalmol* 2007; 123(4): 9-14.
- 85) De Sanctis MT. Treatment off retinal vein trombosis with pentoxifylline: a controlled, randomized trial. *Angiology* 2002; 53: 35-8.
- 86) 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.
- 87) Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemi-central vein occlusion: Role of anti platelet aggregation agents and anticoagulant. *Ophthalmology* 2011; 118(8): 1603-11.
- 88) Vannas S, Orma H. Experience of treating retinal venous occlusion with anticoagulant and antisclerosis therapy. *Arch Ophthalmol* 1957; 58: 812-28.
- 89) Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, and Kovacs MJ. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Haematologica* 2010; 95(9): 1587-93.
- 90) Farahvash MS, Moradimogadam M, Farahvash MM, Mohammadzadeh S, Mirshahi A. Dalteparin versus aspirin in recent-onset branch retinal vein occlusion: A randomized clinical trial. *Arch Iranian Med* 2008; 11(4): 418-22.
- 91) Everett AI, Yang SS. Venous occlusive disease: the latest in current management. *Retina* 2006; 26(6): 63-4.

- 92) Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY. Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence based systematic review. *Ophthalmology* 2007; 114: 507-24.
- 93) Wolf S. Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year result of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232(1): 33-9.
- 94) Battaglia Parodi M, Saviano S, Bergamini L, Ravalico G. Grid laser treatment of macular edema in macular branch retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 427-31.
- 95) L'espérance FA. *Ophthalmic Lasers*. Saint Louis: Mosby Company 1989; 2: 568-88.
- 96) Çekiç O, Chang S, Tseng JJ, Barile GR, Weissman H, Del Priore LV, et al. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 2005; 25: 846-50.
- 97) SCORE study research group. 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: the standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(9): 1101-14.
- 98) Kuno N, Fujii S. Biodegradable intraocular therapies for retinal disorders: progress to date. *Drugs Aging* 2010; 27(2): 117-34.
- 99) Veritti D, Macor S, Lanzetta P. Early effects of dexamethasone implant on macular morphology and visual function in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2014; 232(3): 144-8.
- 100) OZURDEX GENEVA Study Group; Randomized, sham controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1134-46.
- 101) Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, Callizo J, Junker B, Schmucker C. Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. *PloS ONE* 2013; 8(10): e78538.
- 102) Ahn J, Kim H, Woo SJ. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2013; 29(7): 612-8.
- 103) Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1644-5.

- 104) Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1124–33.
- 105) Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118: 2041–9.
- 106) Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Berliner AJ, Groetzbach G, 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.
- 107) 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 from a prospective, randomized study. *Ophthalmology* 2012; 119 (12): 2587–91.
- 108) Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology* 2012; 119(6): 1184–9.
- 109) Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *British Journal of Ophthalmology* 2013; 97(3): 278–84.
- 110) Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, for the GALILEO Study Group. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 202–8.
- 111) Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC Study. *American Journal of Ophthalmology* 2010; 150(3): 310–4.
- 112) Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Adamis AP, Buggage RR, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, et al. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Archives of Ophthalmology* 2009; 127(4): 374–80.
- 113) Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1102–12.
- 114) Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118: 1594–602.

- 115) Sonia P Mall, Christine A Kiire and N Victor Chong. Current Ophthalmic Management for Retinal Vein Occlusion. *European Ophthalmic Review* 2013; 7(2): 87–92.
- 116) Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012; 119(4): 802-9.
- 117) Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, Marcus DM, Feiner L, Patel A, RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 209-19.
- 118) Gerding H, Monés J, Tadayoni R, Boscia F, Pearce I, Priglinger S. Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel. *BJO Online First*, published on July 29.
- 119) Song W, Xia X. Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment. *BMC Ophthalmology* 2015; 15(31): 1-10.
- 120) Saika S, Tanaka T, Miyamoto T. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 729-35.
- 121) Mester U, Dillinger P. Vitrectomy with arteriovenous decompression and internal limiting membrane dissection in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2002; 22: 740-6.
- 122) Osterloh MD, Charles S. Surgical decompression of branch retinal vein occlusions. *Arc Ophthalmol* 1988; 106: 1469-71.
- 123) Weizer JS, Stinnett SS, Fekrat S. Radial optic neurotomies treatment for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(5): 814-9.
- 124) McAllister IL, Gillies ME, Smithies LA, Rochtchina E, Harper CA, Daniell MD, Constable IJ, Mitchell P. The Central Retinal Vein Bypass Study: a trial of laser-induced chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117(5): 954-65.
- 125) Topbaş S. Santral retinal ven tıkanıklığı güncel tedavisi. *Ret-Vit* 2004; 12: Özel Sayı: 239-43.
- 126) Ghazi NG, Noureddine B, Haddad RS, Jurdi FA, Bashshur ZF. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 2003; 23: 780-4.

- 127) Paques M, Vallee JN, Herbreteau D, Aymart A, Santiago PY, Campinchi- Tardy F, et al. Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1387-91.
- 128) The Central Retinal Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 486-91.
- 129) Rogers S. 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.
- 130) Fonk ACO, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol* 1993; 37: 393-417.
- 131) Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusion. A case-control study. *Ophthalmology* 1992; 99: 509-14.
- 132) 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.
- 133) Hayreh SS, Zimmerman MB. Hemicentral retinal vein occlusion: Natural history of visual outcome. *Retina* 2012; 32(1): 68-76.
- 134) Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1600-9.
- 135) Parodi MB, Moretti G, Ravalico G. Hemicentral and hemispheric retinal vein occlusions. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1992; 15: 64-7.
- 136) Kaya M, Yaman A, Öner FH, Saatçi AO. Hemisantral retinal ven tıkanıklığının uzun dönem sonuçları. *DEÜ Tıp fakültesi Dergisi* 2013; 27(2): 81-6.
- 137) Scott IU, Vanveldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Domalpally A, Doft BH, Elman MJ, Blodi BA, SCORE Study Investigator Group. Baseline characteristics and response to treatment of participants with hemiretinal compared with branch retinal or central retinal vein occlusion in the standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) study: SCORE study report 14. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(12): 1517-24.
- 138) 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.
- 139) Appiah AP, Trempe CL. Differences in contributory factors among hemicentral, central and branch retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 1989; 96: 364-6.
- 140) Johnston RL, Brucker AJ, Steinmann W, Hoffman ME, Holmes JH. Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1831-2.

- 141) Kim S, Sung KR, Joe SG, Kim JT, Lee DH, Lee JY, Kim JG. Comparison between glaucomatous and non-glaucomatous eyes with unilateral retinal vein occlusion in the fellow eye. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27(6): 440-5.
- 142) Chen HF, Chen MC, Lai CC, Yeung L, Wang NK, Chen HS, Ku WC, Wu SC, Chang SH, Chuang LH. Neovascular glaucoma after central retinal vein occlusion in pre-existing glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2014; 14: 119.
- 143) Karagiannis D. Central retinal vein occlusion and pseudoexfoliation syndrome. *Aging* 2015, 10: 879–83.
- 144) Kim SJ, Yoon YH, Kim HK, Yoon HS, Kang SW, Kim JG, et al and Korean RVO Study Group. Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness in patients with retinal vein occlusion. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 475-82.
- 145) British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80(Suppl): 1–29.
- 146) Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinall H. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye* 2000; 14: 821–7.
- 147) Martin SC, Butcher A, Martin N, Farmer J, Dobson PM, Bartlett WA, Jones AF. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(7): 774-6.
- 148) Parodi MB, Spasse S, Iacono P, Di Stefano G, Canziani T, Ravalico G. Subthreshold grid laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with micropulse infrared (810 nanometer) diode laser. *Ophthalmology* 2006; 113(12): 2237–42.
- 149) Esrick E, Subramanian ML, Heir JS. Multiple treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 653-7.
- 150) Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective trial. *Ophthalmologica* 1993; 206: 1-14.
- 151) Parodi MB, Iacono P, Ravalico G. Intravitreal triamcinolone acetonide combined with subthreshold grid laser treatment for macular oedema in branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1046–50. doi:10.1136/bjo.2007.128025. PubMed: 18556425.
- 152) Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(9): 1115-28.

- 153) Hayashi K, Hayashi H. Intravitreal versus retrobulbar injections of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 972-82.
- 154) Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003; 110: 681-6.
- 155) Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Austr N Z J Ophthalmol* 1999; 27: 431-2.
- 156) Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000; 20: 244-50.
- 157) Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitcheu P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 667-73.
- 158) Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-7.
- 159) Massin P, Audren F, Haouchine B. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema. Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111: 218-25.
- 160) Sutter FKP, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment. *Ophthalmology* 2004; 111: 2044-9.
- 161) Karaçorlu M, Özdemir H, Karaçorlu S. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular edema. *Eye* 2005; 19: 382-6.
- 162) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 24-7.
- 163) Aref AA, Scott IU, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, VanVeldhuisen PC; SCORE Study Investigator Group. Incidence, Risk Factors, and Timing of Elevated Intraocular Pressure After Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: SCORE Study Report 15. *JAMA Ophthalmol* 2015 Jun 18.
- 164) Parodi MB, Iacono P, Petruzzini G, Parravano M, Varano M, Bandello F. Dexamethasone implant for macular edema secondary to ischemic retinal vein occlusions. *Retina* 2015; 35(7): 1387-92.
- 165) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-7.

- 166) Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short term study. *Retina* 2006; 26: 279-84.
- 167) Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27:419-25. Hsu J, Kaiser RS, Sivalingam A. Intravitreal bevacizumab (avastin) in central vein occlusion. *Retina* 2007; 27: 1013–9.
- 168) Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Nocchi ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2009; 29(4): 511–5.
- 169) Donati S, Barosi P, Bianchi M, Al Oum M, Azzolini C. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22: 607–14.
- 170) Tomomatsu Y, Tomomatsu T, Takamura Y, Gozawa M, Arimura S, Takihara Y and Inatani M. Comparative study of combined bevacizumab/ targeted photocoagulation vs bevacizumab alone for macular oedema in ischaemic branch retinal vein occlusions. *Acta Ophthalmol* 2015. Epub ahead of print.
- 171) Ozkaya A, Celik U, Alkin Z, Turan MF, Yazici AT, Demirok A. Comparison between intravitreal triamcinolone with grid laser photocoagulation versus bevacizumab with grid laser photocoagulation combinations for branch retinal vein occlusion. *ISRN Ophthalmol* 2013; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/141279>.
- 172) Călugăru D, Călugăru M. Intravitreal bevacizumab in acute central/ hemicentral retinal vein occlusions: three-year results of a prospective clinical study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31(2): 78-86.
- 173) Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(1): 147-54.
- 174) Campochiaro PA, Wyckoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L, Sternberg G. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2432-42.
- 175) Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPENICUS study. *Ophthalmology* 2014; 121(7): 1414-20.e1.
- 176) Ogura Y, Roeder J, Korobelnik JF, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al; GALILEO Study Group. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(5): 1032-8.
- 177) Dedania VS, Bakri SJ. Current perspectives on ranibizumab. *Clinical Ophthalmology* 2015; 9: 533-42.

- 178) Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, Scott AW, Solomon S, Zimmer-Galler I, et al. Scatter Photocoagulation Does Not Reduce Macular Edema or Treatment Burden in Patients with Retinal Vein Occlusion: The RELATE Trial. *Ophthalmology* 2015; 122: 1426-37.
- 179) Greer DV, Constable IJ, Cooper RL. Macular oedema and retinal branch vein occlusion. *Aust J Ophthalmol* 1980; 8(3): 207–9.
- 180) Baharivand N, Hariri A, Javadzadeh A, Heidari E, Sadegi K. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1089-93.
- 181) Liang XL, Chen HY, Huang YS, Au Eong KG, Yu SS, Liu X, Yan H. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a pilot study. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36(4): 293-7.
- 182) Sato S, Inoue M, Yamane S, Arakawa A, Mori M, Kadonosono K. Outcomes of microincision vitrectomy surgery with internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 439–44.
- 183) Iwase T, Oveson BC. Long-term outcome after vitrectomy for macular edema with retinal vein occlusion dividing into the occlusion site. *J Ophthalmol* 2014; 198782.
- 184) Sato T, Sawada K, Iwahashi-Shima C, Bando H, Ikeda T, Emi K. 25-gauge vitrectomy versus intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 1 year follow-up. *Ann Acad Med Singapore* 2012; 41(7): 294-9.
- 185) Berger AR, Cruess AF, Altomare F, Chaudhary V, Colleaux K, Greve M, et al. Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica* 2015; 234(1): 6-25.
- 186) Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 200–6.
- 187) Ota M, Tsujikawa A, Kita M, Miyamoto K, Sakamoto A, Yamaike N, et al. Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina* 2008; 28: 1502–8.
- 188) Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, Kita M, Miyamoto K, Sakamoto A, et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1644–9.
- 189) Keane PA, Sadda SR. Predicting visual outcomes for macular disease using optical coherence tomography. *Saudi J Ophthalmol* 2011; 25(2): 145-58.

- 190) Glacet-Bernard A, Voigt M, Coscas G, Soubrane G. Full-thickness macular hole following intravitreal injection of triamcinolone acetonide in central retinal vein occlusion. *Retinal Cases and Brief Reports* 2007; 1: 62–4.
- 191) Marticorena J. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect? *Br J Ophthalmol* 2011; 95(3): 391-5.
- 192) Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina* 2012; 32(8): 1553-65.
- 193) Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 493–519.

