T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RETİNAL VEN TIKANIKLIKLARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Abdulkadir OBUT

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Levent TÖK

ISPARTA - 2020

ÖNSÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimini aldığım süre boyunca her türlü bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle beni uzmanlığa hazırlayan, kliniğimizin düzeninde ve gelişmesinde büyük emekleri olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Levent TÖK hocama ve Prof. Dr. Özlem TÖK hocama; birlik ve dayanışma içinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, tezimin istatistiksel analizi için yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Hikmet Orhan'a sonsuz teşekkürü borç bilirim. Uzmanlık eğitimim sürecinde, öncesinde, sonrasında, her anımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini her zaman hissetiğim anneme, babama, eşime ve kızıma sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım**.**

Dr. Abdulkadir OBUT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER TABLOSU ..... **vii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. RETİNA EMBRİYOLOJİSİ 2
2.2. RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ 2
2.3. RETİNANIN VASKÜLER YAPISI 6
2.4. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI 9
2.4.1. Retinal Ven Tıkanıklığı Epidemiyolojisi 9
2.4.2. Retinal Ven Tıkanıklığında Risk Faktörleri 10
2.4.3. Retinal Ven Tıkanıklığı ve Makula Ödeminde Patogenez 13
2.4.4. Retinal Ven Tıkanıklığında Klinik Tanı ve Sınıflandırma 14
2.4.5. Retinal Ven Tıkanıklığında Görüntüleme Yöntemleri 17
2.4.6. Retinal Ven Tıkanıklığında Tedavi Ve Prognoz 19
2.4.6.1 İntravitreal Anti- VEGF Tedavi 20
2.4.6.2 İntravitreal Steroidler 25
2.4.6.3 Laser Fotokoagülasyon 27
2.4.6.4 Cerrahi Tedaviler 29
2.4.6.5 Diğer Tedavi Yöntemleri 31
3. MATERYAL VE METOD **34**
4. BULGULAR **38**
5. TARTIŞMA VE SONUÇ **65**
ÖZET **81**
SUMMARY **82**
KAYNAKLAR **83**

KISALTMALAR DİZİNİ

DM: Diabetes Mellitus

DRIL: Retina İç Katlarında Düzensizlik

DRP: Diabetik Retinopati

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ELM: Eksternal Limitan Membran

ERG: Elektroretinografide

EZ: Elipsoid Zon

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FDA: Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi Başkanlığı

FFA: Fundus Flöresein Anjiografide

GİB: Göz İçi Basınç ()

HL: Hiperlipidemi ()

HRN: Hiperreflektif Nokta

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: İntersellüler Adezyon Molekülü 1

IL-6: İnterlökin-6

IS/OS: Fotoresptör İç Ve Dış Segmenti

İL-8: İnterlökin 8

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KNVM: Koroid Neovasküler Membran

LFK: Lazer Fotokoagülasyon

LOGMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

MMP: Matrix Metaloproteinaz

NSAİİ: Non Steroid Antiinflamatuar İlaçlar

OA: Oftalmik Arterin

OCT: Optik Koherens Tomografi

OCTA: Optik Koherens Tomografi Anjiografi

Ort.: Ortalama

PEDF: Pigment Epitelinden Türeyen Faktör

PPV: Pars Plana Vitrektomi

RAPD: Rölatif Afferent Pupil Defekti

RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakasında

RPE: Retina Pigment Epitel

RVDT: Retinal Ven Dal Tıkanıklığı

RVT: Retinal Ven Tıkanıklıkları

SD-OCT: Spektral Domain OCT

SMK: Santrak Maküla Kalınlığı

SRA: Santral Retinal Arter

SRV: Santral Retinal Ven

SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı

SS: Standart Sapma

TNF-a: Tümör Nekrozis Faktör alfa

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

YBMD: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Retinal ven tıkanıklığı risk faktörleri 12
Tablo 2. Hastaların genel özellikleri 1 39
Tablo 3. Hastaların genel özellikleri 2 40
Tablo 4. Adım adım çoklu lineer regresyon analizi sonuçları (son adım) 40
Tablo 5. Hasta başına düşen ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı.....41
Tablo 6. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) grupları ile enjeksiyon sayısı arasındaki ilişki.....42
Tablo 7. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) ortalamalarının yaş grupları ile ilişkisi 44
Tablo 8. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) gruplarınn yaş ortalamaları 44
Tablo 9. Başlangıç ve son vizitteki DRIL genişliği.....45
Tablo 10. Başlangıç ve son vizitteki hiperreflektif nokta sayısı.....45
Tablo 11. Aylara göre EİDGK (logMAR) ortalaması 45
Tablo 12. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) değişimi.....46
Tablo 13. Aylara göre santral maküla kalınlığı 47
Tablo 14. Başlangıç ve Final EİDGK (logMAR) ortalamalarının BKİ ile ilişkisi 48
Tablo 15. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) ortalamalarının cinsiyet ile ilişkisi 49
Tablo 16. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının sigara kullanımı ile ilişkisi 49
Tablo 17. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) ortalamalarının RVT ile ilişkisi 50
Tablo 18. Başlangıç ve final EİDGK farkının RVT tipine göre değişimi.....50
Tablo 19. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının iskemi durumu ile ilişkisi.....51
Tablo 20. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının lens durumu ile ilişkisi.....51
Tablo 21. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının ek hastalıklar ile ilişkisi 53
Tablo 22. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının komplikasyonlar ile ilişkisi ...54
Tablo 23. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının OCT değişiklikleri ile ilişkisi 55
Tablo 24. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) ortalamalarının HRN sayısı ile ilişkisi 56
Tablo 25. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç ve son vizitteki HRN sayısı ortalaması 57
Tablo 26. Başlangıç HRN Sayısı ile başlangıç ve final EİDGK Arasındaki Korelasyon.....57

Tablo 27. Başlangıçta subfoveal sıvının olup olmamasının başlangıç ve final EİDGK ortalamasına etkisi 58

Tablo 28. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) gruplarının, başlangıç subfoveal sıvının horizontal uzunluğu ile ilişkisi 58

Tablo 29. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç subfoveal sıvının vertikal uzunluğu ile ilişkisi 59

Tablo 30. Başlangıç EİDGK grupları ile final EİDGK arasındaki ilişki 60

Tablo 31. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç intraretinal en büyük kistin vertikal uzunluğu ile ilişkisi 60

Tablo 32. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç intraretinal en büyük kistin horizontal uzunluğu ile ilişkisi 61

Tablo 33. Başlangıç ve final EİDGK İle başlangıç ve son vizitteki DRIL genişliği ilişkisi 62

Tablo 34. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç DRIL genişliği ile ilişkisi 62

Tablo 35. Final EİDGK gruplarının, son vizitteki DRIL genişliği ile ilişkisi 63

Tablo 36. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç SMK ile ilişkisi 64

Tablo 37. Final EİDGK gruplarının, son vizitteki SMK ile ilişkisi 64

ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1. Maküla ve foveanın topografisi 3
Şekil 2. Retinan tabakalarının şematik görünümü 4
Şekil 3. Retinal tabakaların OCT üzerindeki yerleri 6
Şekil 4. SRVT fundus görünümü 15
Şekil 5. Üst temporal RVDT fundus görünümü 16
Şekil 6. SRVT'nin fundus floresein anjiografi görünümü 18
Şekil 7. Alt RVDT fundus floresein anjiografi görünümü 18
Şekil 8. Bir hastamızdaki DRIL'in OCT görüntüsü 36
Şekil 9. Bir hastamızdaki hiperreflektif noktaların OCT'deki görünümü 36
Şekil 10. Ek hastalıkların dağılımı 42
Şekil 11. Yaşa göre EİDGK ortalaması (logMAR) değişimi 43
Şekil 12. Aylara göre ortalama EİDGK (logMAR) 46
Şekil 13. Aylara göre ortalama SMK 47
Şekil 14. Lens durumuna göre yaş ortalaması 52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) veya retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) şeklinde olabilen retinal ven tıkanıklıkları (RVT) diabetik retinopatiden (DRP) sonra en fazla rastlanan vasküler görme kaybı sebebidir (1). Yaşın artmasıyla RVT sıklığı artar (2). RVDT, SRVT'den 4-6 kat daha sık görülmekte olup farklı ve ortak risk faktörleri mevcuttur (3). RVT'ye bağlı gelişen makula ödemi görme kaybının en sık nedenidir. Makula ödemi, kan-retina bariyerinin kaybolmasına; vasküler geçirgenliğin artışına neden olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin yüksek düzeyde salınımına bağlı olarak gelişmektedir (4,5).

RVT'de en önemli tedavi basamağı görme kaybının en sık nedeni olan makula ödeminin kontrol altına alınmasıdır. Bu amaçla intravitreal anti-VEGF ve intravitreal steroid ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır (6). Lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisi fokal veya panretinal olarak uygulanmaktadır (7,8). Vitrektomi, arteriovenöz şitotomi, radyal optik nörotomi, koryoretinal venöz anastomoz gibi farklı invaziv yöntemler de tedavide karşımıza çıkmaktadır (9). RVT'ye bağlı komplikasyonların da (epiretinal membran, neovasküler glokom, vitreus hemorajisi) tedavi edilmesi sonuç görme keskinliği için önemlidir. Tüm bu farklı tedavi seçeneklerine rağmen RVT olgularında tedaviye cevap vermeyen hasta grubu bulunmaktadır. Üçte bir oranında olan tedaviye yanıtsız olguların, genellikle iskemik tipte olup yüksek VEGF düzeyine sahip oldukları bildirilmiştir (10). Yapılan çalışmalarda genç yaş, non iskemik tip, başvuru anında görme keskinliğinin iyi olması, santral makula kalınlığının az olması, elipsoid zon (EZ), eksternal limitan membran (ELM) ve retina pigment epitel (RPE) bütünlüğünün korunması, yumuşak eksüda olmaması ve tedaviye erken başlanması gibi durumların iyi prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10).

Yapmış olduğumuz bu çalışmayla kliniğimize başvuran RVT olgularının uzun dönem takiplerinde prognozuna etki eden faktörleri ortaya koymak ve bu anlamda literatüre katkıda bulunmak hedeflenmiştir. Bu sayede hastalığın tedaviye yanıtı ve gidişatı hakkında öngörülebilirlik artacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA EMBRİYOLOJİSİ

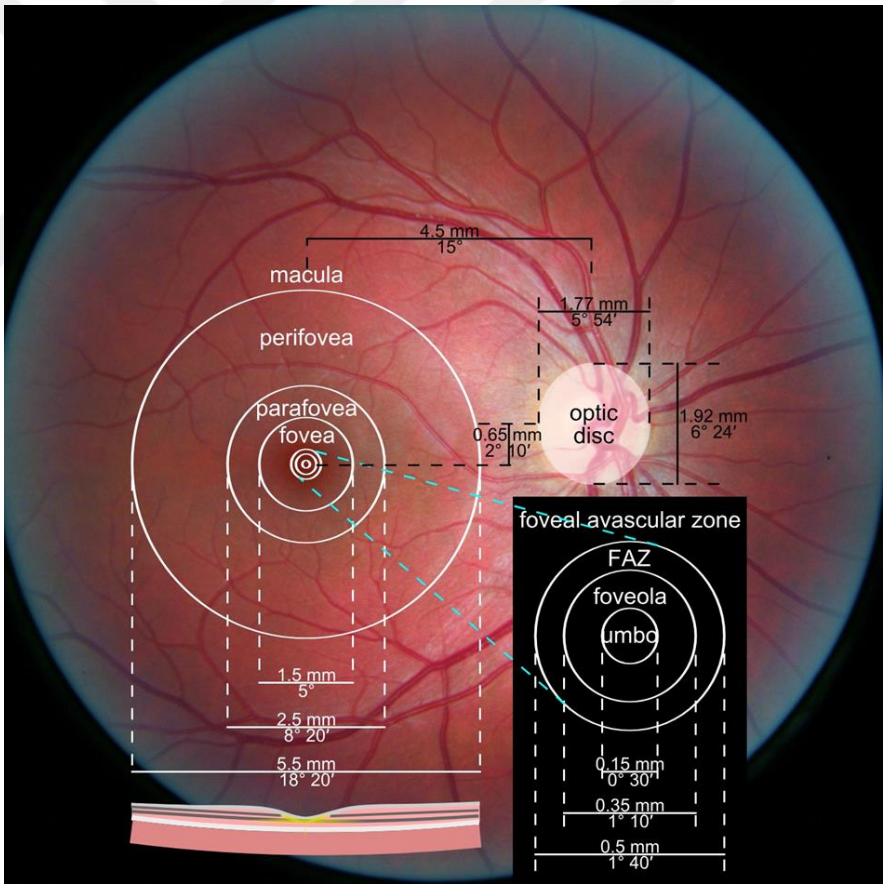
Retina optik vezikülün uç kısmından, nöroektodermden gelişir. Gestasyonun 22. günü ön beyin nöroektoderminden bilateral anteriora doğru çıkıntı gelişmesi ile optik pedinküller meydana gelir. Yirmi yedinci günde optik vezikül içi boş küre şeklinde nöral tüpten anterolateral çıkıntı oluşturur ve ön beyinden optik stalk ile ayrılacak şekilde gelişimini sürdürür. Optik vezikül, optik çukuru oluşturacak şekilde kollabe olarak kendi üzerine katlanır. Optik vezikül kolumnar tek sıra epitel şeklindedir. Optik vezikülün iç tabakası nöral retinayı, dış tabakası RPE'yi oluşturur. 8-12. haftalarda nöral retinanın tabakaları oluşur. Ganglion hücreleri ilk diferansiyasyonu tamamlayan hücrelerdir. En geç dış retina diferansiyasyonu tamamlanır. Retina vaskülarizasyonu 4. ayda başlar. Nazal retina 8. ayda , en son temporal retina yaklaşık 10. ayda vaskülarize olur. Yaklaşık 8. ayda İç retinanın vasküler sisteminin oluşumu tamamlanır. Postnatal 1. aydan sonra fovea gelişimi tamamlanır (11).

2.2. RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Retina içte duyusal retina ve dışta pigment epiteli olmak üzere iki ana bölümden oluşan şeffaf bir dokudur. Optik sinirden ora serrataya kadar uzanarak vitreus boşluğunun posteriorunu kaplar. Anteriorda siliyer cismin epiteli olarak devam eder. Retina kalınlığı bölgesel farklılık göstermektedir. Optik disk kenarında 0,56 mm iken ora serratada 0,1 mm olup fovea merkezinde en incedir (12).

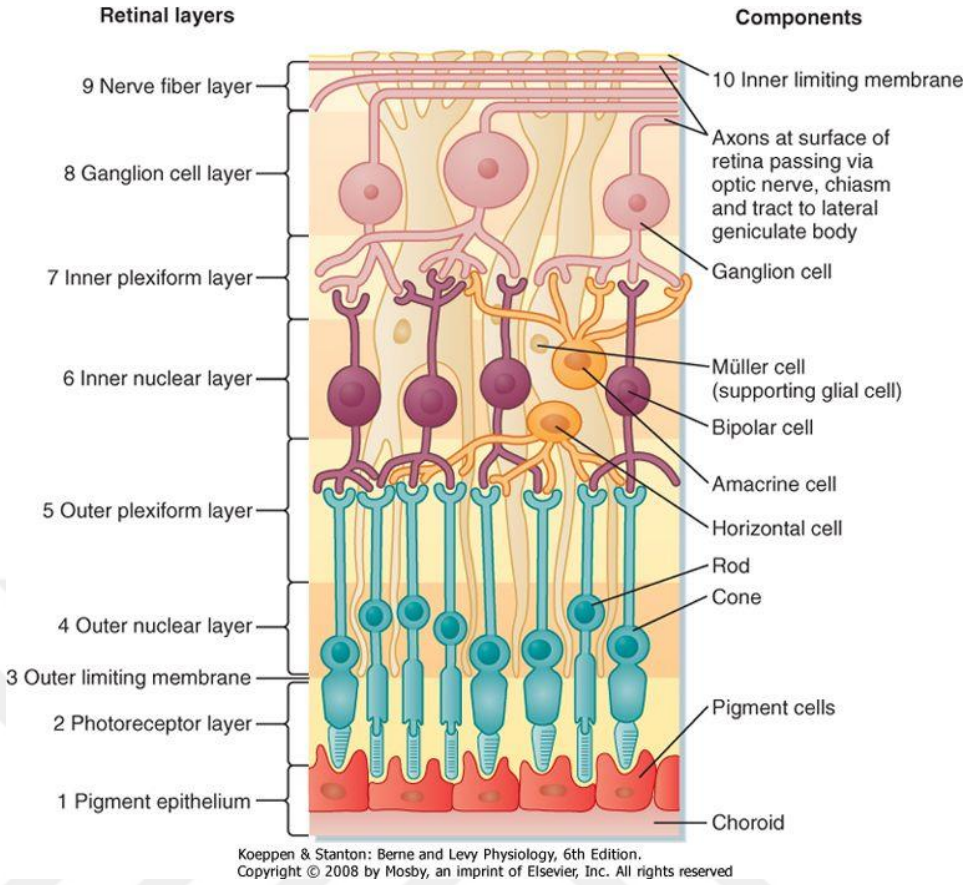
Arcuat damarlar arasındaki maküla, foveayı içine alan yaklaşık 5,5 mm çaplı retinal alandır (Şekil 1) (13). Bu alanda ganglion hücreleri birden fazla nukleus katmanına sahiptir. Maküla santralinde bulunan fovea, optik diskin merkezinden 4 mm temporalde ve 0,8 mm inferiordadır. Yaklaşık 1,5 mm (bir optik disk çapı) çapındadır. Foveada sinir lifi tabakasının, ganglion hücre ve iç nükleer tabakanın yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir girinti oluşur (clivus). Bu bölgede retina

kalınlığı 250 µm kadardır. Foveanın santralindeki 350 µm'luk deprese alana foveola (foveal pit) adı verilir. Fovealoda retina kalınlığı 150 µm düzeyindedir. Kırmızı-yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücresizdir. Bu bölgede mavi koniler ve kapillerler bulunmaz. Umbo fovea merkezindeki yaklaşık 50 µm'luk alandır. Umbo fundus muayenesinde görülebilen foveola reflesidir. Retinanın en yüksek görme keskinliğine sahip bölgesidir. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µm genişliğindeki foveal avasküler zonu (FAZ) oluştururlar. Parafovea, foveayı çevreleyen yaklaşık 0,5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer, ganglion hücre ve sinir lifi tabakası kalınlaşmıştır. Perifovea, parafoveadan makülanın dış sınırına uzanan 1,5 mm genişliğindeki alandır.



Şekil 1. Maküla ve foveanın topografisi

Retina 10 ayrı katmandan oluşmaktadır. Şekil 2 üzerinde bu tabakalar görülmektedir.



Şekil 2. Retinan tabakalarının şematik görünümü

1. Retina Pigment Epiteli: Nöral retina ile Bruch memebranı arasında uzanan melanin içeren epitelyal tabakadır ve fotoreseptör tabakanın devamlılığı için çok önemli görevleri vardır. RPE' nin başlıca fonksiyonları; hücreler arası tight junction ile dış kan-retina bariyerini oluşturmak, A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek, ışık absorbsiyonunu, fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu, subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü ve retina adezyonunu sağlamaktır (14,15).

2. Fotoreseptör Tabakası: Koni ve basil adında 2 tür fotoreseptör vardır ve bunlar RPE ile dış limitan membran arasında bulunurlar. Her bir fotoreseptörün iç ve dış olmak üzere iki segmenti vardır (14). Basiller, 2–5 µm çapında,100–120 µm uzunluğunda olup alaca karanlıkta ve gece görmeden sorumludur. Foveada bulunmazlar. Perifere doğru sayıları artarken, ora serrata yakınındaki perifer retinada sayıları hafifçe azalır (16). Toplam sayıları 120 milyon civarındadır. Koniler ise 65–75 µm uzunluğunda, 5–8 µm (foveada 1,5 µm) kalınlığında olan silindir şeklinde hücrelerdir. Toplam sayıları yaklaşık 6-7 milyon düzeyindedir. Parlak ışıkta görme,

renkli görme ve keskin görmeden sorumludurlar. İnsan retinasındaki koniler 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere üç ışık spektrumu içindeki fotonları absorbe ederler (16).

3. Dış limitan membran: Komşu fotoreseptörlerin yapışıklıkları ve Müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşur, gerçek bir membran değildir.

4. Dış nükleer tabaka: Fotoreseptörlerin (koni ve basil) çekirdekleri bu tabakada bulunur.

5. Dış pleksiform tabaka: Retinanın 1. sinaptik tabakasıdır. Fotoreseptörlerin sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içerir. Maküla bölgesinde basil ve konilerin aksonları daha uzun ve foveada oblik seyrettikleri için dış pleksiform tabaka daha kalın ve daha fibrözdür. Bu bölgeye Henle tabakası denir. Sistemik hipertansiyon gibi durumlarda lipid ve diğer kan ürünlerinin yıldız paterninde birikmesi Henle tabakasının bu özelliği nedeniyledir.

6. İç nükleer tabaka: Bipolar, horizontal, amakrin ve Müller hücrelerinin nukleuslarını içerir. Radyal yerleşimli olan bipolar hücrelerin, dendritleri dış pleksiform tabakada koni ve basiller ile sinaps yaparken , aksonları iç pleksiform tabakadaki gangliyon ve amakrin hücrelerle sinaps yaparlar (16). Horizontal hücreler fotoreseptötlerin terminal genişlemelerinin komşuluğundaki multipolar hücrelerdir, bir adet uzun ve çok sayıda kısa uzantıları mevcuttur.Retinal yüzeye paralel şekilde konumlanırlar. Horizontal hücrelerin vizüel uyarıların integrasyonunda ve horizontal iletide görev aldıkları düşünülmektedir. Bu tabakada bulunan bir diğer hücre olan amakrin hücrelerin bol sitoplazması, parçalı nukleusları ve multipl dendritleri mevcuttur. Amakrin hücrelerin aksonları yoktur (16). Bipolar hücrelerden ganglion hücrelerine ışık sinyallerinin transferini modüle eden internöronlardır.

*7. İç pleksiform tabaka***:** Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve bunların sinapslarınının bulunduğu tabakadır.

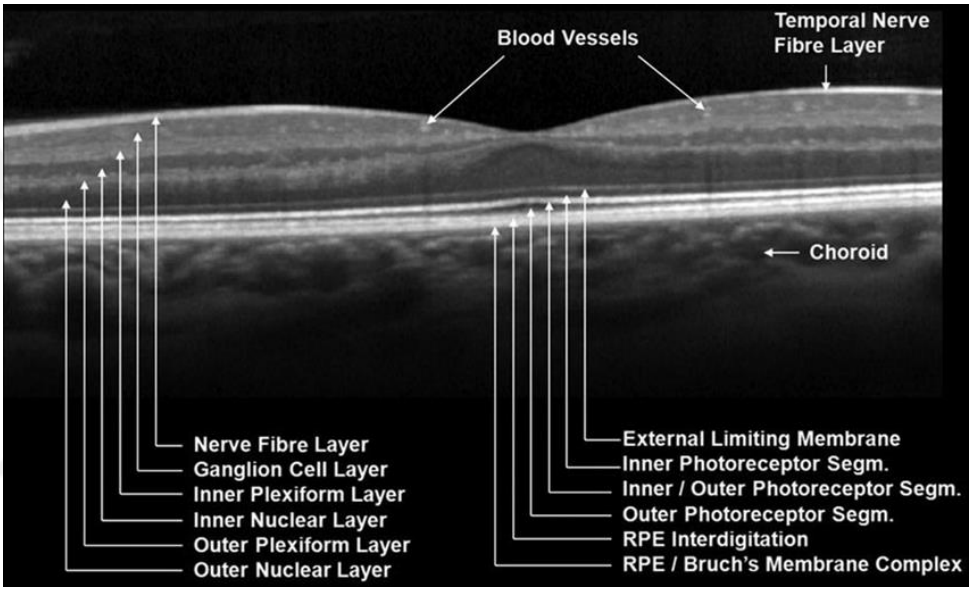
8. Ganglion hücre tabakası: Ganglion hücre nükleuslarından oluşur. Ganglion hücreleri retinanın iç kısmında bulunan ve görme yolunun 2. nöronlarını oluşturan hücrelerdir. Perifer retinadan makülaya doğru gangliyon hücre sayısı artar, foveaya doğru tekrar azalır ve foveada tamamen kaybolur. Gangliyon hücreleri multipolar

hücrelerdir, dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yaparken, aksonları sinir lifi tabakasını oluşturur (16).

9. Sinir lifi tabakası: Ganglion hücre aksonlarından oluşan tabakadır.

10. İç limitan membran: Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya yapışıklıklarından oluşur (14,16).

Bu tabakaların optik koherens tomografi (OCT) üzerindeki görünümü şekil 3'te gösterilmektedir.



Şekil 3. Retinal tabakaların OCT üzerindeki yerleri

2.3. RETİNANIN VASKÜLER YAPISI

Retina, optik disk komşuluğundaki büyük dallar dışında gerçek arter ve ven içermemektedir. Retinada bulunan arterler anatomik olarak end-arter olup arteriovenöz anastomoz göstermezler (16). Retinada birim ağırlık başına oksijen tüketimi diğer vücut dokularına göre daha yüksektir. Bu nedenle kan dolaşımını sağlamak için iki farklı sistem mevcuttur. Retinanın 1/3 dış tabakaları (dış pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka, fotoreseptör tabakası ve RPE tabakası) koroid dolaşımından beslenirken, kalan 2/3 iç retina tabakaları oftalmik arterin dalı olan santral retina arterinden beslenir. Bu iki dolaşım sisteminin anatomik ve fizyolojik

yapıları birbirinden ayrıdır. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferine izin verir. Retina dolaşımı daha düşük akımlı ancak daha sabit bir sistemdir ve iç kan-retina bariyerini oluştur. Retinal dolaşım daha fazla oksijen sağlar. Koroid dolaşımının retinaya besin sağlanmasının yanında ısı dengesinin kontrolünde de önemli görevi vardır (17). Retinal vasküler yapılar otonom sinir sistemine sahip değildir. Karbondioksit gibi metabolik ürün birikimi, asit-baz değişiklikleri ve oksijen ihtiyacı, retina dolaşımını etkileyen lokal faktörlerdir.

Santral retinal arter (SRA), internal karotid arterin dalı olan oftalmik arterin (OA) devamıdır. OA optik kanalda optik sinirin inferotemporalinden geçer ve optik siniri üstten çaprazlayarak, optik sinirin medialinde dallara ayrılır. Bu dallardan biri olan SRA globun 8–15 mm gerisinden optik sinire girer ve optik sinirin ortasından geçerek globa doğru uzanır (16). SRA lamina kribrozadan geçtikten sonra internal elastik tabaka ve muskuler tabakasını kaybeder. SRA optik disk üzerinde santral retinal venin (SRV) nazalindedir. Optik sinire SRV ile aynı düzeyde veya anteriorunda girer (16). SRA optik diskten çıktıktan sonra superior ve inferior papiller dallara ayrılır. Bu dalların her birinden temporal ve nazal dallar ayrılır. Retina arterlerinin süperior ve inferior dallara ayrılması genellikle retina boyunca devam eder. Retina damarları normalde yatay orta hattı çok geçmez fakat venöz tıkanıklık durumunda kollateral damarlar yatay orta hattı geçebilir.

Retinada arterler retina sinir lifi tabakasında (RNFL) ve ganglion hücre tabakasında ilerlerler. Genellikle ilk dallanmadan sonra elastik fibril ve internal limitan membran içermediklerinden arteriol tanımına uyarlar. Retina arterleri ve arteriolleri iç tabakada seyrederler, sadece kapiller damarlar daha derine giderek iç nükleer tabakaya geçerler. Arteriovenöz çaprazlanma noktalarında genellikle arter veni önden çaprazlar. Retinal ven tıkanıklığı en sık bu bölgelerde meydana gelir (18).

Retinada venlerin çapı komşuluğundaki arterlerin çapından daha büyüktür. Genellikle arterler venleri üstten çaprazlayarak seyrederler (16). Bu çaprazlaşma alanlarında arter ve ven, tunika adventisya olarak adlandırılan ortak bir kılıf ile sarılır (19). Perifere gittikçe venlerin çapları küçülür ve venül halini alırak ikiye ayrılma şeklinde dallanma gösterirler. Kapillerler arteriol ve venül arasındaki bağlantıyı

sağlarlar (17). Retina venleri SRV'ye drene olur. SRV ise ya superior oftalmik ven yolu ile dolaylı olarak ya da doğrudan kavernöz sinüse boşalır (16). Lamina kribroza düzeyinde SRA ve SRV bir kısım duvarları ortak olan, bağ dokusu ile sarılıdır. SRA ve SRV'nin damar lümeni bu noktada daralır. Bu bölgedeki arter ve ven arasındaki bağ dokusunun düzensiz kalınlaşması ven üzerine bası yapar. Arter akımı azaldığında türbülansa neden olarak tromboz için risk oluşturur. Lamina kribroza bölgesi santral ven ve arter tıkanıklığının en sık görüldüğü bölgedir. Optik sinir başında retinal ve koroidal dolaşımlar arasında bazı anastomozlar vardır. Santral retinal ven tıkanıklığı durumunda bu anastomozlar genişler ve funduskopik muayenede optosilyer şantlar olarak görülürler. Optik sinir içindeki santral retinal ven ilerlerken pia venleriyle birleşir ve bu bölümde daha fazla sayıda potansiyel kollateral oluşur. Retina periferine doğru gittikçe ven duvarındaki kas hücrelerinin yerini perisitler alır. Perisitler kas hücreleri gibi kasılma özelliği göstermezler. Bu yüzden kan akımı yavaşladığında veya kan viskozitesi arttığında venöz dolgunluğa sebeb olurlar (19).

Kapillerler arter ve ven arasındaki bağlantıyı sağlayan yapılardır. Retinada kapiller damarların bulunmadığı bazı bölgeler vardır. Bunlar; ora serrata ile perifer retina arasındaki 1,5 mm'lik bölge, santral foveal alandaki foveal avasküler zon olarak adlandırılan 0,5 mm çapındaki bölge, büyük arterlere ve bazı büyük venlere komşu bölgelerdir. Tek katlı endotel hücre tabakası, perisit ve bazal membran kapiller damar duvarını oluşturan yapılardır. Endotel hücreleri birbirlerine tight junction denilen sıkı yapılarla bağlanırlar. Bu sıkı bağlantı sayesinde iç kan-retina bariyeri oluşur. Kapiller ağ afferent arteriol, efferent venül ve arada kalan kanaldan oluşur. Retinal kan dolaşımında derin ve yüzeyel olmak üzere iki ayrı kapiller ağ mevcuttur. Derin kapiller damarlar iç nükleer tabakada seyrederken yüzeyel kapiller damarlar ise RNFL ve gangliyon hücre tabakaları arasında bulunurlar.

2.4. RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI

2.4.1. Retinal Ven Tıkanıklığı Epidemiyolojisi

Retinal ven tıkanıklığı yetişkinlerde kazanılmış retinal vasküler hastalıkların en sık nedenlerinden biridir. Genel popülasyonda retinal ven tıkanıklığı prevalansı ile ilgili yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Rogers ve ark.'ları, Birleşik Devletler, Avrupa, Asya ve Avustralya'daki çalışmalardan elde edilen 68751 kişinin verilerini toplayarak RVT ile ilgili bir çalışma yapmışlardır (20). Buna göre her 1000 kişide RVT prevalansını 5,20, SRVT prevelansını 0,80, RVDT prevalansını ise 4,42 olarak bildirmişlerdir (20). Prevalansın yaşla birlikte arttığını fakat cinsiyete göre farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Yapılan bireysel çalışmalarda RVT prevalansının 40 yaş üzerindeki popülasyonlarda %0,3 ile %2,1 arasında olduğu bildirilmiştir (21).

RVDT, SRVT'ye göre dört kat daha fazla karşımıza çıkmaktadır (20). Bilateral retinal ven tıkanıklığı, vakaların yaklaşık %5 inde görülür ancak bir gözünde retinal ven tıkanıklığı olan hastaların zamanla diğer gözünde tıkanıklık gelişme ihtimali %10 'dur (22).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 5 yıllık RVDT insidansı %0,6 iken SRVT insidansı %0,2 olarak bulunmuştur (23). On beş yıllık sürede ise RVDT insidansı %1,8, SRVT insidansı %0,5 düzeyinde bulunmuştur (24). Japonya'daki bir çalışmada ise 9 yıllık insidans oranı RVDT de %1,9, SRVT de %0,7 olup diğer ülkelere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (25).

RVT prevalansında olduğu gibi, insidansında da yaşla birlikte artış görülmektedir. Avustralya'daki bir çalışmada 70 yaş ve üzerindeki kişilerde, 60 yaş altındaki bireylere göre 10 yıldan uzun sürede RVT gelişme ihtimali 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (26).

2.4.2. Retinal Ven Tıkanıklığında Risk Faktörleri

Retinal ven tıkanıklığında sistemik ve lokal olmak üzere birçok risk faktörü bulunmaktadır. Başta ileri yaş ve hipertansiyon olmak üzere, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipotiroidizm, glokom, trombofili ve bazı genetik hastalıklar (faktör V Leiden mutasyonu, antifosfolipid antikor sendromu) RVT gelişiminde önemli risk faktörleridir.

İleri yaş RVT için en önemli risk faktörlerinden biridir. Roger ve ark. RVDT prevalansını 3. dekatta %0,16, 4. dekatta %0,13, 5. dekatta %0,6, 6. dekatta %0,9, 7. dekatta %1,22 ve 8. dekatta %1,20 bulmuştur (20). Ponto ve ark. 65 yaş ve üstünde SRVT sıklığının yaklaşık 10,34 kat, RVDT sıklığının ise 2,14 kat arttığını göstermiştir (27).

Sistemik hipertansiyon retinal arterin elastik yapısını bozarak lamina kribroza düzeyinde türbülans akım oluşturur ve komşuluğundaki santral retinal vende tromboza yatkınlığı arttırır (28). Birçok çalışmada sistemik hipertansiyon (HT) RVT olgularında başta gelen risk faktörü olarak bildirilmiştir (29). Sperduto ve ark. yaptığı bir çalışmada HT'nin SRVT riskini 2,1 kat, RVDT riskini 3,2 kat arttrdığını ortaya koymuştur (30). Yapılan bir meta-analizde SRVT vakalarının %63,6'sında HT olduğu bildilmiştir (31). Yine farklı bir çalışmada HT'nin 5 yıllık sürede RVDT insidansını yaklaşık 5 kat, kontrolsüz HT'nin ise 10 kat arttırdığı gösterilmiştir (23). Tüm bu çalışmalara bakıldığında HT'nin RVT açısından önemli bir risk faktörü olduğu ve kontrol altına alınmasının insidansı azaltacağı sonucuna varılmaktadır.

Diabetes mellitus (DM) vasküler endotelde hasar oluşturarak tromboembolik durumlara neden olur. Bu nedenle RVT'de bir başka önemli risk faktörüdür. SRVT olgularının yaklaşık %10-35'inde DM olduğu görülmüştür (32). Bazı çalışmalarda DM varlığının SRVT'de iskemi ve neovaskülarizasyon olasılığını arttırdığı bildirilmiş (29). Buna karşın DM ile RVDT arasında güçlü bir ilişki saptanmamıştır. O'Mahoney ve ark. DM'nin SRVT riskini iki kat arttırdığını bildirmiş fakat RVDT ile anlamlı ilişki olmadığını göstermiştir (31). Çok sayıda hasta grubuyla yapılan "Central India Eye and Medikal Study" çalışması ve "Gutenberg Health Study" çalışması DM ile RVDT arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir (27,33).

Hiperlipidemi (HL) vasküler yapılarda aterosklerotik süreci hızlandırarak damar tıkanıklığına neden olabilir. O'Mahoney ve ark. hiperlipidemi varlığının RVDT riskini 2,3 kat, SRVT riskini ise 2,9 kat arttırdığını bildirmişlerdir (31). Farklı bir çalışmada ise hiperlipidemi ve RVDT arasında anlamlı ilişki olmadığı belirtilmiştir (34).

Sigara kullanımının RVT ile ilişkisi açısından birçok çalışma yapılmasına rağmen farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. "Gutenberg Health Study" çalışması sigara ile RVT arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir (27). Bunun aksine farklı bir çalışmada sigaranın RVDT riskini 4,4 kat artırdığı saptanmıştır (23).

Obezite ve RVT ilişkisi açısından yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Lam ve ark. beden kitle indeksindeki (BKİ) 1 birimlik artışla RVDT riskinin 1,06 kat arttığını ortaya koyarken "The Beaver Dam Eye Study" çalışmasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (24,35).

Trombofilik risk faktörlerinden hiperhomosisteinemi, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu, Faktör V Leiden mutasyonu, antitrombin eksikliği, protrombin gen mutasyonu, protein C/S yetmezliği, antikardiolipin ve lupus antikorlarının RVT ile olan ilişkileri birçok çalışmada incelenmiş ve RVT için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (36,37).

Oral kontraseptif kullanımı, preeklampside gelişen HT ve Behçet hastalığı, PAN, SLE, sarkoidoz gibi retinal vaskülite zemin hazırlayan inflamatuar hastalıklar RVT gelişimi açısından diğer risk faktörleridir.

Lokal risk faktörlerinden sayılan glokom ve oküler hipertansiyon ile RVT arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (38,39). Arteriovenöz çentiklenme ve arteriyel incelmenin de RVDT riskini arttıran lokal risk faktörlerinden olduğu saptanmıştır (Tablo 1) (23).

Tablo 1. Retinal ven tıkanıklığı risk faktörleri

Yaş
Hipertansiyon
Diabetes mellitus
Dislipidemi
Sigara
Obezite
Hiperhomosisteinemi
Koagülasyon bozuklukları: Faktör V Leiden mutasyonu, Antifosfolipid antikor sendromu , Protein C/S yetmezliği Antitrombin III yetmezliği vb.
Genetik poliformizmindeki bazı değişiklikler
Sistemik bazı hastalıklar Behçet hastalığı, PAN, SLE, sarkoidoz vb.
Oküler bozukluklar (Glokom, Oküler hipertansiyon, Küçük optik disk, optik disk druzeni, arteriovenöz çentileşme, arterioler incelme, orbital travma vb.
İlaçlar ve diğer nedenler (oral kontraseptifler dehidratasyon vb.)

2.4.3. Retinal Ven Tıkanıklığı ve Makula Ödeminde Patogenez

Retinal ven tıkanıklığının patogenezinin temelinde Wirchow triadı bulunmaktadır. Bunlar; endotel hasarı, koagulabilite artışı, stazdır.

SRVT'deki tıkanıklığın büyük kısmı tromboza bağlı iken bir kısmı santral retinal ven endotelinde meydana gelen proliferasyon ve intimal kalınlaşmaya bağlıdır (40,41). SRVT'de tromboz çoğunlukla lamina kribroza düzeyinde meydana gelmektedir (42). En sık savunulan patogenez lamina kribroza seviyesinde santral retinal venle ortak adventisyel kılıfı paylaşan santral retinal arterin, santral retinal vene dıştan bası yapmasıdır (42). İleri yaşta SRA'da meydana gelen aterosklerotik değişiklikler ve SRV'de meydana gelen intimal kalınlaşma SRV lümenini daraltarak kan akımını yavaşlatır ve tromboza zemin hazırlar (43). Yine birçok farklı çalışmada, SRV'nin lamina kribroza bölgesinde, glokom ve oküler hipertansiyon gibi nedenlerle mekanik bası altında kalmasının SRVT patogenezinde önemli olduğu bildirilmiştir (44).

RVDT, genellikle arteriovenöz çaprazlaşma bölgesinde görülür. Bu bölgede arter ve ven ortak adventisyel kılıf içindedir. RVDT patogenezinin temelinde, arteriovenöz çaprazlaşma bölgesinde arterin vene dıştan bası yaparak damar duvarında hasara ve trombus oluşumuna neden olması yer alır (45). Çaprazlayan arterde ateroskleroza neden olan sistemik, trombofilik ve infalamatuar nedenler vene olan basıyı ve trombozu artırarak tıkanıklığa zemin hazırlar.

Hipervizkozite, hiperhomosisteinemi, trombofilik faktörler, kan akımını yavaşlatarak tromboza ve retinal ven tıkanıklığına neden olurlar (46).

RVT'de görme kaybının temel nedeni makülada meydana gelen ödemdir. Retinal vende tromboz ve staz nedeniyle tıkanıklığın proksimalinde intravenöz basıncın artmasıyla başta proteinler olmak üzere kan ürünleri intraretinal alana geçer. Bu bölgede onkotik basıncın artması sonucu retinada sıvı artışı ve kapiller perfüzyonun bozulması sonucu iskemi meydana gelir (47). İntravenöz alandan dokuya sıvı geçişi kapiller endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantıların ve kan-retina bariyerinin bozulması, retinal vasküler geçirgenliği artıran mediatörlerin vitreusa salınımı sonucu oluşur.

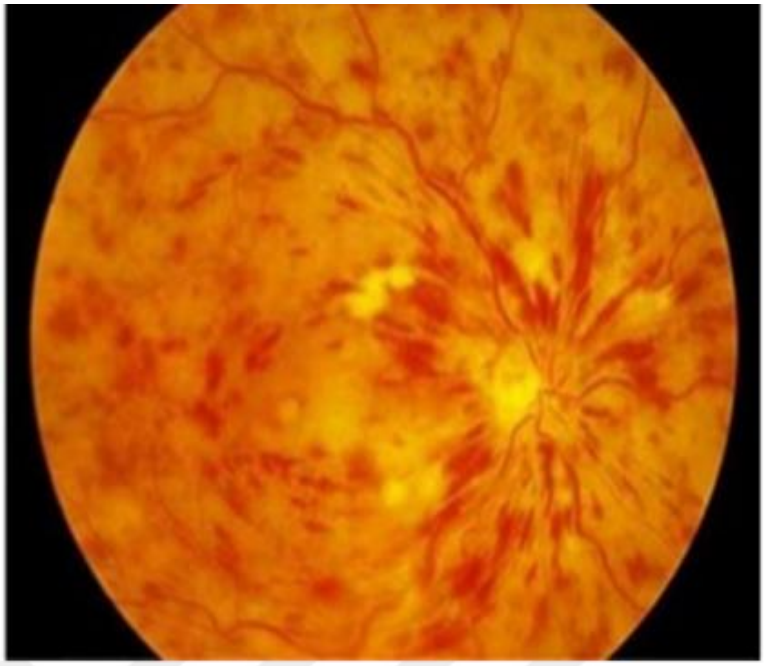
Maküla ödeminde genellikle sıvı dış pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakalarda birikir. Müller hücrelerinde sitotoksik ödeme bağlı şişme izlenebilir. Makülada yoğun hücre konsantrasyonu, yüksek metabolik aktivite, dış pleksiform tabakanın gevşek yapısı, Henle tabakasının maküla merkezinde dışa doğru yer değiştirmesi, FAZ'ın sıvı emilimini zorlaştırması gibi durumlar maküler ödemin gelişmesinde kolaylaştırıcı rol oynayan faktörlerdir. RVT'de meydana gelen retinal stres, inflamasyon ve iskemi RPE ve Müller hücrelerinde hasara neden olarak iyon ve su kanallarındaki düzenin bozulmasına neden olur. Bunun sonucunda retinadan dışarıya sıvı çıkışında azalma meydana gelerek maküla ödemi gelişir (48).

Vasküler tıkanıklık nedeniyle gelişen hipoksi sonucu VEGF ve interlökin 6 (İL-6), interlökin 8 (İL-8), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerin salınımı makula ödemin oluşmasında önemli rol oynar (49,50). RVT ile oluşan iskemi nedeniyle VEGF salınımı artar. VEGF vasküler geçirgenliği artırarak maküla ödemine neden olur. RVT patogenezinde rol alan bu faktörlerin iyi bilinmesi RVT tedavisi için kulanılan anti VEGF, intravitreal steroidler gibi ilaçların kullanıma girmesini sağlamıştır.

2.4.4. Retinal Ven Tıkanıklığında Klinik Tanı ve Sınıflandırma

Retinal ven tıkanıklığı, tıkanıklık bölgesine göre ven dal tıkanıklığı ve santral retinal ven tıkanıklığı şeklinde iki ana gruba ayrılır. Her iki durumda da vakaların çoğu genellikle sabah uyandığında tek taraflı, ağrısız, ani görme kaybı ve görme alanı defekti ile karşımıza çıkmaktadır. Görme keskinliği, venöz tıkanıklığın ciddiyeti açısından önemli olup makula hemorajisi, makula ödemi ve makula iskemisinden etkilenir.

Funduskopik muayenede SRVT; dört kadranda venöz dilatasyon ve tortiosite artışı, mum alevi ve/veya nokta şeklinde retinal hemorajiler, yumuşak eksüdalar ile karakterizedir (Şekil 4). Bazen optik disk ödemi de görülebilmektedir.



Şekil 4. SRVT fundus görünümü

Santral retinal ven oklüzyonu çalışmasında SRVT fundus flöresein anjiografide (FFA) retinal perfüzyon durumuna göre iskemik ve non iskemik olarak iki gruba ayrılır. Vakaların ¾ ü non iskemik tipte karşımıza çıkmaktadır. FFA'da 10 disk çapından daha büyük non perfüze alan olması iskemik tip SRVT olarak değerlendirilir. İskemik tipte görme keskinliği daha kötü düzeydedir. Genellikle rölatif afferent pupil defekti (RAPD) ve belirgin santral skotom mevcuttur. Venlerde dilatasyon daha belirgin olup retinal hemorajiler daha yoğundur. Atılmış pamuk tarzında eksüdalar iskemik tipte daha belirgindir. Non iskemik vakaların 1/3'ü 3 yıl içinde iskemik tiple karşımıza gelmektedir. İskemik tipe geçişte ilk 4 ay çok önemlidir ve bu dönemde mutlaka düzenli takip gerekmektedir (51).

Daha genç yaşlarda (<50 yaş) SRVT, optik disk bulgularının retinal bulgulara göre daha ön planda olduğu "papilloflebit" şeklinde olabilmektedir. Bu vakalarda retina periferinde belirgin hemoraji olmayıp nisbeten prognoz daha iyidir.

RVDT'de fundoskopik muayenede; arter ven çaprazlaşma bölgesinin üzerindeki venlerde dilatasyon, tortiosite artışı, mum alevi şeklinde ve/veya noktasal retinal hemorajiler, retinal eksüdalar retinada tıkanıklığın olduğu venin dağılım alanıyla sınırlı bölgede görülür (Şekil 5).Yine etkilenen retina bölümünde maküla ödemi meydana gelebilir.



Şekil 5. Üst temporal RVDT fundus görünümü

RVDT tıkanıklık bölgesine göre major, hemisferik ve maküler RVDT olarak 3 gruba ayrılır. FFA'daki perfüzyonuna göre ise iskemik ve non-iskemik tip olarak sınıflandırılır. FFA'da 5 optik disk çapından büyük alanda iskemi olması iskemik RVDT olarak değerlendirilir (52). RVDT'nin yaklaşık 1/3'ü iskemik tiptedir (53).

Büyük retinal venlerden birinin etkilendiği majör RVDT en sık üst temporal kadranda (%66) görülür. Bunu sıklık sırasına göre alt temporal (%22-43) ve nazal kadran (%1-9) izler (54,55). Nazal kadrandaki RVDT vakaları belirgin klinik bulgu vermediğinden dolayı az oranda görüldüğü düşünülmektedir. Belirgin klinik bulgu vermeyen nazal kadrandaki ven tıkanıklıkları geç başvuru nedeniyle neovaskülarizasyon veya vitreus içi hemoraji ile karşımıza çıkabilmektedir.

RVDT'nin yaklaşık %17'si maküler RVDT şeklindedir. Üst veya alt temporal kadrandaki makülayı drene eden küçük venöz damarların tıkanması sonucu oluşan maküler RVDT; sıklıkla üst makülayı (%81) tutar (56,57). Maküler RVDT'de tutulan alan küçük olduğundan neovaskülarizasyon ya da vitreus hemorajisi pek beklenmezken, maküla ödemi görülme olasılığı daha fazladır.

Hemisferik RVDT'de venöz tıkanıklık optik disk sınırında veya optik diskin hemen yakınındaki arteriovenöz çaprazlanma alanında meydana gelir (58). Hemisferik RVDT'de de major RVDT gibi vakaların yaklaşık 1/3'ü iskemiktir (30).

Neovaskülarizasyon görülme olasılığıda major RVDT ile benzer olup %30 retinal arka polde, %1 iristedir (59).

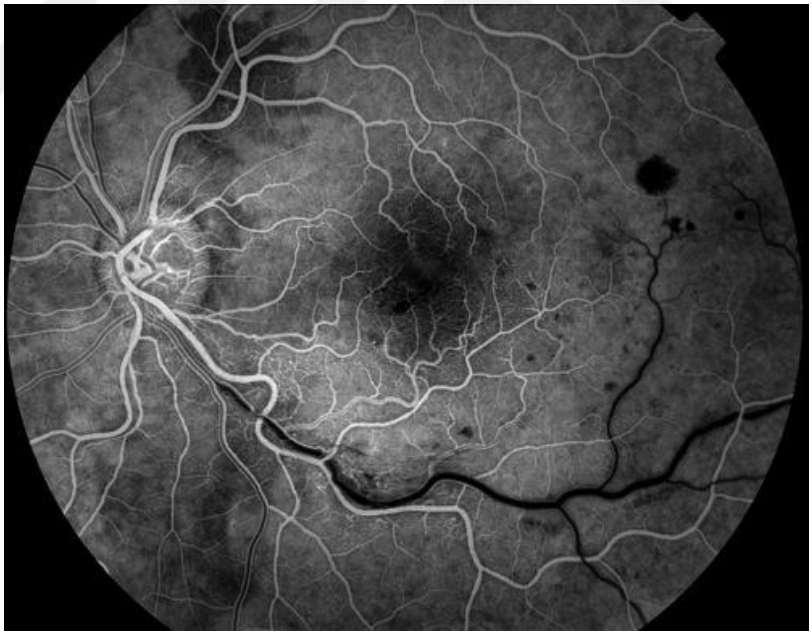
2.4.5. Retinal Ven Tıkanıklığında Görüntüleme Yöntemleri

RVT tanısı rutin muayene ile saptanabilse de fundus floresein anjiografi, optik koherens tomografi, optik koherens tomografi anjiografi (OCTA) tanı, takip, sınıflandırma, prognoz ve tedavi kararı için önemli tetkiklerdir.

FFA'da SRVT tanısı esas olarak, ana retinal arterlerde ilk flöresein görülme zamanı ile ana posterior venlerdeki laminer akım görünümü arasındaki süre olarak bilinen retinal transit zamanın uzaması ile konur. Bu süre normalde 2-3 saniyeden kısadır. Beş saniyeden uzun sürmesi gecikmiş olarak değerlendirilir ve RVT lehinedir. RVDT, FFA'da tıkanıklık olan arteriovenöz bölgedeki venin laminer akımında diğer venlere kıyasla gecikme olmasıyla tanınır (60). Retinal vende dilatasyon, tortiosite artışı, damar duvarında boyanma ve geç fazda sızıntı RVT'de görülebilen diğer anjiografik bulgulardır (Şekil 6 ve şekil 7). FFA, retinal kapiller yatağın iskemi açısından değerlendirilmesi için de değerlidir. Kapiller non perfüzyon en iyi FFA'nın erken fazında, arteriovenöz fazdan önce ve sızıntılar başlamadan görülür. Hipofloresan alanlar şeklinde izlenen iskemik alanlar tedavi kararı ve prognoz açısından önemlidir (61). Non perfüze alanlardaki kapillerleri, venöz akımın normal olduğu alanlara bağlayan kollateral damarlar FFA'da ince ve kıvrımlı bir şekilde görülür. Kollateral damar alanları iyi prognoza işaret eder ve lazer fotokoagülasyon sırasında korunması gereken alanlardır. Bu açıdan da FFA yol göstericidir. Retinal ve optik disk üzerindeki neovaskülarizasyonlar FFA ile çok net bir şekilde görülebilir. Neovaskülarizasyonlar sızıntıya bağlı olarak FFA'da hiperfloresansa neden olurlar. Fakat kollateral damarlar sızdırmazlar.



Şekil 6. SRVT'nin fundus flöresein anjiografi görünümü



Şekil 7. Alt RVDT fundus flöresein anjiografi görünümü

OCT retinal yapıları 1-15 µm aksiyel rezolüsyonla gösterebilen, invaziv olmayan, non kontakt, tekrarlanabilirliği kolay bir görüntüleme yöntemidir. OCT'de lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan infrared yakın dalga boyunda ışık kullanılır (62). Günümüzde kullanılan spektral domain OCT (SD OCT) sayesinde

retinanın tüm tabakaları daha yüksek çözünürlükle ve daha net olarak görüntülenebilmektedir. OCT ile RVT'de görülen retinal kalınlığın kantitatif ölçümü yapılabilmekte, kistoid maküla ödemi, seröz makula dekolmanı varlığı tespit edilebilmektedir. Prognoz için önemli olan hiperreflektif odaklar SD OCT'de keskin sınırlı, retina pigment epiteli ile aynı veya daha yüksek reflektiviteye sahip noktalar şeklinde görülebilmektedir (63). OCT ile tespit edilebilen retina iç katlarında bozulma olarak tanımlanan DRIL, RVT olgularında önemli bir prognostik faktördür. RVT prognozunda çok değerli olan fotoresptör iç ve dış segmenti (IS/OS) bandı ve ELM OCT sayesinde değerlendirilebilmektedir (64). RVT'de kronik dönemde vitreoretinal arayüzeyde meydana gelen değişiklikler de OCT ile izlenebilmektedir. Tüm bu yararları göz önüne alındığında OCT tedavi, takip ve prognoz için vazgeçilmez bir tetkik olmaktadır.

OCTA, kan damarları içindeki hareket farklılığını "en face" olarak görüntüleyen yeni bir teknolojidir. Non invazif olması ve 3 boyutlu olarak yüksek çözünürlükte görüntüler verebilmesi nedeniyle kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir. OCTA, RVT'de non invazif olarak maküler perfüzyonun değerlendirilmesi, segmentasyon özelliğinin olması ve FAZ tesptinde hassas olması nedeniyle avantajlıdır. RVT'de OCTA ile yapılan çalışmalarda özellikle derin kapiller ağda kapiller telenjiektazi, mikroanevrizmalar ve non perfüze alanlar gibi vasküler bozukluklar gösterilmiştir (65). OCTA'da derin ve yüzeyel kapiller ağda perfüzyonun bozuk olması kötü prognoz ile ilişkilidir (66). OCTA'nın dezavantajları; dar alanda görüntü alması, statik olduğu için göllenme, sızdırma, boyanma gibi özelliklerinin olmaması, mikroanevrizmalar gibi düşük hızda kan akımının olduğu lezyonları gösterememesidir.

2.4.6. Retinal Ven Tıkanıklığında Tedavi Ve Prognoz

RVT'ye bağlı maküla ödeminde intravitreal anti VEGF ve intravitreal steroidlerler önde gelen tedavilerdir. Bunun dışında panretinal veya grid LFK, pars plana vitrektomi, radyal optik nörotomi, şitotomi gibi cerrahi yöntemler, izovolemik hemodilüsyon, fibrinolitik tedavi gibi farklı tedavi yöntemleri bulunmaktadır.

2.4.6.1 İntravitreal Anti- VEGF Tedavi

Vasküler endotelyal growth faktör anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörüdür. Anjiyogenezde anahtar role sahiptir. VEGF, 45 kDa'lık, homodimerik, heparin bağımlı, glikoprotein yapıda bir moleküldür. Senil maküla dejenerasyonu, diyabetik retinopati, prematür retinopati ve retinal ven tıkanıklığı gibi birçok göz hastalığında önemli bir yeri vardır. Proliferatif diabetik retinopati, retina ven tıkanıklığı, prematüre retinopatisi ve neovasküler glokomda göz içi VEGF'in artmış olduğu tespit edilmiştir (67). VEGF geni 6. kromozom (6p21.3) üzerinde bulunur ve 8 ekzon, 7 introndan meydana gelir. VEGF'nin birçok alt grubu bulunmaktadır. Bunlar; VEGF A, B, C, D, E veya içerdikleri aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 şeklinde isimlendirilir. Bunlardan patolojik olan VEGF165 izoformudur (68,69).

Endotel hücrelerinin birçok biyolojik fonksiyonu, sitokin sentezi ve salınımı, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında bulunan moleküllerin ekspresyonu ve düz kas hücre hiperplazisinin düzenlemesi gibi görevleri olan VEGF; bu aktivitelerini VEGF-R1 (flt-1), VEGFR2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) şeklinde adlandırılan tirozin kinaz yapısındaki reseptörler aracılığıyla gerçekleştirir. VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerindeyken VEGF-R3 lenf damarları üzerinde yer alır (69).

RVDT'de meydana gelen hipoksi Faktör-1a'yı indükler. Bu faktör VEGF ve endotelin-1 miktarının artmasına neden olur. Retina pigment epteli, endotel hücreleri, Müller hücreleri, perisitler hipoksi durumunda VEGF üretebilirler. VEGF kan-retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini arttırarak retina ödemine ve endotel hücre proliferasyonuna neden olur (70). Göz içinde meydana gelen neovaskülarizasyonda da VEGF'in önemli bir rolü bulunmaktadır.

İntravitreal olarak ilk anti-VEGF tedavi olan pegaptanib (Macugen, OSI Eyetech) 2001 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Başkanlığı (FDA) onayıyla koroid neovasküler membranı (KNVM) olan senil makula dejenerasyonu hastalarında kullanılmıştır. Fakat kısıtlı etkinlilik nedeniyle farklı anti-VEGF ilaç arayışına gidilmiştir (71).

Bevacizumab (Avastin; Genentech, San Francisco, Calif, U.S.A): VEGF'in tüm izoformlarına etki eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur. Bu antikorun Fab ve Fc adında iki antijen bağlanma bölgesi bulunur. FDA tarafından ilk olarak metastatik kolorektal kanserlerin tedavisi için onay almıştır. Senil makula dejenerasyonunda önceleri intravenöz kullanılmış ve tedavideki umut vaat eden sonuçları ile farklı göz hastalıklarında kullanımı gündeme gelmiştir (72). Bevacizumabın sistemik kullanımının yan etkilerini azaltmak için intravitreal kullanımı başlamıştır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olan 9 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış ve sonrasında yapılan elektrofizyolojik testlerde makula fonksiyonunda iyileşme olduğu ve fotoreseptör toksisitesi olmadığı görülmüştür (73). Bevacizumab 1.25 mg'lık dozda RVT tedavisi için intravitreal uygulanmış ve uygulamadan 1 hafta-2 ay sonra yapılan elektroretinografide (ERG) skotopik ve fotopik fonksiyonlarda bozulmaya neden olmadığı bildirilmiştir (74). Bevacizumab, intravitreal kullanım endikasyonu için, geniş randomize klinik çalışmaların eksikliğinden dolayı FDA onayı olmadan tüm dünyada 1,25 mg/0,05 ml dozunda kullanılmaktadır.

İntraviteral uygulanan bir ilacın internal limitan membranı (İLM) geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50-70 kDa'dan küçük olması gerekirken, bevacizumabın yaklaşık 150 kDa olması subretinal boşluğa geçişinin zor olacağını düşündürmüştür (75). Fakat Julien ve ark.'ları RVT tedavisi için primatlara intravitreal uygulanan bevacizumabın 24 saat sonra makula, retina venleri ve optik sinire hızla nüfuz ettiği ve tercihen foveada damar duvarlarında ve fotoreseptörlerin içinde biriktiğini gözlemlemiştir. Bu bulguların, retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminin tedavisinde gözlenen hızlı etkiyi desteklediğini ifade etmişlerdir (76).

Rosenfeld ve ark.'ları SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan ve intravitreal triamsinolon tedavisine dirençli bir hastaya intravitreal bevacizumab uygulayarak görme keskinliğinde artış ve maküla ödeminde azalma bildirmiştir (77). RVT'de bevacizumab tedavisi ile ilgili yapılan birçok çalışmada görme keskinliği ve OCT bulgularında düzelme izlenirken; etkisinin kısa süreli olduğu ve tekrarlama riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

Pan American Collaborative Retina Çalışma Grubunun yaptığı çalışmada, bevacizumabın 1mg ve 2.5 mg tedavi dozlarında görme keskinliğ (GK) kazanımı açısından aralarında herhangi bir fark olmadığı ve her iki dozunda etkili olduğu bildirilmiştir (78).

Bevacizumab kullanımına bağlı gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteryel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, diare, halsizlik, lökosit sayısında azalma gibi sistemik yan etkiler görülebileceği bildirilmiştir (79). İntravitreal bevacizumab sonrası göze ait yan etkiler daha nadir görülmektedir (80). Retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitreus hemorajisi gibi göze ait problemler ilacın kendi farmakolojisinden ziyade uygulama yeri ve işlemiyle ilişkilendirilmiştir.

Ranibizumab (Lucentis; Novartis, Basel, Switzerland): Rekombinan olarak üretilen hümanize edilmiş, Fc kısmı çıkarılmış monoklonal antikor parçasıdır ve VEGF-A'nın tüm aktif izoformlarını nötralize eder. Ranibizumab 48 kD büyüklüğünde olduğundan retina içine penetrasyonun daha iyi olduğu düşünülmektedir. Fc kısmının çıkarılması molekülün yarılanma ömrünü de azalttığından sistemik yan etki açısından daha güvenilir olmuştur. Ranibizumab, ilk olarak KNVM gelişen YBMD hastalarının tedavisinde FDA onayı almıştır (81). SRVT ve RVDT için çok merkezli faz III çalışmaları sonucunda, RVT için FDA onayı alan ilk anti-VEGF olmuştur (82,83). CRUİSE çalışmasında SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan 392 hasta çalışmaya dahil edilmiş (82). Hastalar intravitreal 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibuzamab ve sham grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Hastalar 6. ayın sonunda başlangıca göre görme keskinliği (GK) ve merkezi maküla kalınlıkları açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda ranibizumab tedavisi ile fonksiyonel ve anatomik olarak oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

BRAVO çalışmasında maküla ödemi olan 397 RVDT hastası ele alınmıştır (84). Çok merkezli, randomize, çift kör, faz III çalışması olan bu çalışmada; hastalar yine intravitreal 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibuzamab ve sham grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Gruplara ilk 6 ay aylık intravitreal enjeksiyon yapılmıştır. Takip eden aylarda pro re nata (PRN: gerektiğinde) şeklinde enjeksiyon yapılmıştır.

Ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalardaki görme keskinliği artışı, sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

HORİZON çalışması, CRUİSE çalışmasını tamamlayan %87 hastayı, BRAVO çalışmasını tamamlayan %85 hastayı içermektedir ve bu iki çalışmanın devamı niteliğindedir (85). İntravitreal ranibizumab tedavisinin uzun dönem etkinliği ve güvenirliği değerlendirilmiştir. Hastalar 3 ay veya daha sık aralıklarla 2 yıl süresince takip edilmiştir. Görme keskinliğinin azalması ve merkezi maküla kalınlığının 250 mikronun üzerinde olması durumunda intravitreal 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Maküla ödemi devam eden ve görme keskinliği 20/40'ın altında olan hastalara kurtarma laser fotokoagülasyon tedavisi eklenmiştir. Çalışma sonunda hastaların stabil olana kadar aylık takip edilmesi ve takip sürelerinin kademeli olarak artırılmasının daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Bir diğer uzatma çalışması olan RETAİN çalışmasında, HORİZON çalışmasını tamamlayan hastalar takip edilmiştir. Ranibizumabın uzun dönem görsel sonuçlar üzerine etkisi ve yapılan enjeksiyon sayıları değerlendirilmiştir (86). Hastalar ortalama 50,2 ay takip edilmiştir. 6 aylık takip sonunda hastaların %50'sinin maküler ödeminin kaybolduğu ve diğer %50'sinde ise her yıl ortalama 3 enjeksiyon gerektiği görülmüştür. Yaklaşık %80 hastada görme keskinliği 20/40 veya 20/40'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ortalama enjeksiyon sayısı 14,8 olarak bulunmuştur. Oküler yan etkiler 4 hastada gözlenmiş olup ranibizumaba bağlı olmadığı düşünülmüştür. Sistemik yan etki gözlenen 13 hastadan 12'sinin daha önce var olan sistemik hastalıklarının bu duruma neden olabileceği kanısına varılmıştır.

SHORE çalışması, maküla ödemi olan 202 RVT hastasının 15 ay boyunca takip edildiği, PRN enjeksiyonlar ile aylık ranibizumab enjeksiyonlarının avantaj ve dezavantajlarının değerlendirildiği bir çalışmadır (87). Tüm hastalara başlangıçta 7 ay boyunca aylık ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış; görsel ve OCT stabilizasyonu sağlanan hastalar PRN ve aylık enjeksiyon şeklinde iki ayrı gruba bölünmüştür. Stabilizasyon sağlanamayan hastalar ise aylık enjeksiyon uygulanarak takip edilmiştir. Çalışmanın sonunda her iki grupta da görme kazanımı ve merkezi makula kalınlığı açısından benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki ranibizumab, RVT'ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde etkili ve güvenilir bir anti-VEGF'tir. Fakat yüksek maliyet ve enjeksiyon sıklığını azaltmak için farklı tedavi arayışı devam etmektedir.

Aflibercept (Eylea, Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya): Aflibercept 115 Kd büyüklüğünde rekombinan bir füzyon proteini olup hem VEGF-A hem VEGF-B'ye yüksek afinitesi vardır. İn vitro ortamda diğer intravitreal anti-VEGF'lere göre VEGF-A'ya daha yüksek afinitesi olduğu bildirilmiştir (88,89). Aflibercept 2 mg/0,5 ml flakon içinde enjeksiyonluk solüsyon formunda piyasada yer almaktadır. Reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidiyle insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Afliberceptin yarılanma ömrü uzundur. Bu özelliklerinden dolayı düşük doz ile uzun süreli etki sağlanmıştır. 2011 yılında yapılan VİEW1 ve VİEW2 çalışmasının sonunda ilk defa YBMD'de FDA onayı almıştır (90). Daha sonraki zamanlarda RVT ve diabetik retinopatiye (DRP) bağlı maküla ödemi için kullanımı onaylanmıştır.

COPERNICUS çalışması, Kuzey Amerika'da yapılan SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan 189 hastayı içeren randomize, kontrollü klinik bir çalışmadır (91). Bu çalışmada 114 hastaya intravitreal 2 mg aflibercept ve 75 hastaya sham enjeksiyonu uygulanmıştır. 6 ay boyunca aylık intravitreal enjeksiyon yapılmıştır. Çalışmanın 6. ayında 2 mg aflibercept uygulanan grupta, sham grubuna göre makula ödeminde belirgin azalma ve görme keskinliğinde anlamlı artış saptanmıştır.

GALLİLEO çalışması, COPERNİCUS çalışmasına benzer nitelikte, Asya ve Avrupa ülkelerinde yapılmış, SRVT'ye ikincil maküla ödemi olan 177 hastanın değerlendirildiği randomize kontrollü bir klinik çalışmadır (92,93). 106 hastaya intravitreal 2 mg aflibercept, 71 hastaya sham enjeksiyonu uyganmıştır. İlk 6 ay aylık enjeksiyonlar yapılmıştır. Altı aydan sonra hastalar aylık kontrole çağrılmış ve 48. hafta sonuna kadar tedavi gereksinimi olduğunda tedavi grubuna aflibercept, diğer gruba sham enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastalar 52. hafta ile 76. hafta arasında 2 ayda bir kontrole çağrılmış ve tedavi gereksinimi olduğunda her iki gruba aflibercept uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda 2 mg aflibercept uygulanan grupta, sham grubuna göre makula ödeminde belirgin azalma ve görme keskinliğinde anlamlı artış saptanmıştır. Sham grubuna aflibercept tedavisi başlandığında maküla

ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış olsada, başlangıçta aflibercept tedavisi uygulanan gruptaki kadar iyi sonuçlar elde edilememiştir. Erken tedavinin maküla ödemine bağlı fotoreseptör hasarını azaltmada çok önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak RVT hastalarında uygulanan intravitreal 2 mg aflibercept etkili ve güvenli bir tedavidir.

2.4.6.2 İntravitreal Steroidler

Steroidler; tümör nekroz faktör alfa (TNF a), ICAM-1 (intersellüler adezyon molekülü 1), MMP (matrix metaloproteinaz) gibi inflamasyonu tetikleyen faktörleri inhibe ederek ve PEDF'i (pigment epitelium derive faktör) aktive ederek anti inflamatuar etki gösterirler. Böylece kan-retina bariyerinin yıkılmasını engeller ve maküla ödeminin oluşumunu azaltırlar (94).

Triamsinolon asetonid: Anti-inflamatuvar etkileri olan triamsinolon asetonid uzun etkili bir steroidtir. Triamsinolon asetonid endotel hücre geçirgenliğini azaltır. TNF-a, ICAM-1 gibi inflamatuar molekülleri inhibe ederek, endotel hücre geçirgenliğini azaltır. Bu sayede kan-retina bariyerinin stabilizasyonunu sağlar. Retina pigment epitelinin pompa fonksiyonunu düzenleme etkisi de vardır (95,96). Ayrıca kortikosteroidlerin VEGF'İ azalttığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (97). Kortikosteroidler intravitreal olarak önce diyabetik makula ödeminin tedavisi için sonrada SRVT'ye bağlı maküla ödemi için uygulanmıştır (98,99).

RVT'ye bağlı makula ödeminde uygulanan intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonundan 2-6 hafta sonra makula ödeminin gerilediği ve görme keskinliğinin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (100). 4 mg ve 25 mg triamsinolon ile yapılan çalışmalarda etkinin kısa süreli olması nedeniyle tekrarlayan enjeksiyonlar gerektiği bildirilmiştir ancak tekrarlayan enjeksiyonlar ile etkinin gittikçe azaldığı gözlenmiştir. Bunun da taşiflaksiye bağlı olabileceği düşünülmüştür (101). Bazı çalışmalarda iskemik tip RVT'ye bağlı makula ödeminde intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun etkisinin daha az olduğu gözlenmiştir (102).

İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, katarakt, göz içi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı ve vitreus hemorajisi görülebilecek komplikasyonlardır (103).

Deksametazon implant (OZURDEX, Allergan plc., Dublin, İrlanda): Deksametazon; triamsinolondan ve prednolden 6 kat, kortizolden ise 30 kat daha potent, suda çözünebilen bir steroiddir (104). Deksametazon inflamatuar mediatörleri azaltarak maküla ödeminin tedavisinde etkili olan bir steroiddir. Fakat yarı ömrü vitreus içinde 3,5 saat gibi kısa bir sürede tamamlandığından tedavi devamlılığı için farklı formlara ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla günümüzde 0,7 mg deksametazon implant (ozurdex) formu şeklinde kullanılmaktadır. Ozurdex, deksametazon ve polilaktik asit ile glikolik asidin biyoçözünür kopolimerinden oluşmaktadır. Kalem şeklinde, 22 gauge aplikatörüyle enjekte edilerek intravitreal olarak uygulanmaktadır. Vitreus içinde intravitreal enjeksiyon sonrası zamanla önce glikolik ve laktik aside, en sonunda ise karbondioksit ve suya dönüşerek vitreusta yaklaşık 6 ay boyunca etkinliğini koruduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir (105).

GENEVA (Global Evaluation of İmplantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion With Macular Edema) çalışmasında retinal ven tıkanıklığı nedeniyle makula ödemi olan 1267 (437'si SRVT, 830'u RVDT) hasta, 0,35 mg deksametazon implant uygulanan grup, 0,7 mg deksametazon implant uygulanan grup ve sham grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış ve 6 ay boyunca takip edilmiş (106). Çok merkezli, randomize ve prospektif bir klinik çalışma olan GENEVA'da sham grubuyla karşılaştırıldığında deksametazon implant grubunda görme keskinliğinde anlamlı artış ve maküla ödeminde belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Göz ağrısı, oküler hipertansiyon ve ön kamara hücresi gibi yan etkiler deksametazon implant grubunda sham grubuna göre daha fazla görülmüştür. Hiçbir hastada endoftalmi olmadığı bildrilmiştir. Katarakt oluşumu açısından gruplar arasında fark olmadığı belirtilse de yazarlar bu durumu 6 aylık sürenin bu komplikasyonun gelişmesinde kısa olmasına bağlamışlardır (106).

COMBRADE-B çalışmasında RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan 244 hastada ranibizumab ve deksametazon implant tedavileri karşılaştırılmıştır (107). 126 hastaya 3 ay boyunca aylık intravitreal ranibizumab tedavisi ve devamında PRN

rejimi; 118 hastaya ise tek doz intravitreal deksametazon implant uygulanmıştır. Altı ay sonra sonuçlar karşılaştırılmıştır. Altıncı ayda ranibizumab grubunda harf kazanımı 17,3 olup, deksametazon implant grubunda harf kazanımı 9,2'de kalmıştır. Deksametazon implantın görme keskinliği üzerine olan etkisinin 2. aydan sonra azalmaya başladığı görülmüştür. Bundan dolayı deksametazon implantın 6 aydan daha kısa bir sürede tekrarlanması gerektiği vurgulanmıştır. Maküla kalınlığında ranibizumab ile kazanılan azalma 6. ayda da devam etmiştir. EİDGK'nde 15 harf ve üzeri kazanım yüzdesi ranibizumab grubunda deksametazon implant grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Retinal ven tıkanıklığına bağlı gelişen maküla ödeminde kullanılan tedavilerin biribirine üstünlüğü tam olarak kanıtlanamamış olsa da özellikle anti-VEGF tedavisine yanıt vermeyen maküla ödeminde deksametazon implant görme keskinliğini arttırıp, maküla ödemini azaltabilir (108). Yüksek kardivasküler risk profili olan hastalarda, vizit sayısı azaltılması gereken ve daha az sayıda enjeksiyon gereksinimi duyulan olgularda deksametazon implant tedavisi daha uygun olabilmektedir. Deksametazon implantın güvenlik profili iyi olsa da katarakt gelişmi ve göz içi basıncı yükselmesi açısından hastalar dikkatli değerlendirilmelidir.

2.4.6.3 Laser Fotokoagülasyon

Laser fotokoagülasyonu retinal ven tıkanıklığında makula ödemini azaltmak ve iskemiye bağlı oluşan neovaskülarizasyonu önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Lazer tedavisinin maküla ödemindeki etki mekanizmaları birçok çalışmayla araştırılmıştır. Bu çalışmalara göre lazer ışığı RPE ve fotoreseptörlerde fotokoagülasyon yaparak oksijeni fazla kullanan fotoreseptörlerin sayısını azaltır. Bu sayede koroidden gelen oksijen retinanın iç katlarına daha rahat ulaşır ve böylelikle retinadaki hipoksik alanların iskemiye gitmesi önlenir. İskeminin önlenmesiyle VEGF salınımı azalır. Buna bağlı olarak vasküler geçirgenlik neovaskülarizasyon azalarak maküla ödeminin rezolüsyonu sağlanır. Ayrıca koroidden retinaya artan oksijen akımının retinal arteriolar vazokonstrüksiyona neden olduğu, böylece kapiller hidrostatik basıncın azalmasına bağlı olarak damardan dokuya sıvı geçişinin azaldığı ve bunun sayesinde makula ödeminin rezolüsyonunun sağlandığı bildirilmiştir (109).

Başka çalışmalarda laser tedavisinin PEDF düzeyini artırdığı ve PEDF'nin endotel hücre migrasyonunu azalttığı, fotoreseptörler ile Müller hücreleri üzerinde nöroprotektif etki yaptığı bildirilmiştir (110).

Grid ve panretinal LFK olmak üzere iki farklı lazer stratejisi bulunmaktadır. Grid LFK'da maküler ödemi azaltmak öncelikli amaç iken panretinal LFK'da periferik iskemik alanları kapatarak VEGF salınımını azaltmak hedeflenmektedir (111).

RVDT'ye bağlı maküla ödeminde grid laser fotokoagülasyon uygulaması etkili bir tedavi yöntemi olmakla beraber lazer skarlarının genişlemesi, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı defekti gibi komplikasyonlara neden olabilir. RVDT'ye bağlı maküla ödeminde görme keskinliği 5/10 veya daha az, FFA'da makülada iskemi gözlenmeyen ve perifoveal kapiller ağın salim olduğu olgularda grid LFK uygun olabilir. Fakat ödemin ve intraretinal hemorajilerin çekilmesi için en 3 ay beklenmelidir. Grid LFK'nın, foveal avasküler zon (FAZ) sınırı ile majör vasküler arkadlar arasında kapiller sızıntı olan ödem bölgesine, 100 mikron çapında, 100 msn süreyle, birer spot boşluk kalacak ve orta şiddette yanık oluşturacak şekilde yapılması önerilmektedir (8). RVDT'nin bir yıldan fazla sürdüğü ve görme keskinliğinin 20/200 altında olduğu hastalarda Grid LFK tedavisinin daha az etkili olduğu belirtilmektedir (112). 5 disk çapından daha fazla non perfüze alanı olan RVDT olgularında neovaskülarizasyon gelişme riski %40 oranındadır. Neovaskülarizasyon geliştikten sonra iskemik alanlar LFK ile kapatılmalıdır. LFK yapılırken foveaya 2 optik disk çapından daha fazla yakına yapılmamalı ve kollateral damarlar korunmalıdır. LFK'nın 200-500 mikron çapında, orta beyazlıkta bir yanık oluşturacak ve arada bir spot büyüklüğü mesafe kalacak şekilde, 100-200 msn süre ile yapılması uygundur (113).

SRVT'ye bağlı makula ödeminde grid LFK uygulaması makula ödemini azaltsa da görme keskinliği üzerinde etkili olmadığından, SRVT'ye bağlı makula ödeminde grid LFK tedavisi uygun görülmemiştir (111). İskemik SRVT olguları sıkı takip edilmeli ve gonyoskopide açıda veya iriste neovaskülarizasyon saptandığında acil olarak panretinal LFK uygulanmalıdır. Başlangıçta çok geniş iskemik alanlar mevcut ve hasta düzenli takibe gelemeyecekse profilaktik panretinal LFK

düşünülebilir. Yine de bu olgularda %20 oranında iris neovaskülarizasyonu (NVİ) görülebilir. Panretinal LFK sonrası NVİ tamamen gerileyebilir (114).

RVDT'ye bağlı maküla ödeminde geleneksel grid LFK etkili bir tedavi olmasına rağmen lazer skarlarının genişlemesi, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı duyarlılığında azalma gibi komplikasyonlara yol açması nedeniyle farklı arayışları gerektirmiştir. Grid LFK'nın bu dezavantajlarını en aza indirmek için eşik altı mikropulse diod lazer fotokoagülasyonu ön plana çıkmıştır. Eşikaltı mikropulse LFK'nın RPE'yi hedef aldığını, nöral retina ve daha derin yapılarda ortaya çıkabilecek negatif termal hasarı azaltığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (115,116). Yapılan bazı çalışmalarda LFK nedeniyle oluşabilecek negatif termal hasarı azaltmak için lazere maruz kalma süresinin kısaltılması ve lazer yanığının az görünür şekilde yapılması önerilmiştir (117,118).

2.4.6.4 Cerrahi Tedaviler

*Pars plana vitrektomi (PPV)***:** RVDT'ye bağlı maküla ödeminin gelişiminde vitreomaküler adezyonların önemli bir rolü vardır. Bundan dolayı vitrektomi bazı RVDT hastalarında tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir. Saika ve ark.'ları yaptığı bir çalışmada vitrektomi, arka hyaloidin soyulması ve intraoküler gaz tamponad ile 19 gözden 10'unda maküler ödemde azalma ve fovea kontüründe düzelme sağlandığını saptamışlardır (119). Vitrektomi ile birlikte arka hyaloidin alınmasının retinal oksijenasyonu arttıracağı, böylece maküler ödemin bir uyaranı olan hipoksinin azalacağı tahmin edilmektedir. Vitrektominin RVT'ye bağlı artmış VEGF ve sitokinleri vitreus boşluğundan uzaklaştırarak, retinaya oksijen geçişini artırmasıda maküla ödeminin azalmasındaki başka bir faktör olabilir (120).

Vitrektomi ve internal limitan membran soyulmasının SRVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu etkinin epiretinal membran oluşumunu engelleme, vitreomaküler traksiyonda azalma, ekstrasellüler sıvının vitreusa geçişini sağlama sayesinde olabileceği belirtilmiştir (120). Mandelcorn ve Nrusimhadevara SRVT ve RVDT'ye bağlı makula ödemi olan 14 hastaya vitrektomi ve internal limitan membran soyulması operasyonu uygulamışlar ve hastaların

%78.6'sında retina kalınlığında ve görme keskinliğinde düzelme olduğunu bildirmişlerdir (121).

*Radyal optik nörotomi***:** SRVT patogenezinde en çok kabul gören görüş santral retinal vende lamina cribrosa seviyesinde retinal vende tromboz olmasıdır. Bir diğer patogenez ise optik sinir etrafındaki basıncın artışına bağlı vene bası olması ve staz gelişimi nedeniyle vende tıkanıklık olmasıdır. Bu patogenez teorisine dayanarak 2001 yılında ilk olarak Opremcak ve ark.'ları tarafından santral retinal venin radial optik nörotomiyle dekompresyonu tedavisi tariflenmiştir (122). Venin cerrahi dekompresyonu için optik sinir başı nazalinde radyal insizyonlar yapılmıştır. Radyal optik nörotomiyle santral retina venine olan basıncın azaltılarak, venöz kan akımının artırılabileceği ve korioretinal şant oluşumunun indüklenebileceği düşünülmüştür. Opremcak ve ark.'ları SRVT'ye bağlı ciddi intraretinal hemorajileri olan 11 hastada radyal optik nörotomi sonrası hemorajilerde belirgin azalma, vizyonda artış saptamışlardır (122).

Opremcak ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada ciddi SRVT'si olan 117 hastaya radyal optik nörotomi tedavisi uygulanmış vizyon artışı olduğu belirtilmiştir (123).

Hasselbach ve ark.'larının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada SRVT'si olan hastalarda radyal optik nörotomi tedavisi sonrasında %83,6 oranında görme alanı defekti olduğu bildirilmiştir (124).

Radyal optik nörotomi tedavisi sırasında santral retinal arter, santral retinal ven ve optik sinir hasarı, glob perforasyonu, retina dekolmanı, nörotomi alanında koroid neovaskülarizasyonu, ön segment neovaskülarizasyonu görülebilecek komplikasyonlar arasındadır (120).

Şitotomi (arteriovenöz kılıf rahatlatılması): Retinal ven dal tıkanıklığının arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde oluşmasına dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonun faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla pars plana vitrektomi ile beraber çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulmakta sonra adventisyal kılıfın disseksiyonu gerçekleştirilip, arter-ven birbirinden ayrıştırılmaktadır. İlk kez Osterloh ve Charles tarafından bildirilen bu

yöntem ile RVDT'si olan bir olguda görme keskinliğinin 20/200'den 20/25'e çıktığı bildirilmiştir (125).

Arteriovenöz şitotomi ile yapılan bir çalışmada çalışmaya dahil edilen gözlerin üçte birinde görme keskinliğinde artış, retinal ven dolaşımında düzelme ve maküla ödeminde azalma olduğu bildirilmiştir (126). Bu yöntemle ilgili literatürde geniş serili, randomize, prospektif çalışmalar bulunmadığından sonuçları tartışmalıdır.

2.4.6.5 Diğer Tedavi Yöntemleri

İzovolemik hemodilüsyon: Hemodilüsyon tedavisinde tam kan alınıp, dekstran verilerek hematokrit seviyesi azaltılır. Böylece kan daha az viskoz hale getirilir. Fakat hemodilüsyondan 2 hafta sonra hematokrit eski değerine döner.

Ven dal tıkanıklığında kan viskositesinin, hematokrit değerlerinin, fibronojen ve plateletlerin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hematokrit değerlerinin düşürülmesi ile plazma viskozitesinin ve hücre agregasyonunun azalacağı retina mikrosirkülasyonunun ve perfüzyonunun artacağı düşünülerek hemodilüsyon tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Hansen ve ark.'ları SRVT'si bulunan 38 hastayı iki gruba ayırmışlar (127). Bir gruba sadece panretinal LFK yapılmış, diğer gruba panretinal LFK ile beraber hemodilüsyon yapılmıştır. Hemodilüsyon yapılan grupta özellikle iskemik tip SRVT hastalarında görme keskinliğinde artış olduğu bildirilmiştir. Hemodilüsyon tedavisiyle ciddi sistemik yan etki olmadığı belirtilmiştir.

Hemodilüsyon tedavisi için yapılan çalışmalar yetersiz ve sonuçları tartışmalıdır. Bu tedavinin uygulanacağı hasta grubu çok dikkatli seçilmelidir. Özellikle kardiyovasküler, pulmoner ve renal hastalığı bulunanlarda bu tedaviden sakınılmalıdır. Hemodilüsyonun yararını araştıracak prospektif, randomize, kontrollü ve uygun izlem süresi olan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (128).

Antikoagülan ve antiagregan tedavi: Derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi sistemik venöz tromboemboli durumlarında antikoagülan ajanlar kullanılmaktadır fakat antikoagülan kullanımının ven dal tıkanıklığının önlenmesi ve

tedavisindeki etkileri henüz net değildir. SRVT için daha önce denenmiş olan sistemik heparin, asetilsalisilik asit gibi tedavilerin etkili olmadığı bildirilmiştir (129).

SRVT'de asprin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımını araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde hastalar 6 ay boyunca izlenmiş, görme keskinliği açısından düşük molekül ağırlıklı heparin asprine göre daha etkili bulunmuş ve vitreus kanaması için artan risk olmadığı bildirilmiştir. Fakat yazarlar tarafından düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının etkisi ve yan etki profilinin belirlenmesi için daha fazla hasta içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (130,131).

Fibrinolitik tedavi: Fibrinolitik tedavide amaç venöz tıkanıklığa neden olan trombusun çözülmesini sağlamaktır. Retinal ven tıkanıklığında fibrinolitik ajanlar intravenöz, intravitreal, oftalmik arter ve vene uygulama şeklinde farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. İntravitreal trombolitik ajanların da hastalığın doğal seyrini etkilemediği izlenmiştir (132). Sistemik trombolitik ajanlarla yapılan agresif tedavinin intrakranial, gastrointestinal kanama gibi ciddi yan etkileri vardır. Randomize yapılan ROLF (Retinal Vein Occlusion and Low Dose Fibrinolytic Theraphy) çalışmasında düşük doz fibrinolotik tedavi ile ciddi kanama riskinin azaldığı bildirilmiştir (133).

Hattenbach ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada akut SRVT hastalarında intravenöz düşük doz doku plazminojen aktivatörünün (tPA) sistemik kullanımıyla, hemodilüsyon tedavisi karşılaştırılmış ve görme prognozu açısından düşük doz tPA'nın daha üstün olduğu saptanmıştır (133).

t-PA'nın intravitreal veya direkt olarak retinal vene uygulanması şeklinde de çalışmalar mevcuttur. Steinkamp ve ark. RVDT'de t-PA ile birlikte heparin kullandıkları 9 hastadan 8'inde görmede ve retinal perfüzyonda artış saptamışlardır (134).

Fibrinolitik tedavi, RVT olgularında olası ciddi yan etkileri ve teknik zorlukları nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Ciddi görme kaybı olan seçilmiş olgularda uygulanabileceği belirtilmektedir (135).

Non steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ): NSAİİ ilaçlar postoperatif maküla ödemi gelişiminin azalttığı için katarakt cerrahisi sonrasında önerilmektedir. Soheilian ve ark. RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan bir hastaya 500 mg/0,1 ml intravitreal diklofenak tedavisi uygulamıştır (136). Tedaviden 2 ay sonra görme keskinliği 20/120'den 20/80'e çıkmış fakat maküla kalınlığında anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Seth ve ark. 16 RVDT'li göze intravitreal diklofenak sodyum uygulamıştır (137). Tedaviyle görme keskinliğinde artış, santral maküla kalınlığında azalma olduğu saptanmıştır.

NSAİİ tedavisinin retinal ven tıkanıklığındaki etkisinin ve güvenirliğinin araştırılması için daha geniş serili, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Kök hücre tedavisi***:** Retinal vaskülopatide kök hücre tedavisinin amacı, retinal iskemi ve retinal dejenerasyonun neden olduğu hasarı düzeltmek ve görme artışı sağlamaktır. Klinik çalışmalarda embriyonik kök hücre ve uyarılabilir pluripotent kök hücrelerin submaküler boşluğa enjekte edilerek retina pigment epitel hücresine dönüşmesi amaçlanmaktadır. Schwartz ve ark. yaptığı faz I ve faz II çalışmasında embriyonik kök hücre tedavisiyle görmede artış olduğunu saptamıştır (138) . Bu klinik çalışmalarda transplante edilen hücrenin reddini engellemek için 3 ay immunsupresif tedavi verilmektedir. Kök hücre tedavisinin RVT tedavisinde uygulanabilmesi için geniş, prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL VE METOD

Retrospektif yapılan bu çalışmada Ocak 2016–Ağustos 2019 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğine retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi (santral maküla kalınlığı 250 mikrondan büyük) ile başvuran, ilk tanısı kliniğimizde konan ve tedavisi sürdürülen, en az 6 aylık düzenli takibi olan, 18 yaşından büyük 100 hastanın 100 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır.

Korneal opasitesi, görme keskinliğinde azalmaya neden olan kataraktı, RVT dışındaki retinal bozuklukları (senil maküla dejenerasyonu, diabetik retinopati, dejeneratif myopi, vaskülitler vb.), ilaç ile kontrolsüz glokomu olan hastalar ile daha önce herhangi bir zamanda vitrektomi cerrahisi yapılan, lens durumu afak olan, gözüne travma alan, daha önce RVT tedavisi almış olan, takip süresi 6 aydan az ve düzensiz takibi olan, dosya bilgileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

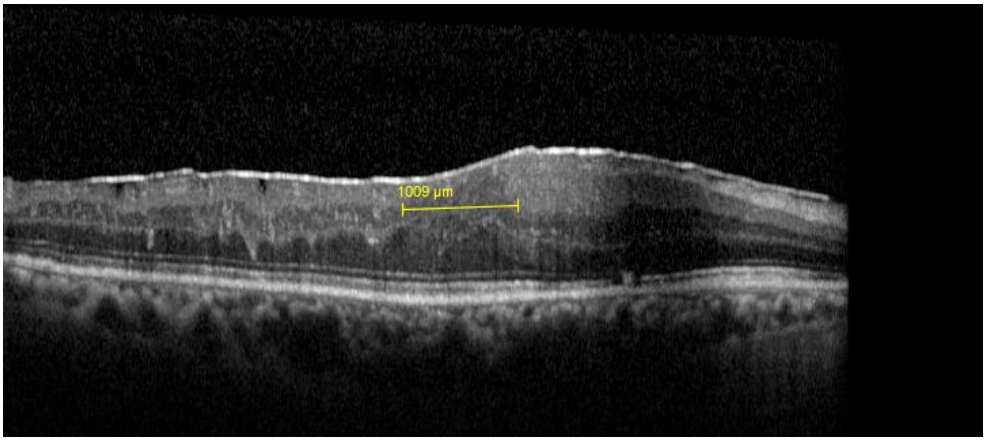
Hastaların yaş, cinsiyet, lateralite, sigara kullanım öyküsü, takip süresi, rölatif afferent pupil defekti varlığı (RAPD), lens durumu (fakik, pseudofakik) varolan sistemik hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, obezite), yapılan intravitreal enjeksiyon sayısı (ranibizumab, aflibercept, deksametazon implant), lazer fotokoagülasyon yapılıp yapılmadığı, neovasküler glokom gelişip gelişmediği, ilk başvuru anındaki (0. ay) ve takip süresine göre sonraki 6., 12., 24. ve 36. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği dosya sistemi üzerinden belirlendi. EİDGK Snellen eşeli ile değerlendirilip, istatistiksel olarak analiz yapılabilmesi için minimum çözünürlük açısının logaritmasına (logMAR) dönüştürüldü. Görme keskinliği 0,1 ve daha az olanlar (≥1 logMAR) kötü seviyede görme keskinliği, 0,1-0,5 arasında olanlar (0,31- 0,9 logMAR) orta seviyede görme keskinliği, ≥0,5 olanlar (≤0,3 logMAR) iyi seviyede görme keskinliği olarak değerlendirildi. Hastalar Dünya Sağlık Örgütünün belirlediği BKİ değerlerine göre zayıf (BKİ < 18,5), normal kilolu (BKİ 18,5-24,9), şişman (BKİ 25-29,9), obez (BKİ≥30) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Tüm hastaların ön segment ve fundus muayeneleri detaylı bir şekilde dosya üzerinden incelendi. Hastaların oftalmolojik muayenesinde, ön segment, slit lamp

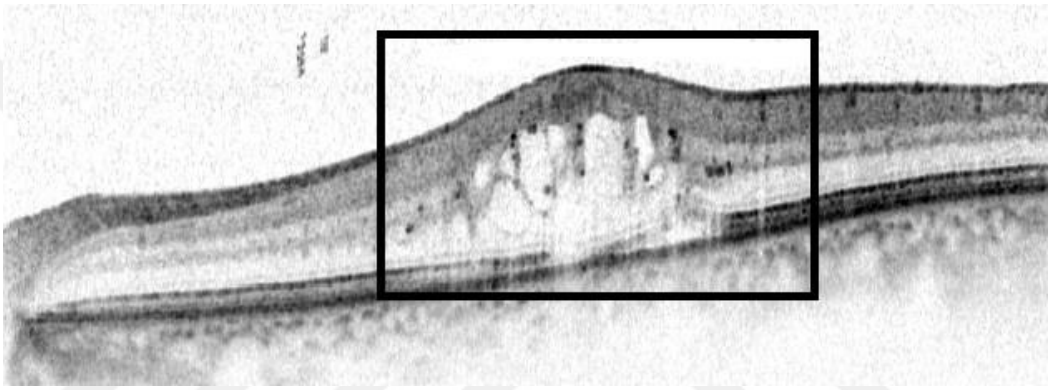
biyomikroskop ile arka segment, 90 D non-kontakt lens kullanılarak muayene edilmişti. Non-kontakt tonometre ile göz içi basınçları ölçülmüştü.

Hastaların FFA ve renkli fundus fotoğrafı çekilmişti. Hastalara 4 ml %10'luk sodyum floresein antekübital venöz yolla uygulanarak FFA yapılmıştı. Fundus muayenesi ve FFA bulgularına göre retinal ven tıkanıklığı; SRVT, ve RVDT olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hemisantral ven tıkanıklığı RVDT grubuna dahil edildi. FFA'da iskemi olup olmadığı ve varsa genişliği, neovaskülarizasyon, maküler ödem varlığı değerlendirildi. SRVT'de 10 disk çapından fazla alanda iskemi olması iskemik tip SRVT, RVDT'de 5 disk çapından fazla alanda iskemi olması iskemik tip RVDT olarak değerlendirildi. Neovaskülarizasyon gelişen iskemik tip SRVT hastalarına panretinal LFK, iskemik tip RVDT hastalarına geniş non perfüze ve neovaskülarizasyon gelişen alanlara dağınık tarzda lazer fotokoagülasyon uygulanmıştı.

Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OCT, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) ile hastaların maküla ödemi ve maküler değişiklikleri tespit edildi. SD-OCT'de 840 nm diod lazer kullanılır. Bu sayede saniyede 40 000 A tarama yapılarak aksiyel çözünürlük 7 mikron, transvers çözünürlük 14 mikron düzeyinde retinal görüntüler elde edilir. SD-OCT'deki otomatik maküler segmentasyon programı ile santral 1 mm çaplı alanda başlangıçta, 6. ayda ve takip süresine göre 12. ayda, 24. ayda, 36. ayda ve son başvurudaki merkezi maküla kalınlığı değerleri ölçüldü. OCT'de başlangıçta ve son başvuruda santral 1,5 mm'lik alanda (fovea merkezi ve fovea merkezinin 3 B scan süperiorundan ve 3 B scan inferiorundan) 7 ayrı B taramada DRIL uzunluğu ayrı ayrı ölçülerek ortalaması alındı (Şekil 8). Santral 1,5 mm'lik alanda yine 7 ayrı B taramada başlangıçta ve son başvuruda iç ve dış retinadaki hiperreflektif noktalar ayrı ayrı manuel olarak sayıldı (Şekil 9). Çalışmamızda HRN sayısına göre hastalar 4 gruba ayrıldı (<2 HRN olanlar grup 1, 2-10 grup 2, 11-20 grup 3, ≥21 grup 4). Başlangıçta ve son başvuruda, kistoid maküla ödeminde en büyük kistin ve varsa eşlik eden subretinal sıvının vertikal ve horizontal çapları ayrı ayrı ölçüldü. OCT ile başlangıçta ve son başvuruda elipsoid zon, eksternal limitan membran, yapısal foveal bombeliğin bütünlüğünün korunup korunmadığı, epiretinal membran gelişip gelişmediği değerlendirildi.



Şekil 8. Bir hastamızdaki DRIL'in OCT görüntüsü



Şekil 9. Bir hastamızdaki hiperreflektif noktaların OCT'deki görünümü

Maküla ödemi olan hastalara intravitreal anti VEGF ve/veya steroid enjeksiyonu uygulanmıştı. İntravitreal enjeksiyon uygulama protokolünde hastaya yapılacak işlem ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verilmiş ve hasta onayı için aydınlatılmış onam formu alınmıştı. Tüm intravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullarda yapılmıştı. %0,5'lik proparakain ile topikal anestezi yapıldı. Daha sonra göz çevresine %10, göz içine ise %5'lik povidon iyot uygulanıp ve asepsi ve antisepsi için en az 3 dakika beklenerek steril gazlı bez ile göz çevresi temizlenmişti. Steril örtü ile örtülerek, göz kapağına steril blefarosta yerleştirilmiş ve dengeli tuz solüsyonu ile göz yüzeyi yıkanmıştı. Fakik hastalarda limbustan 3,5 mm, psödofakik hastalarda ise limbustan 3 mm geriden 30 gauge iğne (deksametazon implant için kendi hazır enjektörü) ile intravitreal enjeksiyon uygulanmıştı. Enjeksiyon sonrası tüm hastalarda ışık hissi olup olmadığı sorgulanmış ve göz içi basıncı parmak ile kontrol edilmişti. Enjeksiyon uygulanan hastalara 1 hafta süre ile günde 5 kez damlatılmak üzere moksifloksasin içeren antibiyotikli damla tedavisi verilmişti. Hastalar olası komplikasyonların kontrolü için 2 gün sonra muayene edilmişti.

Hastalara enjeksiyon sonrası 1. ayda detaylı oftalmolojik muayene yapılarak OCT çekilmişti.

Verilerin istatistiksel analizi, Windows için SPSS sürüm 25 paket yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler için yüzde (%) olarak verildi. İstatistik amaçlı EİDGK, minimum çözünürlük açısının logaritmasına (logMAR) dönüştürüldü. Görme keskinliği, santral maküla kalınlığı, DRIL uzunluuğu, hiperreflektif nokta sayısı Student t-test ile analiz edildi. Bağımsız örneklem t testi ile iki bağımsız grup arasında ortalamalara bakarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı analiz edildi. Normal dağılımlı serimizde üç ve daha fazla bağımsız gruplardaki ortalamalar arasındaki farkın anlamlılığının hesaplanmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Cinsiyet, lateralite, hipertansiyon varlığı, diabet varlığı, koroner arter hastalığı varlığı, hiperlipidemi varlığı, glokom varlığı, sigara içme öyküsü, obezite, lens durumu, RAPD varlığı, iskemi varlığı, retinal ve iris neovaskülarizasyonu varlığı, epiretinal membran varlığı, elipsoid zon bütünlüğü, eksternal limitan membran bütünlüğü, foveal bombeliğin olup olmaması, vitreus hemorajisi varlığı Pearson chi-square test ile analiz edildi. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma parametrik veriler için Paired-Samples t testi, non-parametrik verilerde karşılaştırmalı analiz Wilcoxon signed rank test ile yapıldı. Risk faktörlerini belirlemede multivariate analiz kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında saptandığı veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2016 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde retinal ven tıkanıklığı nedeniyle takip edilen 100 hastanın 100 gözünün değerlendirildiği çalışmada hastaların %51'i erkek, %49'u kadındı. Hastalar 30-88 yaş aralığında olup, 65,37±11,53 yaş ortalamasına sahipti. 62 hasta RVDT, 38 hastada SRVT idi (Tablo 2). Hastaların %56'sında sağ göz tutulumu mevcuttu. Hastaların %56'sı fakik, %44'ü pseudofakikti. 30 hastada iskemik retinal ven tıkanıklığı mevcuttu. 24 hastada neovaskülarizasyon mevcut olup bunların 6'sında neovasküler glokom gelişmişti. Takipler sırasında 44 hastada ERM gelişmişken, 4 hasta geçirilmiş VİH öyküsüne sahipti. Grid, fokal veya panretinal LFK uygulanan hasta sayısı 41 idi. Hastaların demografik ve genel özellikleri tablo 2 ve tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri 1

		Hasta sayısı	Yüzdesi
Cinsiyet	Erkek	51	51,0
	Kadın	49	49,0
RVT tipi	üst RVDT	42	42,0
	alt RVDT	20	20,0
	santral RVT	38	38,0
Lateralite	sağ	56	56,0
	sol	44	44,0
iskemi	yok	70	70,0
	var	30	30,0
lens durumu	fakik	58	58,0
	pseudofakik	42	42,0
NVD, NVE veya NVİ	yok	76	76,0
	var	24	24,0
neovasküler glokom	yok	94	94,0
	var	6	6,0
lazer	yapılmamış	59	59,0
	yapılmış	41	41,0
sigara kullanımı	yok	74	74,0
	var	26	26,0
Epiretinal Membran	yok	56	56,0
	var	44	44,0
Vitreus hemorajisi	yok	96	96,0
	var	4	4,0

Tablo 3. Hastaların genel özellikleri 2

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	65,37	11,53	30	88
BKİ	28,02	4,44	17,19	44,12
takip süresi (ay)	14,50	10,44	6	56
Enjeksiyon sayısı	6,36	4,42	3	26

Çoklu lineer regresyon analizinde iskeminin final EİDGK (logMAR) üzerinde en prediktif faktör olduğu saptandı. Bunu sırasıyla başlangıç EİDGK, EZ bozukluğu, HRN sayısı, subretinal sıvı varlığı, NVG, ERM izlemektedir. Regresyon analizinin son basamağında etkili faktörler tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Adım adım çoklu lineer regresyon analizi sonuçları (son adım)

Bağımsız Değişkenler	B	standart hata	P	R^2
iskemi	0,340	0,073	0,000	0,645
başlangıç EİDGK	0,370	0,050	0,000	0,756
EZ bozukluğu	0,263	0,062	0,000	0,812
hiperreflektif nokta sayısı	0,010	0,002	0,000	0,839
subretinal sıvı durumu	-0,167	0,047	0,001	0,856
NVG	0,222	0,102	0,032	0,865
ERM	0,110	0,054	0,043	0,871

Hastaların ortalama takip süresi 14,5±10,44 ay olup en az 6 ay en çok 56 aydı. Yapılan intravitreal enjeksiyon sayısının ortalaması 6,36±4,42 olup büyük çoğunluğu anti-VEGF'lerden oluşmaktaydı (Tablo 5). Ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı, başlangıç EİDGK grupları ve final EİDGK grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi. Yapılan intravitreal enjeksiyon sayısı ile final görme keskinliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (r=-0,154, p=0,234). Ortalama enjeksiyon sayısının iskemi durumuna göre değişimine baktığımızda; iskemik RVT grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 7,27±4,52, non iskemik RVT grubunda ise 5,97±4,35 olup aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0,181). Ortalama intravitreal enjeksiyon sayısının başlanıç ve final EİDGK grupları arasındaki ilişkisi tablo 6'da özetlenmiştir.

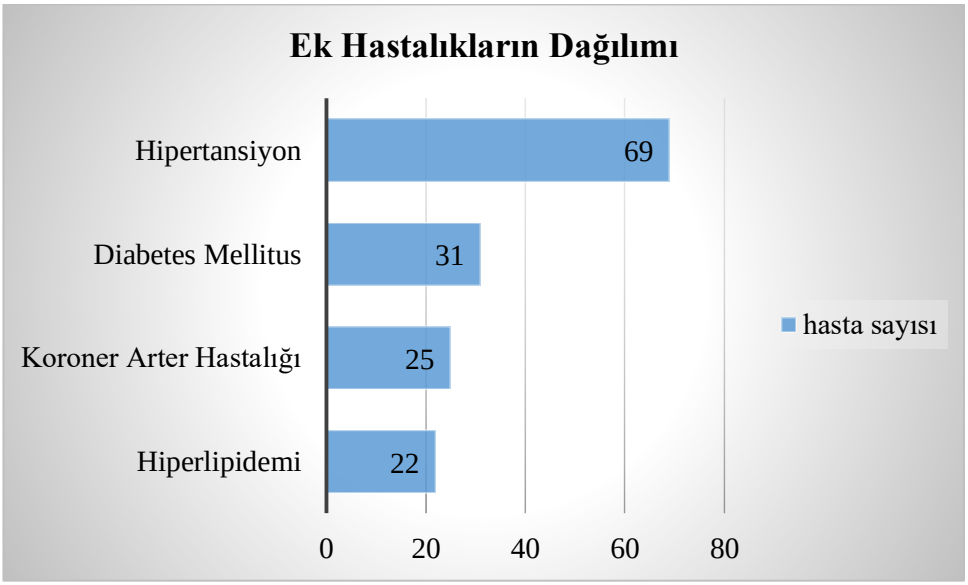
Tablo 5. Hasta başına düşen ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı

	ortalama	ss
bevacizumab	0,85	1,47
ranibizumab	2,98	3,45
aflibercept	2,22	3,27
deksametazon	0,30	0,67
Toplam enjeksiyon sayısı	6,36	4,42

Tablo 6. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) grupları ile enjeksiyon sayısı arasındaki ilişki

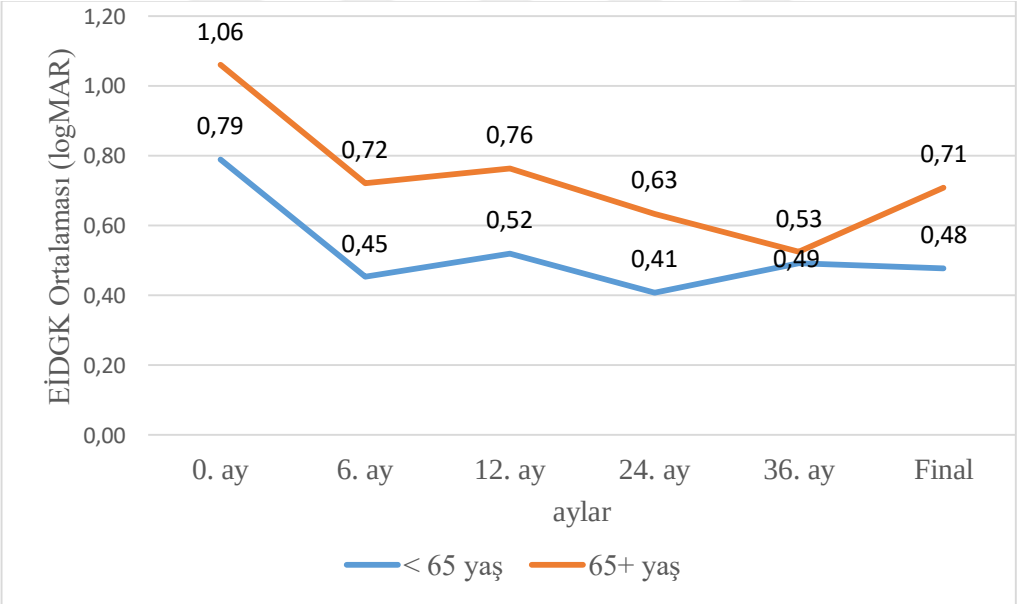
		Enjeksiyon sayısı		
		Ortalaması	SS	p değeri
Başlangıç EİDGK (logMAR) grupları	≤0,3 logMAR	6,9	5,9	0,294
	0,31-0,9 logMAR	7,1	4,9	
	≥1 logMAR	5,7	3,5	
Final EİDGK (logMAR) grupları	≤0,3 logMAR	5,5	4,6	0,190
	0,31-0,9 logMAR	7,0	3,7	
	≥1 logMAR	7,2	4,7	

En sık görülen sistemik ek hastalık HT olup hastaların %69'unda mevcuttu. İkinci en sık görülen sistemik ek hastalık DM olup, bunu hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı(KAH) takip etmekteydi (Şekil 10). Sigara kullanımı 26 hastada olup, bunun %88,5'i erkeklerden oluşmaktaydı. Hastaların BKİ ortalaması 28,02±4,44 olup büyük çoğunluğu 25-29,99 aralığındaydı.



Şekil 10. Ek hastalıkların dağılımı

Hastaların yaşı ile başlangıç ve final EİDGK (logMAR) arasında anlamlı ilişki olup yaş arttıkça görme keskinliğinin azaldığı görüldü (Yaş ile final görme keskinliği arasındaki ilişkide r=0,222, p=0,000). 65 yaşından küçük hastaların başlangıç EİDGK ortalaması 0,79±0,55 logMAR iken, 65 yaş ve üzeri hastaların başlangıç EİDGK ortalaması 1,06±0,61 olarak bulundu (p=0,024). Yaş gruplarının aylara göre başlangıç ve final EİDGK'leri şekil 11'de ve tablo 7'de gösterilmiştir. Son vizitteki EİDGK ortalaması <65 yaş grubunda 0,48±0,53 logMAR iken, ≥65 yaş grubunda 0,71±0,62 logMAR olup anlamlılık sınırına yakın farklılık saptandı (p=0,052). Başlangıç EİDGK ≤0,3 logMAR olan grubun yaş ortalaması 57 iken başlangıç EİDGK ≥1 logMAR olan grubun yaş ortalaması 67,9 idi. Final EİDGK≤ 0,3 logMAR olan grubun yaş ortalaması 61,6 iken final EİDGK≥1 logMAR olan grubun yaş ortalaması 69,4 idi. Her iki durumda da anlamlı olarak farklılık mevcuttu (Tablo 8).



Şekil 11. Yaşa göre EİDGK ortalaması (logMAR) değişimi

Tablo 7. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) ortalamalarının yaş grupları ile ilişkisi

	Başlangıç			Final		
Yaş grupları	EİDGK Ort.	SS	p değeri	EİDGK Ort.	SS	p değeri
<65	0,79	0,55	0,024	0,48	0,53	0,052
65+	1,06	0,61		0,71	0,62	
Toplam	0,95	0,59		0,61	0,59	

Tablo 8. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) gruplarının yaş ortalamaları

		Yaş ortalaması	SS	p değeri
Başlangıç EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	57,0[a]	12,3	0,011
	0,31-0,9 logMAR	64,8[b]	11,1	
	≥1 logMAR	67,9[b]	10,8	
Final EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	61,6[a]	11,6	0,01
	0,31-0,9 logMAR	67,3[b]	8,1	
	≥1 logMAR	69,4[b]	12,8	

®*Aynı harfi taşıyan gruplar arasında anlamlı fark yoktur.*

OCT'de başlangıçta EZ, ELM bozukluğu olan hasta sayısı sırasıyla 81, 80 iken son vizitte bu sayı sırasıyla 48 ve 40'a düştü. Başlangıçta foveal EZ bombeliği olan hasta sayısı 9 iken son vizitte 25'e yükseldi.

Başlangıçta OCT'de ölçülen DRIL genişliği 1113,19±436,96 µm iken son vizitte bu değer 563,78±520,83 µm olarak ölçüldü (Tablo 9). Aradaki azalma paired sample T-test ile istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000).

Tablo 9. Başlangıç ve son vizitteki DRIL genişliği

	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
Başlangıç DRIL Genişliği	1113,19	436,96	65	1500
Son DRIL Genişliği	563,78	520,83	0	1500

Santral 1,5 mm'lik foveal alandaki hiperreflektif nokta sayısının ortalaması başlangıçta 16,16±16,51 iken son vizitte 9,32±11,39 olarak tespit edildi (Tablo 10). Bu iki değer arasındaki fark anlamlı olup p=0,000 olarak bulundu.

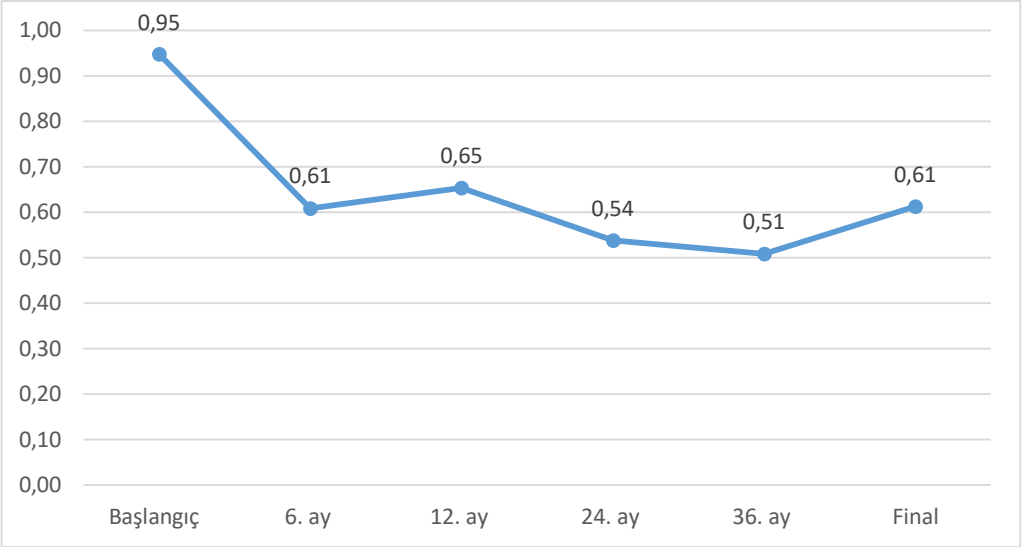
Tablo 10. Başlangıç ve son vizitteki hiperreflektif nokta sayısı

	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
Başlangıç HRN sayısı	16,16	16,514	0	115
Son vizitteki HRN sayısı	9,32	11,388	0	75

Hastaların başlangıçta EİDGK ortalaması 0,95±0,59 logMAR olup 6.ay, 12.ay, 24.ay, 36. ay ve son vizitteki EİDGK ortalamaları tablo 11 ve şekil 12 üzerinde belirtilmiştir. Başlangıç ve son vizitteki EİDGK değişimi istatiksel olarak anlamlı bulundu(p=0,000)(Tablo 12).

Tablo 11. Aylara göre EİDGK (logMAR) ortalaması

	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
Başlangıç	0,95	0,59	0,10	3,00
6. ay	0,61	0,54	0,00	3,00
12. ay	0,65	0,61	0,00	3,00
24. ay	0,54	0,42	0,00	1,51
36. ay	0,51	0,40	0,05	1,30
Final	0,61	0,59	0,00	3,00



Şekil 12. Aylara göre ortalama EİDGK (logMAR)

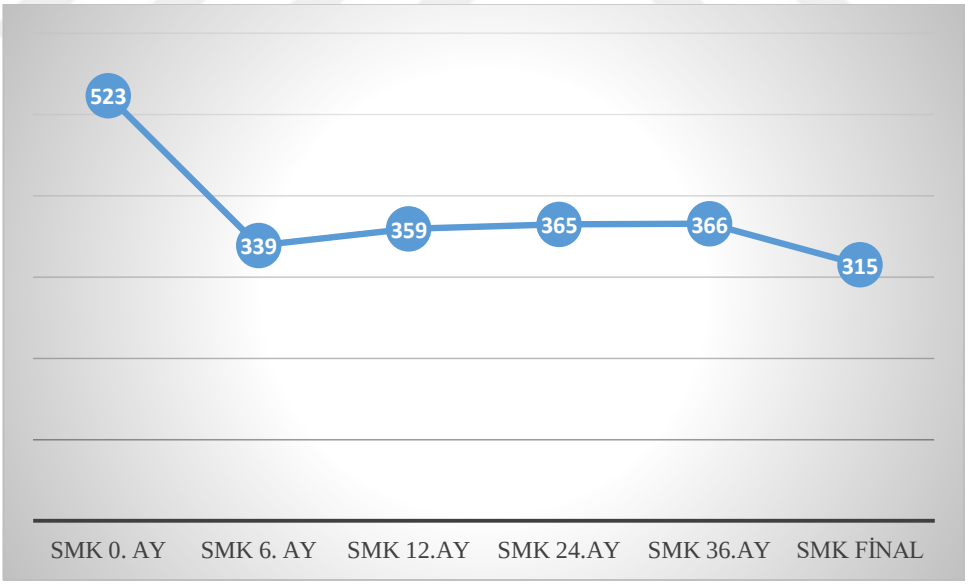
Tablo 12. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) değişimi

	Ortalama	SS	P Değeri
Final EİDGK(logMAR) - Başlangıç EİDGK (logMAR)	-0,33	0,41	0,000

Hastaların başlangıç santral maküla kalınlığı (SMK) ortalaması 523,11±164,945 µm, son vizitteki SMK ortalaması 315,04±119,687 µm idi (Tablo 13, şekil 13). Maküla kalınlığında anlamlı olarak azalma mevcuttu ($p<0,05$).

Tablo 13. Aylara göre santral maküla kalınlığı

	Ortalama SMK	SS	Minimum	Maksimum
0. ay	523,11	164,945	254	1117
6. ay	339,06	142,722	165	1003
12.ay	359,24	147,720	196	840
24.ay	365,14	147,007	236	748
36.ay	365,50	187,078	210	767
Final	315,04	119,687	165	772



Şekil 13. Aylara göre ortalama SMK

BKİ ile başlangıç EİDGK (logMAR) arasında anlamlı ilişki yokken final görme keskinliği ile sınırda anlamlılık mevcuttu (r=-0,138, p=0,049). Hastaların BKİ ortalaması 28,02±4,44 idi. ANOVA testi ile yapılan değerlendirmede en çok hasta şişman (BKİ: 25-29,9) kategorisinde olup başlangıç EİDGK ortalaması 0,91±0,57

logMAR olarak bulundu (Tablo 14). BKİ gruplarının başlangıç ve final EİDGK (logMAR) ortalaması kendi arasında benzer olup anlamlı fark saptanmazken p değeri sırasıyla 0,470 ve 0,252 idi(Tablo 14).

Tablo 14. Başlangıç ve Final EİDGK (logMAR) ortalamalarının BKİ ile ilişkisi

BKİ	Hasta Sayısı	Başlangıç EİDGK Ortalaması (logMAR)	P Değeri	Final EİDGK ortalaması (logMAR)	P Değeri
<18,5	1	1,51	0,47	1	0,252
18,5-24,99	25	1,07±0,76		0,79±0,69	
25-29,99	43	0,91±0,57		0,58±0,58	
>=30	31	0,88±0,47		0,5±0,51	
Total	100	0,95±0,59		0,61±0,59	

Başlangıç ve Final EİDGK (logMAR) ile cinsiyet arasındaki ilişki independent T-test ile analiz edildi ve aralarında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) ortalamalarının cinsiyet ile ilişkisi

Cinsiyet	Başlangıç			Final		
	EİDGK Ort.	SS	p değeri	EİDGK Ort.	SS	p değeri
Erkek	1,01	1,01	0,299	0,69	0,61	0,189
Kadın	0,88	0,88		0,53	0,56	

Sigara kullanımının başlangıç ve final EİDGK üzerindeki etkisi incelendiğinde, sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında EİDGK açısından anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının sigara kullanımı ile ilişkisi

Sigara kullanımı	Başlangıç			Final		
	EİDGK Ort.	SS	p değeri	EİDGK Ort.	SS	p değeri
yok	0,90	0,61	0,187	0,55	0,57	0,99
var	1,08	0,54		0,78	0,63	

RVT tipi ile başlangıç ve final EİDGK (logMAR) arasında anlamlı ilişki mevcuttu. SRVT grubunda başlangıç EİDGK 1,23±0,71 logMAR, final EİDGK 0,89±0,70 logMAR iken RVDT grubunda başlangıç EİDGK 0,78±0,43 logMAR, final EİDGK 0,44±0,44 logMARdı. Bu iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı olup p=0,000 olarak bulundu (Tablo 17). Hem SRVT hem RVDT'de başlangıç ve final EİDGK arasındaki değişim istatiksel olarak anlamlıydı (Tablo 18).

Tablo 17. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) ortalamalarının RVT ile ilişkisi

RVT Tipi	Başlangıç			Final		
	EİDGK Ort.	SS	p değeri	EİDGK Ort.	SS	p değeri
RVDT	0,78	0,43	0,000	0,44	0,44	0,000
SRVT	1,23	0,71		0,89	0,70	

Tablo 18. Başlangıç ve final EİDGK farkının RVT tipine göre değişimi

RVT Tipi	Başlangıç-final EİDGK		
	Ortalama	SS	P değeri
RVDT	-0,50	0,62	0,000
SRVT	-0,32	0,53	0,001

İskeminin olup olmamasının RVT'de başlangıç ve final EİDGK'de anlamlı bir farklılık oluşturduğu saptandı. Non- iskemik grupta başlangıç EİDGK ortalaması 0,70±0,37 logMAR, final EİDGK ortalaması 0,30±0,24 logMAR iken, iskemi olan grupta başlangıç EİDGK ortalaması 1,51±0,63 logMAR, final EİDGK ortalaması 1,33±0,53 logMAR bulundu. Her iki grup arasında hem başlangıç hem son EİDGK ortalaması anlamlı olarak farklıydı (p=0,000)(Tabloxx).

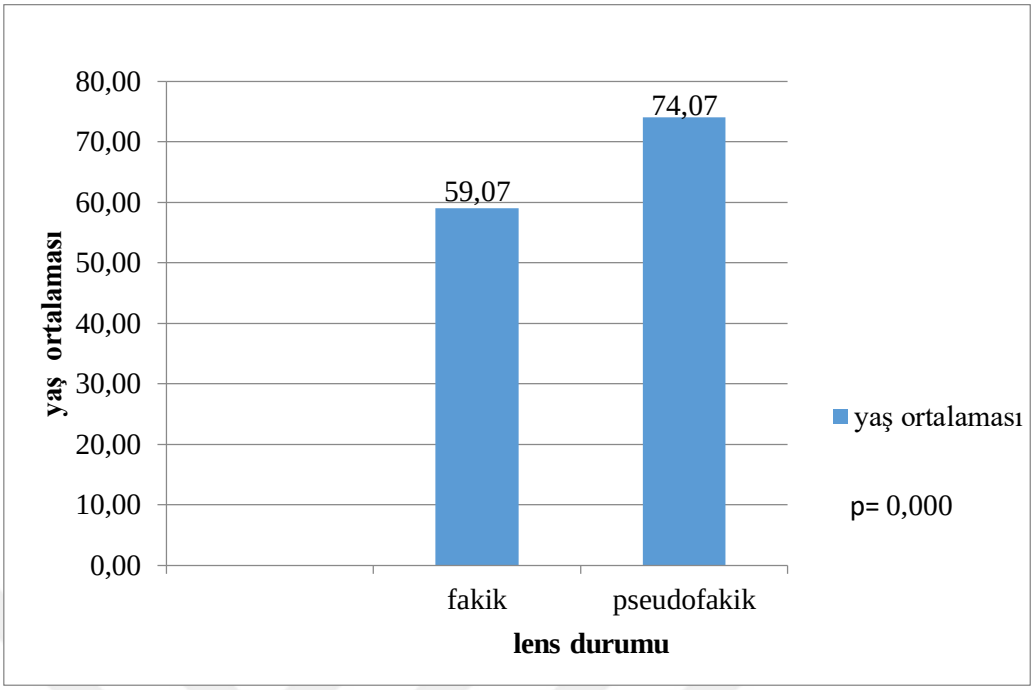
Tablo 19. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının iskemi durumu ile ilişkisi

İskemi durumu	Başlangıç			Final		
	EİDGK Ort.	SS	p değeri	EİDGK Ort.	SS	p değeri
Non iskemik	0,70	0,37	0,000	0,30	0,24	0,000
İskemik	1,51	0,63		1,33	0,53	

Lens durumuna göre görme keskinliği değerlendirildiğinde fakik grupta pseudofakik gruba göre hem başlangıç hem final EİDGK anlamlı olarak daha iyi görünüyordu. Fakat bu durum fakik gruptaki hastaların yaş ortalamasının daha düşük olması ve daha düşük yaş ortalaması olan grubun daha iyi görme keskinliğine sahip olması ile ilişkilendirildi (Tablo 20)(Şekil 14). Fakik lens grubunda başlangıç EİDGK ortalaması 0,83±0,53 logMAR, final EİDGK ortalaması 0,42±0,42 logMAR iken pseudofakik grupta başlangıç EİDGK ortalaması 1,10±0,65 logMAR, final EİDGK ortalaması 0,88±0,68 logMAR'dı(Tablo 20).

Tablo 20. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının lens durumu ile ilişkisi

Lens durumu	Başlangıç			Final		
	EİDGK Ort.	SS	p değeri	EİDGK Ort.	SS	p değeri
Fakik	0,83	0,53	0,024	0,42	0,42	0,000
Pseudofakik	1,10	0,65		0,88	0,68	



Şekil 14. Lens durumuna göre yaş ortalaması

Eşlik eden sistemik ek hastalıkların olup olmamasının başlangıç ve final EİDGK ortalamasına etkisine bakılan bu çalışmada HT, DM, HL, KAH varlığının EİDGK ortalamasında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı saptandı. Bu hastalıkların eşlik edip etmeme durumuna göre başlangıç ve final EİDGK ortalaması tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının ek hastalıklar ile ilişkisi

Ek hastalık		Başlangıç			Final		
		EİDGK Ort.	SS	p değeri	EİDGK Ort.	SS	p değeri
HT	yok	0,97	0,71	0,838	0,63	0,56	0,876
	var	0,94	0,54		0,61	0,61	
DM	yok	0,95	0,63	0,844	0,60	0,63	0,828
	var	0,93	0,52		0,63	0,51	
HL	yok	0,93	0,64	0,511	0,62	0,62	0,909
	var	1,02	0,38		0,60	0,48	
KAH	yok	0,91	0,62	0,344	0,58	0,58	0,323
	var	1,04	0,51		0,71	0,61	

RVT sürecinde gelişen komplikasyonlardan neovaskülarizasyon, NVG ve ERM'nin başlangıç ve final EİDGK ortalamasında anlamlı bir farklılığa neden olarak görme keskinliğini azalttığı saptandı. Bu tür komplikasyonların gelişen ve gelişmeyen gruplardaki başlangıç ve final EİDGK ortalaması tablo 22'de belirtilmiştir.

Tablo 22. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının komplikasyonlar ile ilişkisi

Komplikasyonlar		Başlangıç		Final	
		EİDGK Ort.	p değeri	EİDGK Ort.	p değeri
Neovaskülarizasyon	yok	0,77±0,48	0,000	0,38±0,39	0,000
	var	1,50±0,58		1,35±0,52	
NVG	yok	0,89±0,55	0,000	0,55±0,53	0,000
	var	1,80±0,71		1,55±0,77	
VİH	yok	0,93±0,59	0,224	0,60±0,59	0,209
	var	1,30±0,57		0,98±0,62	
ERM	yok	0,77±0,51	0,000	0,33±0,33	0,000
	var	1,18±0,62		0,97±0,66	

Başlangıçta EZ bozukluğu olan grupta başlangıç EİDGK ortalaması 1,09±0,56 logMAR ve final EİDGK ortalaması 0,73±0,59 logMAR, EZ intakt olan grupta ise sırasıyla 0.32±0.12 logMAR, 0.10±0.12 logMAR olarak bulundu ve hem başlangıç hem final EİDGK bu iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı (p=0,000). Aynı şekilde OCT bulgularından başlangıç ve son vizitteki ELM bozukluğunun, foveal EZ bombeliğinin olup olmamasının başlangıç ve final EİDGK ortalamasında anlamlı değişikliğe neden olduğu tablo 23 üzerinde görülmektedir.

Tablo 23. Başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının OCT değişiklikleri ile ilişkisi

OCT Değişiklikleri		Başlangıç		Final	
		EİDGK Ort.	p değeri	EİDGK Ort.	p değeri
Başlangıç EZ Bozukluğu	yok	0,32±0,12	0,000	0,10±0,12	0,000
	var	1,09±0,56		0,73±0,59	
Son vizitte EZ Bozukluğu	yok	0,69±0,50	0,000	0,22±0,21	0,000
	var	1,23±0,57		1,04±0,57	
Başlangıç ELM Bozukluğu	yok	0,33±0,13	0,000	0,11±0,14	0,000
	var	1,10±0,56		0,74±0,59	
Son vizitte ELM Bozukluğu	yok	0,72±0,50	0,000	0,24±0,23	0,000
	var	1,22±0,59		1,07±0,58	
Başlangıç Foveal EZ Bombeliği	yok	1,01±0,58	0,000	0,66±0,60	0,010
	var	0,28±0,10		0,13±0,17	
Son vizitte Foveal EZ Bombeliği	yok	1,10±0,59	0,000	0,78±0,59	0,000
	var	0,50±0,32		0,10±0,09	

Hiperreflektif nokta sayısına (HRN) göre yapılan gruplamada HRN sayısı < 2 olan grupta başlangıç EİDGK ortalaması 0,33±0,09 logMAR, HRN sayısı 2-10 olan grupta 0,77±0,54 logMAR, HRN sayısı 11-20 olan grupta 0,98±0,48 logMAR, HRN sayısı≥21 olan grupta ise 1,31±0,63 logMAR olduğu saptandı (Tablo 24). Birinci Grup ile 3 ve 4. grubun , 2. grup ile 4. grubun , 3. grup ile 4. grubun EİDGK ortalamasının anlamlı olarak farklılık gösterdiği izlendi. Aynı şekilde son vizitte saptanan HRN sayısının başlangıç ve final EİDGK ortalamasına etkileri ve gruplar arasındaki anlamlı farklılık tablo 24'te özetlenmiştir.

Tablo 24. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) ortalamalarının HRN sayısı ile ilişkisi

HRN sayısı		Başlangıç		Final	
		EİDGK Ort.	p değeri	EİDGK Ort.	p değeri
Başlangıç HRN sayısı	<2	0,33±0,09[a]	0,000	0,05±0,07[a]	0,000
	2-10	0,77±0,54[ab]		0,37±0,38[ab]	
	11-20	0,98±0,48[b]		0,67±0,48[b]	
	>=21	1,31±0,63[c]		1,02±0,73[c]	
Son vizitteki HRN sayısı	<2	0,50±0,30[a]	0,000	0,13±0,14[a]	0,000
	2-10	1,01±0,55[ab]		0,55±0,45[ab]	
	11-20	0,95±0,47[b]		0,69±0,44[b]	
	>=21	1,37±0,74[c]		1,39±0,70[c]	

Aynı harfleri taşıyan gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.

Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç ve son vizitteki HRN sayısı ile ilişkisine bakıldığında başlangıç EİDGK ≤0,3 logMAR olan grubun (1.grup) başlangıç HRN sayısı ortalaması 8,8±16,1, son vizitteki HRN sayısı ortalaması 5,3±7,5, başlangıç EİDGK 0,31-0,9 logMAR (2.grup) arasında olanların başlangıç HRN sayısı ortalaması 9,7±7,8, son HRN sayısı ortalaması 5,4±7,1, başlangıç EİDGK ≥1 logMAR (3.grup) olan grubun başlangıç HRN sayısı ortalaması 23,1±18,9 son HRN sayısı ortalaması 13,4±13,5 olarak bulundu (tablo 25). 1. ve 2. grup arasında anlamlı farklılık yok iken bu iki grup 3. gruptan anlamlı olarak farklıydı. Korelasyon analizinde başlangıç HRN sayısı ile hem başlangıç hem final EİDGK arasında anlamlı ilişki mevcuttu (Tablo 26).

Tablo 25. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç ve son vizitteki HRN sayısı ortalaması

EİDGK Grupları (logMAR)		Başlangıç HRN sayısı			Final HRN sayısı		
		Ortalama	SS	p	Ortalama	SS	p
Başlangıç EİDGK Grupları	<=0,3	8,8[a]	16,1	0,000	5,3[a]	7,5	0,002
	0,31-0,9	9,7[a]	7,8		5,4[a]	7,1	
	>=1	23,1[b]	18,9		13,4[b]	13,5	
	Toplam	16,2	16,5		9,3	11,4	
Final EİDGK Grupları	<=0,3	9,6[a]	10,7	0,000	3,9[a]	5,1	0,000
	0,31-0,9	15,8[a]	11,7		8,3[a]	6,4	
	>=1	26,9[b]	22,1		18,9[b]	15,7	
	Toplam	16,2	16,5		9,3	11,4	

Aynı harfi taşıyan gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 26. Başlangıç HRN sayısı ile başlangıç ve final EİDGK arasındaki korelasyon

		Pearson korelasyon katsayısı	P değeri
Başlangıç HRN Sayısı	Başlangıç EİDGK	0,383	0,000
	Final EİDGK	0,519	0,000

Başlangıçta subfoveal sıvının olup olmamasının başlangıç ve final EİDGK ortalamasına etkisine bakıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü. Başlangıçta subfoveal sıvı olmayan grupta başlangıç EİDGK ortalaması 0,91±0,75 logMAR, final EİDGK ortalaması 0,68±0,74 logMAR iken, subfoveal sıvı olan grupta bu

değerler sırasıyla 0,98±0,44 logMAR ve 0,56±0,43 logMAR olarak bulundu (Tablo 27). Fakat subfoveal sıvının hem horizontal hem vertikal uzunluğunun ortalaması, EİDGK grupları arasında anlamlı olarak farklılık göstermekteydi (Tablo 28, tablo 29).

Tablo 27. Başlangıçta subfoveal sıvının olup olmamasının başlangıç ve final EİDGK ortalamasına etkisi

		Hasta sayısı	Başlangıç EİDGK ortalaması	SS	p değeri	Final EİDGK ortalaması	SS	p değeri
Başlangıç subfoveal sıvı	Yok	44	0,91	0,75	0,578	0,68	0,74	0,294
	Var	56	0,98	0,44		0,56	0,43	

Tablo 28. Başlangıç ve final EİDGK (logMAR) gruplarının, başlangıç subfoveal sıvının horizontal uzunluğu ile ilişkisi

		Başlangıç foveal subretinal sıvı horizontal uzunluk		
		Ortalaması	SS	p değeri
Başlangıç EİDGK Grupları	≤0,3 logMAR	175	313	0,030
	0,31-0,9 logMAR	377	509	
	≥1 logMAR	689	598	
Final EİDGK Grupları	≤0,3 logMAR	314	419	0,020
	0,31-0,9 logMAR	795	572	
	≥1 logMAR	519	648	

Tablo 29. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç subfoveal sıvının vertikal uzunluğu ile ilişkisi

		başlangıç foveal subretinal sıvı vertikal uzunluk		
		Ortalaması	SS	p değeri
Başlangıç EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	21	38	0,011
	0,31-0,9 logMAR	72	111	
	≥1 logMAR	121	122	
Final EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	60	95	0,022
	0,31-0,9 logMAR	136	115	
	≥1 logMAR	92	133	

Başlangıç EİDGK ≤0,3 logMAR olan grubun (1.grup) final EİDGK ortalaması 0,12±0,16 logMAR, başlangıç EİDGK 0,31-0,9 logMAR (2.grup) arasında olanların final EİDGK ortalaması 0,30±0,24 logMAR, başlangıç EİDGK ≥1 logMAR (3.grup) olan grubun final EİDGK ortalaması 0,98±0,63 logMAR olarak bulundu (Tablo 30). Birinci ve 2. grup arasında anlamlı farklılık yokken bu iki grup 3. gruptan anlamlı olarak farklıydı ($p<0,05$).

Tablo 30. Başlangıç EİDGK grupları ile final EİDGK arasındaki ilişki

Başlangıç EİDGK grupları	Final EİDGK			
	Hasta sayısı	Ortalaması	SS	P değeri
≤0,3 logMAR	12	0,12[a]	0,16	0,000
0,31-0,9 logMAR	39	0,30[a]	0,24	
≥1 logMAR	49	0,98[b]	0,63	

Aynı harfi taşıyan gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Başlangıç EİDGK ≤0,3 logMAR olan grubun başlangıç intraretinal en büyük kistin vertikal çapı ortalaması 198±93 µm, horizontal çapı ortalaması 417±186 µm olup başlangıç EİDGK ≥1 logMAR olan grubun ise sırasıyla 362±148 µm ve 552±231 µm olup aralarında anlamlı farklılık mevcuttu. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç intaretinal en büyük kistin horizontal ve vertikal çapı ile ilişkisi tablo 31 ve tablo 32'de belirtilmiştir.

Tablo 31. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç intraretinal en büyük kistin vertikal uzunluğu ile ilişkisi

		başlangıç intraretinal en büyük kistin vertikal çapı (µm)		
		Ortalaması	SS	p değeri
Başlangıç EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	198	93	0,001
	0,31-0,9 logMAR	315	104	
	≥1 logMAR	362	148	
Final EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	261	109	0,000
	0,31-0,9 logMAR	343	109	
	≥1 logMAR	403	154	

Tablo 32. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç intraretinal en büyük kistin horizontal uzunluğu ile ilişkisi

		Başlangıç intraretinal en büyük kistin horizontal çapı (µm)		
		Ortalaması	SS	p değeri
Başlangıç EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	417	186	0,045
	0,31-0,9 logMAR	470	149	
	≥1 logMAR	552	231	
Final EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	433	161	0,001
	0,31-0,9 logMAR	508	173	
	≥1 logMAR	611	241	

Hem başlangıç hem son vizitteki DRIL genşliği ile hem başlangıç hem final EİDGK arasında anlamlı ilişki mevcuttu (Tablo 33). Hastaları son vizitte DRIL olan (85 hasta) ve olmayanlar (15 hasta) olarak iki gruba ayırdığımızda DRIL olanların final görme keskinliği ortalaması 0,70±0,59 logMAR iken, DRIL olmayanlarda bu değer 0,09±0,12 logMAR olarak bulundu($p<0,05$). DRIL olmayanların final görme keskinliği anlamlı olarak daha iyi seviyedeydi. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının başlangıç DRIL genişliği ile ilişkisi tablo 34'te gösterilmiş olup başlangıç EİDGK ≤0,3 logMAR olan grubun DRIL genişliği ortalaması 610±377 µm, başlangıç EİDGK 0,31-0,9 logMAR arasında olan grubun 983±424 µm, başlangıç EİDGK ≥1 logMAR olan grubun ise1340±299 µm olarak bulundu. Bu ortalamalar grublar arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Final EİDGK grupları ile son vizitteki DRIL genişliği arasındaki ilişki tablo 35'te belirtilmiştir.

Tablo 33. Başlangıç ve final EİDGK İle başlangıç ve son vizitteki DRIL genişliği ilişkisi

		Pearson korelasyon katsayısı (r)	P değeri
Başlangıç DRIL genişliği	Başlangıç EİDGK	0,550	0,000
	Final EİDGK	0,553	0,000
Son vizitteki DRIL genişliği	Başlangıç EİDGK	0,533	0,000
	Final EİDGK	0,742	0,000

Tablo 34. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç DRIL genişliği ile ilişkisi

		Başlangıç DRIL genişliği (µm)		
		Ortalaması	SS	p değeri
Başlangıç EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	610	377	0,000
	0,31-0,9 logMAR	983	424	
	≥1 logMAR	1340	299	
Final EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	799	434	0,000
	0,31-0,9 logMAR	1258	287	
	≥1 logMAR	1462	94	

Tablo 35. Final EİDGK gruplarının, son vizitteki DRIL genişliği ile ilişkisi

		Son vizitteki DRIL genişliği (µm)		
		Ortalaması	SS	p değeri
Final EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	190	184	0,000
	0,31-0,9 logMAR	602	410	
	≥1 logMAR	1113	481	

Başlangıç EİDGK ≤0,3 logMAR olan grubun başlangıç ortalama SMK'si 385±112 µm, başlangıç EİDGK 0,31-0,9 logMAR arasında olan grubun 483±137 µm, başlangıç EİDGK ≤0,3 logMAR olan grubun ise 588±167 µm olarak bulundu (Tablo 36). Gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Final EİDGK gruplarının son vizitteki SMK ile ilişkisine bakıldığında yine aralarında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı (Tablo 37).

Tablo 36. Başlangıç ve final EİDGK gruplarının, başlangıç SMK ile ilişkisi

		Başlangıç SMK (µm)		
		Ortalaması	SS	p değeri
Başlangıç EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	385	112	0,000
	0,31-0,9 logMAR	483	137	
	≥1 logMAR	588	167	
Final EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	441	132	0,000
	0,31-0,9 logMAR	561	135	
	≥1 logMAR	615	181	

Tablo 37. Final EİDGK gruplarının, son vizitteki SMK ile ilişkisi

		Son vizitteki SMK (µm)		
		Ortalaması	SS	p değeri
Final EİDGK grupları	≤0,3 logMAR	275	34	0,001
	0,31-0,9 logMAR	315	100	
	≥1 logMAR	379	184	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalık, retinal ven tıkanıklığı (RVT)'dır (27). Toplumda %1 ile %1,5 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. Oküler ve sistemik olmak üzere birçok risk faktörüne sahip olan RVT'nin en önemli risk faktörleri ise ileri yaş ve sistemik hipertansiyondur (139). Bunlar dışında diabetes mellitus, hiperlipidemi ,trombofilik gen mutasyonları, vaskülitler, otoimmun hastalıklar da risk faktörü olarak tanımlanmıştır (139,140). Glokom, oküler hipertansiyon, travma, optik disk druzeni gibi patolojiler oküler risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır. RVT'de çoğu olguda gelişen maküla ödemi önemli bir görme kaybı nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok kaynakta RVT, SRVT ve RVDT olmak üzere iki başlık altında değerlendirilir. Klinik görünümleri, patogenezi ve en önemlisi de retinada neden oldukları değişikliklerin benzer olmasından dolayı biz bu iki başlığı RVT başlığı altında inceledik (141).

Retina ven dal tıkanıklığı olgularının bir kısmında maküla ödeminde kendiliğinden gerileme izlenirken, bazı olgularda maküla ödemine bağlı görme kaybı hala ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (142). Günümüzde tedavide giderek artan miktarlarda intravitreal enjeksiyon ihtiyacı olmaktadır. Bu nedenle görsel prognoza etkili faktörlerin bilinmesi büyük önem arz etmektedir. RVT'de birçok araştırmada prognoza etki eden faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Genç yaş, non iskemik tip, başvuru anında görme keskinliğinin iyi olması, santral makula kalınlığının az olması, elipsoid zon (EZ), eksternal limitan membran (ELM) ve retina pigment epitel (RPE) bütünlüğünün korunması gibi durumlarda prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır (10). Biz bu çalışmada daha geniş çaplı olarak birçok faktörün RVT'de görme keskinliği üzerine etkisini inceledik.

Yaş ile RVT arasında ters ilişki mevcuttur. Hasta yaşının artması ile RVT riski artmakta ve genellikle prognoz daha kötü olmaktadır. SCORE2 Çalışma Raporu 4'te bevacizumab veya aflibercept ile tedavi edilen RVT hastalarından genç yaştakilerin 6. aydaki görme keskinliğinin ileri yaştakilere göre anlamlı olarak daha iyi olduğu bildirilmiştir (143). Jaissle ve ark.'larının 38 ile 87 yaş aralığında, medyan yaşın 69 olduğu RVDT hastalarını değerlendirdikleri bir çalışmada, 60 yaş altındaki

hastaların medyan başlangıç EİDGK 0.6 logMAR'dan 0.3 logMAR'a ulaşırken, 60 yaş üstünde 0.6 logMAR'dan 0.5 logMAR'a ulaşabildiğini bildirmişlerdir (144). Yine genç hastalarda tedavi süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğunu gözlemişlerdir. SMK değişikliği açısından yaş grupları arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen bu şekilde EİDGK'nin genç grupta daha iyi seviyeye gelmesi yaşın RVDT için prognostik önemi olduğunu düşündürmüştür (144). Kongo ve ark., RVDT nedeniyle maküla ödemi olan 50 hastayı intravitreal bevacizumab ile tedavi etmiş ve 12. ayın sonundaki görsel sonuçların genç yaş grubunda daha iyi seviyede olduğunu saptamıştır (145). Bizim yaptığımız çalışmada hastaların yaş ortalaması 65,37±11,53 olarak bulundu. Altmış beş yaşından küçük hastaların başlangıç ve final görme keskinliği, 65 yaş ve üzeri hastalara göre daha iyi seviyedeydi. Başlangıç ve final görme keskinliği ≤ 0,3 logMAR olan grubun yaş ortalaması, başlangıç ve final görme keskinliği ≥1 logMAR olan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Her iki analizde de ileri yaş başlangıç ve final görme keskinliği için kötü prognostik faktör olarak bulundu.

RVT'ye 50 yaşın üzerinde erkek ve kadınlarda eşit oranda rastlandığı bildirilmiştir (146). Başka bir çalışmada ise erkeklerin oranı %60, kadınların oranı %40 olarak tespit edilmiştir (147). Bizim çalışmamızda hastaların %51'i erkek, %49'u kadındı. Jaissle ve ark. yaptığı çalışmada RVDT hastalarında kadınların ve erkeklerin medyan final EİDGK'nın aynı olduğunu, aralarında anlamlı fark olmadığını bildirmiştir (p=0,86) (144). Bizim çalışmamızda da başlangıç ve final görme keskinliği açısından cinsiyetler arasında fark olmadığı saptandı.

Çalışmamızda lens durumuna göre (fakik, pseudofakik) başlangıç ve final EİDGK ortalamalarının fakik grupta daha iyi olduğu saptandı. Fakat bu durum fakik gruptaki hastaların daha genç olmasına (fakik grupta yaş ortalaması 59, pseudofakik hastaların yaş ortalaması 74) ve genç grupta görsel prognozun daha iyi seyretmesine bağlandı.

Appiah ve ark., yaptığı çalışmada hastaların %58,4'nde HT, %12,6'sında DM, %23,4'sında hiperlipidemi (HL), %23,4'sında koroner arter hastalığı (KAH) olduğunu bildirmişlerdir (139). O'Mahoney ve ark.'nın meta-analiz çalışmasında, RVT için ateroskleroz risk faktörlerinin yüzde olarak oranlarını, HT için %47,9, DM

için %4,9, hiperlipidemi için ise %20,1 olarak bildirmişlerdir (31). Bir başka çalışmada ise Çıtırık ve ark., RVDT gelişen olgularda sistemik hastalık görülme sıklığını HT için %55,9, DM için %17,9, KAH için %4,7 olarak saptamışlardır (148). Wong ve ark.'nın kardiyovasküler risk faktörleriyle RVT arasındaki ilişkiyi araştırdıkları toplum bazlı çalışmada özellikle karotid arter hastalığı ve HT en etkili faktörler olduğunu, lipid profili ve DM ile anlamlı bir ilişki olmadığını saptamıştır (149). Bunun nedenini, toplumda RVT sayısının az olmasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da en sık görülen sistemik ek hastalık HT olup hastaların %69'unda mevcuttu. İkinci en sık görülen sistemik ek hastalık %31 ile DM olup, bunu %25 ile KAH ve %22 ile HL takip etmekteydi. Bu dört sistemik ek hastalığı olan ve olmayan grupta başlangıç ve final EİDGK arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sistemik ek hastalık her ne kadar RVT oluşumunda risk faktörü olsa da prognozda etkili faktör değildi.

Başlangıç görme keskinliği ile sonuç görme keskinliği arasında anlamlı ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. RVDT hastalarının dahil edildiği bir çalışmada başlangıç EİDGK ≥ 0,6 logMAR olan hasta grubunun, başlangıç EİDGK ≤ 0,5 logMAR olan gruba göre final görme keskinliğinin daha düşük seviyede kaldığı gözlenmiştir (144). CVOS (The Central Vein Occlusion Study) çalışmasında 725 SRVT hastası değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda; hastanın başlangıç görme keskinliği 20/40 (0,3 logMAR) veya daha iyi ise hastanın ileride iyi bir görme keskinliğine sahip olacağı, başlangıç görme keskinliği 20/50 ile 20/200 (0,31 logMAR - 1 logMAR) arasında ise sonuç görme keskinliğinin değişken olabileceği (%20 iyi, %50 aynı seviyede, %30 daha kötü), başlangıç görme keskinliği 20/200 (1 logMAR)'den daha kötü ise %80 bu seviyede veya daha kötü seviyede kalacağı konusunda bilgilendirilebileceği vurgulanmıştır (51). Kang HM ve ark., yaptığı çalışmada başlangıç EİDGK ile final EİDGK arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (150). Kongo ve ark., 50 RVDT hastasını dahil ettikleri çalışmada başlangıç görme keskinliği ne kadar iyiyse final görme keskinliğinin de o kadar iyi olduğunu bildirmiştir (145). Kim ve ark., RVT hastalarını grup 1 (Başlangıç EİDGK <0,3 logMAR) ve grup 2 (Başlangıç EİDGK >0,3 logMAR) olarak iki gruba ayırmıştır. 1. grubun final EİDGK 0,11±0,07 logMAR, 2. Grubun final EİDGK 0,42±0,17 logMAR olup aralarında anlamlı fark olduğunu ($p<0,001$) ve birinci

grubun daha iyi görsel sonuca ulaştığını belirtmişlerdir (151). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde başlangıç görme keskinliği ≤0,3 logMAR olan grubun final EİDGK ortalaması 0,12±0,16 logMAR, başlangıç EİDGK 0,31 logMAR ile 0,9 logMAR arasında olanların final EİDGK ortalaması 0,30±0,24 logMAR, başlangıç EİDGK ≥1 logMAR olanların final EİDGK ortalaması 0,98±0,63 logMAR olup 1. ve 3. grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Başlangıç görme keskinliği kötü olan grubun final görme keskinliği ortalaması da kötüydü. Bu analizden yola çıkarak "başlangıç EİDGK ne kadar iyiyse final EİDGK de o kadar iyidir." denilebilir. Aynı şekilde başlangıç görme keskinliği ne kadar kötüyse final görme keskinliği de o kadar kötü olmaktadır. Böylece başlangıç görme keskinliği önemli bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

RVT'nin klinik alt tipleri incelendiğinde 913 hastanın 944 gözünün dahil edildiği bir çalışmada 406 (%43) gözün SRVT, 478 (%50,6) gözün RVDT, 60 (%6,4) gözün hemisantral retinal ven tıkanıklığı (HRVT) olduğu bildirilmiştir (152). Bu çalışmada RVT tipi ile başlangıç ve final görme keskinliği arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ortalama başlangıç EİDGK SRVT'de 0,36, HRVT'de 0,38, RVDT'de 0,40 olarak bulunmuştur. Ortalama final EİDGK SRVT'de 0,40, HRVT'de 0,50, RVDT'de 0,58 olarak bulunmuştur. Başlangıç EİDGK ≥ 0,5 olanların, SRVT'de %70,6'sının, HRVT'de %75'inin, RVDT'de %84,9'unun final EİDGK yine ≥ 0,5 olarak bulunmuştur. Başlangıç EİDGK ≤ 0,1 olanların SRVT'de %66,2'sinin, HRVT'de %35,7'sinin, RVDT'de %25,3'ünün final EİDGK ≤ 0,1 olarak bulunmuştur (P<0.01). Hem başlangıç hem final görme keskinliğinin SRVT'de RVDT'ye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Kim ve ark., 40 hastada (29 RVDT, 11 SRVT) yaptıkları çalışmada başlangıç EİDGK ortalaması RVDT için 0,76±0,37 logMAR, SRVT için 0,84±0,68 logMAR ve final EİDGK ortalaması RVDT için 0,26±0,21 logMAR, SRVT 0,39±0,23 logMAR olup RVDT'deki değişimin anlamlı olduğu (p<0.001) fakat SRVT'deki değişimin anlamlı olmadığını (p=0,063) belirtmiştir (151). Bizim çalışmamızda ortalama başlangıç EİDGK SRVT'de 1,23±0,71 logMAR, RVDT'de 0,78±0,43 logMAR'dı. Ortalama final EİDGK ise SRVT'de 0,89±0,70 logMAR, RVDT'de 0,44±0,44 logMAR idi. Her iki durumda da RVDT'de görme keskinliği SRVT'ye göre anlamlı olarak daha

iyi bulundu. RVT tipinin prognozun belirlenmesinde önemli bir faktör olduğu gözlendi.

RVT'de iskemi durumunun görsel prognoza etkisi farklı çalışmalarda ele alınmıştır. 204 RVDT hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada median final EİDGK iskemik hasta grubunda 0,6 logMAR, iskemik olmayan grubta 0,3 logMAR olup görme keskinliği iskemik grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (144). Hayreh ve ark. 667 SRVT hastasında yaptıkları geniş çaplı çalışmada iskeminin görme keskinliğinde farklılık oluşturup oluşturmadığını incelemiştir (153). İlk 3 ay içinde görülen gözlerden EİDGK 20/100 ve daha iyi olanların oranı non-iskemik grupta %78 iken iskemik grupta %1 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın devamında maküla ödemi tamamen gerileyenlerde, final EİDGK 20/100 ve daha iyi olanların oranı non-iskemik tipte %83 iken iskemik tipte bu oran %12 olarak bulunmuştur. Farklı bir çalışmada 50 RVDT hastası ETDRS'de 5 harf ve üzeri kazanımın olduğu (grup 1) ve 5 harften daha az kazanımın olduğu (grup 2) iki gruba ayrılmıştır (154). Birinci grupta iskemik RVDT oranı %10,7 iken ikinci grupta %63,6 olarak bulunmuştur. İkinci gruptaki iskemi oranının birinci gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p<0.001$). Retinal iskeminin negatif prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %30'u iskemik tip RVT'ydi. Non iskemik RVT hastalarının ortalama başlangıç EİDGK 0,70±0,37 logMAR olup ortalama final EİDGK 0,30±0,24 logMAR iken iskemik RVT hastalarının ortalama başlangıç EİDGK 1,51±0,63 logMAR olup ortalama final EİDGK 1,33±0,53 logMAR'dı. Hem başlangıç hem final EDİGK açısından non iskemik tip RVT'si olan hastalar daha iyi görsel sonuçlara sahipti. Final görme keskinliğinin bağımlı değişken olduğu çoklu lineer regresyon analizinde bağımsız değişkenlerden bağımlı değişken üzerine en çok etkiye neden olan faktörün iskemi durumu olduğu görüldü (R^2=0,645, P<0,05). Adım adım çoklu lineer regresyon analizinde iskemi durumundan sonra sırasıyla başlangıç görme keskinliğinin, EZ bozukluğunun, HRN sayısının, subretinal sıvı varlığının, neovasküler glokomun ve ERM varlığının final görme keskinliği üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu saptandı.

RVT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalarda intravitreal anti VEGF'ler ve intravitral steroidler altın standart tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kötü prognoza sahip hastalarda teorik olarak enjeksiyon sayısının artacağı düşünülse de

enjeksiyon sayısının artmasının görsel prognozda etkili olmadığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (144,154). Bizim çalışmamızda da ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı başlangıç EİDGK grupları ve final EİDGK grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi. Aynı şekilde korelasyon analizinde de görme keskinliği ve enjeksiyon sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ortalama enjeksiyon sayısının iskemi durumuna göre değişimine baktığımızda; iskemik RVT grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 7,27±4,52, non iskemik RVT grubunda ise 5,97±4,35 olup aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0,181$).

RVT'de subretinal sıvı birikiminin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı yazarlar bu durumu RPE hücrelerinde meydana gelen hasar sonucu RPE'nin sıvı drenajını yeteri kadar yapamamasına veya sıvı birikiminin RPE'nin pompa fonksiyonundan daha hızlı olmasına bağlamışlardır (155,156). Literatürde bildirilen subretinal sıvı insidansı oldukça değişkendir. OCT çalışmalarında subretinal sıvı insidansı SRVT hastalarında %29 ile %59 arasında bildirilirken (157,158), RVDT hastalarında %38,5 ile %71,4 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (157,159). Bizim çalışmamızdaki hastaların %56'sında subretinal sıvı mevcuttu. Hoeh ve ark.'larının 33 SRVT, 32 RVDT hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada subretinal sıvının yüksekliği ile başlangıç ve final EİDGK arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (160). Çalışmadaki SRVT hastalarında başlangıç subretinal sıvı yüksekliği ortalaması 215±118 µm olup hem başlangıç hem final EİDGK'nin subretinal sıvının yüksekliği ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir. RVDT hastalarında başlangıç subretinal sıvı yüksekliği ortalaması 217±103 µm olup başlangıç EİDGK ile aralarında anlamlı ilişki varken final EİDGK ile aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Subretinal sıvının önemli bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmıştır. Kang HM ve ark., RVT hastalarından oluşan çalışmalarında subretinal sıvı ile final EİDGK arasında ılımlı fakat anlamlı olmayan bir ilişki bulunduğunu saptamışlardır (150). Bizim çalışmamızda başlangıçta subfoveal sıvının olup olmamasının başlangıç ve final EİDGK ortalamasına etkisine bakıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü. Başlangıçta subfoveal sıvı olmayan grupta başlangıç EİDGK ortalaması 0,91±0,75 logMAR, final EİDGK ortalaması 0,68±0,74 logMAR iken, subfoveal sıvı olan grupta bu değerler sırasıyla 0,98±0,44 logMAR ve 0,56±0,43 logMAR olarak bulundu. Fakat çalışmamızda başlangıç EİDGK $\leq$ 0,3 logMAR olan grupta başlangıç

subretinal sıvının ortalama horizontal uzunluğu 175±313 µm, vertikal uzunluğu 21±38 µm; başlangıç EİDGK ≥ 1 logMAR olan grupta ise sırasıyla 689±598 µm, 121±122 µm olup aralarında anlamlı ilişki saptandı. Aynı şekilde final EİDGK ≤ 0,3 logMAR olan grupta başlangıç subretinal sıvının ortalama horizontal uzunluğu 314±419 µm, vertikal uzunluğu 60±95 µm; final EİDGK ≥ 1 logMAR olan grupta ise sırasıyla 519±648 µm, 92±133 µm olup aralarındaki ilişki anlamlı bulundu. Bu veriler eşliğinde subretinal sıvının varlığından ziyade büyüklüğünün, başlangıç ve final EİDGK için prognostik faktör olabileceği görülse de subretinal sıvı varlığında fotoreseptörin ve RPE'nin bulunduğu bölgede etkilenme kaçınılmazdır. Görsel prognozda istatiksel anlamlılık düzeyinde etkilenme olmaması hiç etkilenme olmadığı anlamına gelmez.

Hoeh ve ark.'ları RVT'de başlangıç intraretinal en büyük kistin horizantal çapı ile görsel prognoz arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (160). SRVT'de başlangıç intraretinal en büyük kistin ortalama horizantal çapı 433±209 µm olup final EİDGK ile aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır. RVDT'de başlangıç intraretinal en büyük kistin ortalama horizantal çapı 461±224 µm olup başlangıç EİDGK ile aralarında anlamlı ilişki yok iken final EİDGK ile aralarında anlamlı ilişki olduğu saptanmış ve intraretinal en büyük kistin çapı >600 µm olanlarda final EİDGK'nin daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise başlangıç EİDGK ≤ 0,3 logMAR olan grupta başlangıç intraretinal en büyük kistin ortalama horizantal çapı 417±186 µm, vertikal çapı 198±93 µm; başlangıç EİDGK ≥ 1 logMAR olan grupta ise sırasıyla 552±231 µm, 362±148 µm olup aralarında anlamlı ilişki saptandı. Aynı şekilde final EİDGK ≤ 0,3 logMAR olan grupta başlangıç subretinal sıvının ortalama horizontal çapı 433±161 µm, vertikal çapı 261±109 µm; final EİDGK ≥ 1 logMAR olan grupta ise sırasıyla 611±241 µm, 403±154 µm olup aralarındaki ilişki anlamlı bulundu. Bu bulgularımız ışığında başlangıçta intraretinal en büyük kistin horizontal ve vertikal çapının büyüklüğünün başlangıç ve final EİDGK için negatif prognostik belirteç olabileceği düşünüldü.

Elipsoid zonun intakt olup olmamasının RVDT'de görsel prognoza etkisinin incelendiği bir çalışmada 59 hastanın 31'nde EZ bozukluğu olduğu saptanmıştır (150). EZ intakt olan grubun başlangıç ortalama EİDGK 0,50 logMAR, final ortalama EİDGK 0,10 logMAR iken EZ bozukluğu olan grupta bu değerler sırasıyla

1,10 logMAR, 0,94 logMAR olarak bulunmuştur. EZ intakt olan grubun EZ bozukluğu olan gruba göre hem başlangıç hem final EİDGK anlamlı olarak daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda EZ intakt olan grupta başlangıç EİDGK ortalaması 0,32±0,12 logMAR, final EİDGK ortalaması 0,10±0,12 logMAR, EZ bozukluğu olan grupta ise sırasıyla 1,09±0,56 logMAR, 0,73±0,59 logMAR olarak bulundu ve hem başlangıç hem final EİDGK bu iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı (p=0,000). Shin ve ark. 31 RVT hastasını dahil ettikleri çalışmada son vizitte EZ bozukluğu olmayan gruba V (Visible EZ), kısmen EZ bozukluğu olan gruba P (Partially detected EZ), tamamen EZ bozukluğu olan gruba I harflendirmesi yaparak 3 grup belirlemişlerdir (161). Bu grupların hem başlangıç ve hem final EİDGK açısından aralarında anlamlı farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Başlangıç EİDGK'nin V grubunda (0,42±0,25 logMAR) P grubundan (0,73±0,45 logMAR) (p= 0,046) ve P grubunda I grubundan (1,03±0,38 logMAR) (p= 0,031) daha iyi olduğunu saptamışlardır. Yine aynı şekilde final EİDGK'nin V grubunda (0,03±0,05 logMAR) P grubundan (0,21±0,23 logMAR) (p= 0,027) ve P grubunda I grubundan (0,70±0,36) (p= 0,004) daha iyi olduğunu gözlemişlerdir. Aynı çalışmada EZ bozukluğunun uzunluğu ölçülmüş ve EZ uzunluğu ile iyi görme keskinliği arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Kim ve ark. RVT'ye bağlı maküla ödemi nedeniyle intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan RVT hastalarında başlangıçta görme keskinliği iyi olan grubun (<0,3 logMAR) EZ intakt olma oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu saptamıştır (151). Chatziralli ve ark. 54 RVT hastasında yaptıkları çalışmada EZ bozukluğunun final görme keskinliği için negatif prognostik faktör olduğunu bildirmiştir (162). Bizim çalışmamızda final vizitte EZ bozukluğu olmayan grupta başlangıç EİDGK ortalaması 0,69±0,50 logMAR, final vizitte EZ bozukluğu olan grupta başlangıç EİDGK ortalaması 1,10±0,56 logMAR olarak bulundu. Aynı şekilde son vizitte EZ bozukluğu olmayan grupta final EİDGK ortalaması 0,22±0,21 logMAR, son vizitte EZ bozukluğu olan grupta final EİDGK ortalaması 1,04±0,57 logMAR olarak bulundu. Hem başlangıç hem final EİDGK açısından her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla p=0.000, p=0.000). Veri analizimiz sonucunda EZ bozukluğunun görsel prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğu gözlendi.

Kang HM ve ark., RVDT hastalarında ELM bozukluğunun başlangıç ve final EİDGK'ye etkisini incelemişlerdir (150). Hastaların %39'unda ELM bozukluğu olduğunu saptamışlardır. ELM intakt olan grubun başlangıç ortalama EİDGK 0,63 logMAR, final ortalama EİDGK 0,26 logMAR iken ELM bozukluğu olan grupta bu değerler sırasıyla 1,09 logMAR, 1,01 logMAR olarak bulunmuştur. ELM intakt olan grubun ELM bozukluğu olan gruba göre hem başlangıç hem final EİDGK anlamlı farklılık saptanmış ve ELM bozukluğunun kötü görsel prognozla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Benzer şekilde Shin ve ark. RVT hastalarında son vizitteki ELM bozukluğunun final EİDGK'de olumsuz etkiye neden olduğunu bildirmişlerdir (161). Wolf-Schnurrbusch ve ark., SRVT hastalarında yaptığı çalışmada intakt ELM ile iyi görsel sonuçlar arasında pozitif anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir (163). Ota M ve ark., grid laser fotokoagülasyon, pars plana vitrektomi, intravitreal ya da posterior-subTenon triamsinolon tedavisi uygulanmış RVDT'li hastaları ele aldığı çalışmada ELM'nin prognostik değeri olduğunu ortaya koymuştur (164). Moon ve ark., RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalardan, tedaviye dirençli olanların tedaviye yanıt verenlere kıyasla ELM bozulması oranının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (165). Chhablani ve ark., intravitreal bevacizumab tedavisi uyguladıkları eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) hastalarında başlangıçta tespit edilen ELM hasarının kötü görsel prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir (166). Kim ve ark. RVT hastalarında başlangıçta görme keskinliği iyi olan grubun (<0,3 logMAR) ELM intakt olma oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu saptamıştır (151). Bizim çalışmamızda ELM intakt olan grubun başlangıç ortalama EİDGK 0,33±0,13 logMAR, final ortalama EİDGK 0,11±0,14 logMAR iken ELM bozukluğu olan grupta bu değerler sırasıyla 1,10±0,56 logMAR, 0,74±0,59 logMAR olarak bulunmuştur. Her iki durumda da ELM intakt grubun daha iyi görsel sonuçlara sahip olduğu gözlenmiştir. Bu veriler ışığında ELM bozukluğunun negatif prognostik faktör olduğu görülmüştür.

Kim ve ark. SRVT hastalarında başlangıç ortalama SMK'nı 491,9±113,1 µm, son SMK'nı 278,2±66,0 µm bulmuş ve aradaki değişimin anlamlı olduğunu belirtmiştir (eşleştirilmiş t test, p=0,002) (151). Bizim çalışmamızda başlangıç SMK 523,1±164,9 µm , son vizitteki SMK 315,0±119,7 µm olarak bulundu. Bu iki değer arasındaki değişim anlamlıydı (Eşleştirilmiş t test, p=0,000). İntravitreal anti-VEGF

ve steroid tedavisinin RVT'ye bağlı maküla ödeminde etkili bir tedavi yöntemi olduğunu birçok çalışma göstermektedir (85,167,168). Bizim çalışmamız da bunu destekler nitelikteydi. Tüm hastalarda tedavi sonrasında maküla ödeminde anlamlı azalma olduğu görüldü fakat maküla ödemi gerilemiş hastaların SMK'nın final EİDGK üzerinde etkili olmadığı görüldü.

Retina iç katmanlarının düzensizliği (DRIL) OCT'de ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka veya dış pleksifom tabaka arasındaki sınırlardan en az birinin ayırt edilememesi ile tanınır (169,170). RVT nedeniyle meydana gelen akut intraretinal ödem, hemoraji ve iskemi sonrasında iç retinal tabakadaki bipolar, amakrin, horizontal ve gangliyon hücrelerinde atrofi gelişiminin, OCT'de DRIL oluşum mekanizmasında rol aldığı düşünülmektedir. Chan ve ark. 84 SRVT hastasında yaptıkları çalışmada DRIL uzunluğunun görsel prognoza etkisini araştırmış ve 3 aylık sürede DRIL uzunluğundaki 190 µm'luk azalmanın görme keskinliğinde bir sıra artış sağladığını saptamıştır (171). Aynı çalışmada DRIL uzunluğu 3 ay içinde 250 µm'dan fazla artarsa bir sıralık görme kazanımı olasılığının çok düşük olduğu belirtilmiştir. Mimouni ve ark. RVT nedeniyle maküla ödemi olan 136 hastanın 136 gözüne intravitreal bevacizumab tedavisi uygulamış ve sonrasında DRIL uzunluğunun görme keskinliği üzerine olan etkisine bakmıştır (172). Başlangıç DRIL uzunluğunun hem başlangıç EİDGK ve hem 8. aydaki EİDGK ile, 8. aydaki DRIL uzunluğunun 8. aydaki EİDGK ile anlamlı ilişki içinde olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmadaki RVDT, SRVT, HRVT alt grupların herbiri için de bu sonuçların benzer olduğu ve DRIL'in RVT için EİDGK üzerinde negatif prognostik bir biomarker olabileceği bildirilmiştir. Babiuch ve ark. RVT hastalarında başlangıçta DRIL varlığı ve uzunluğunun ETDRS harf skorunda olumsuz etkiye neden olduğunu saptamıştır (173). Bizim çalışmamızda son vizitte DRIL olanların (85 hasta) final görme keskinliği ortalaması 0,70±0,59 logMAR iken, DRIL olmayanlarda (15 hasta) bu değer 0,09±0,12 logMAR olup DRIL olmayanlar daha iyi final görme keskinliğine sahipti ($p<0,05$). Başlangıç EİDGK ≤ 0,3 logMAR olanların başlangıç DRIL uzunluğu ortalaması 610±377 µm, başlangıç EİDGK 0,31-0,9 logMAR arasında olan grubun 983±424 µm, başlangıç EİDGK ≥1 logMAR olan grubun ise1340±299 µm olarak bulundu. Final EİDGK ≤ 0,3 logMAR olanların son vizitteki DRIL uzunluğu ortalaması 190±184 µm, final EİDGK 0,31-0,9 logMAR

arasında olan grubun 602±410 μm, başlangıç EİDGK ≥1 logMar olan grubun ise 1113±481 μm idi. Hem başlangıç hem final EİDGK ile başlangıç ve final DRIL uzunluğu arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p<0,05$). Başlangıç veya final görme keskinliği iyi olan grubun (EİDGK ≤ 0,3 logMAR) hem başlangıç hem final DRIL uzunluğu, görme keskinliği kötü olan gruba (EİDGK ≥1 logMAR) göre anlamlı olarak daha kısa bulundu. Böylece DRIL uzunluğunun hem başlangıç hem final görme keskinliğini olumsuz yönde etkileyerek görsel prognozu belirleyici bir unsur olduğu görüldü.

Hiperreflektif noktalar (HRN) OCT'de küçük, oval şekilli, sınırları belirgin, pigment epiteli reflesine eşit veya daha yüksek reflede noktalar olarak tanımlanmaktadır (174). Hiperreflektif noktaların kaynağı tam olarak bilinmemekle beraber intraretinal sert eksüdaların gelişimindeki ilk aşama olduğu veya kan-retina bariyerinin harabiyeti nedeniyle meydana gelen lipoprotein ekstravazasyonu sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (175). Coscas ve ark. YBMD'deki hiperreflektif noktaların, inflamasyon ile aktive edilen, daha sonra tüm retinal tabakalarda şişip büyüyerek yayılan mikroglia hücreleri olduğunu ileri sürmüşlerdir (176). HRN, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, RVT, diabetik retinopati, Statgard hastalığı, santral seröz korioretinopati gibi patolojilerde görülebilmektedir (174,177,178). Chatziralli ve ark. HRN sayısının ve foveada bulunduğu tabakanın (iç retinal tabaka, dış retinal tabaka) birbirinden bağımsız faktörler olup her ikisinin de final EİDGK ile anlamlı ilişki içinde olduğunu ve hem DRP hem RVDT'de kötü görme keskinliği için potansiyel prognostik biyobelirteç olabileceğini belirtmiştir (179). Uji ve ark. diabetik maküla ödemi olan hastalarda hiperreflektif noktaların ELM bozukluğu, EZ bozukluğu ve düşük görme seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (48). Coscas ve ark. HRN'ların daha çok dış retinal bölgede olmak üzere tüm retinada tesbit edilebileceğini ve HRN'ların kaybolmasının YBMD ve polipoidal koroidal vaskülopatide (PKV) iyi görme keskinliği ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (180). Fakat Akagi-Kurashige ve ark. 35 YBMD, 61 PKV hastasında yaptıkları çalışmada başlangıçtaki HRN'lerin tek değişkenli regresyon analizinde final EİDGK ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (181). Mo ve ark. SRVT ve RVT hastalarında HRN'ları vitreus boşluğu, iç retinal tabaka ve dış retinal tabakada ayrı ayrı hesaplamış ve dış retinal tabakadaki HRN sayısının final EİDGK ile anlamlı ilişki

içinde olduğunu fakat vitreus boşluğundaki ve iç retinal tabakadaki HRN'lerin final EİDGK arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığını belirtmiştir (182). Yine bu çalışmada vitreus boşluğundaki HRN sayısının pencere darlığı nedeniyle optimum hesaplanamamış olabileceği ve bunun için daha ileri tekniklerin geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Tang ve ark. RVT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalarda başlangıçta HRN sayısının 20'den fazla olmasının kötü başlangıç görme keskinliği ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (183). Kang ve ark. 97 RVDT hastasında hiperreflektif noktaların görsel prognoza etkisini araştırmıştır (63). Hastalar dış retinal tabakada HRN olanlar (grup 1), iç retinal tabakada HRN olanlar (grup 2) ve HRN olmayanlar (grup 3) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Her üç grupta da başlangıç EİDGK açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (p =0,054). Fakat 3 grubun final EİDGK sırasıyla 0,37±0,28 logMAR, 0,15±0,19 logMAR, 0,08±0,14 logMAR olup gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu ve dış retinal tabakada HRN bulunanların daha kötü final görme keskinliğine sahip olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda HRN sayısına göre hastalar 4 gruba ayrıldı (<2 HRN olanlar grup 1, 2-10 grup 2, 11-20 grup 3, ≥21 grup 4). Başlangıç EİDGK grup 1'de 0,33±0,09 logMAR, grup 2 de 0,77±0,54 logMAR, grup 3'te 0,98±0,48 logMAR, grup 4'te 1,31±0,63 logMAR olup 1. grup ile 3 ve 4. grubun, 2. grup ile 4. grubun , 3. grup ile 4. Grubun başlangıç EİDGK ortalamasının anlamlı olarak farklılık gösterdiği saptandı. Aynı şekilde final EİDGK ile HRN grupları arasında da benzer ilişki mevcuttu. HRN sayısı fazla olan grubun düşük olan gruba göre hem başlangıç hem final görme keskinliğinin daha iyi seviyede olduğu görüldü. Başlangıç EİDGK ≤ 0,3 logMAR olanların ortalama başlangıç HRN sayısı 8,8±16,1, 0,31-0,9 logMAR arasında olanların 9,7±7,8, ≥ 1 logMAR olanların ise 23,1±18,9 olup başlangıç görme keskinliği ≤ 0,3 logMAR olanlar ile ≥ 1 logMAR olanların arasında başlangıç ortalama HRN sayısı anlamlı olarak farklıydı. Başlangıç görme keskinliği kötü olanların (≥ 1 logMAR) HRN sayısının daha fazla olduğu görüldü. Benzer durumun final EİDGK ile başlangıç HRN sayısı arasında olduğu saptandı. Hem iç retinal hem dış retinal tabakadaki HRN sayısı ayrı ayrı final görme keskinliği ile ilişkiliydi (sırasıyla r=0,547, r=0,308 ve her iki durumda da p<0,05). Bu bulgular HRN'ların hem başlangıç hem final görme keskinliğinde olumsuz etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır.

Sınırlı sayıda çalışmada obezite retinal ven tıkanıklığı için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (149,184). Buna karşın bazı çalışmalar RVDT ile beden kitle indeksi (BKİ) arasında anlamlı ilişki olmadığını belirtmiştir (23). Bizim çalışmamızda hastalar Dünya Sağlık Örgütünün belirlediği BKİ değerlerine göre 4 gruba ayrıldı. Zayıf hasta grubundaki (BKİ < 18,5) hastaların final EİDGK 1 logMAR, normal kilolu olan hasta grubunda (BKİ 18,5-24,9) final EİDGK 0,79±0,69 logMAR, şişman hasta grubunda (BKİ 25-29,9) final EİDGK 0,58±0,58 logMAR, obez hasta grubunda (BKİ≥30) final EİDGK 0,50±0,51 logMAR olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Korelasyon analizinde başlangıç EİDGK ile BKİ arasında anlamlı ilişki görülmezken final EİDGK ile BKİ arasında sınırda bir anlamlı ilişki olduğu görüldü (r=-0,198 , p=0,049). Obezite birçok kardiovasküler hastalık için predispozan faktör olmasına karşın çalışmamızda görsel sonuçları etkilemeyen bir faktör olduğu saptandı.

Sigara kullanımı, ateroskleroza zemin hazırladığından birçok kardiovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Fakat yapılan çalışmalarda sigaranın RVT için risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda retinal ven tıkanıklığı prevalansı ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (185). Hayreh ve ark. non-iskemik SRVT'de sigara kullanımının kötü görme keskinliği ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (153). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ile başlangıç ve final EİDGK arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Sigara her ne kadar ateroskleroz için risk faktörü olsa da bizim çalışmamızda sigaranın RVT'de prognoza etkisinin olmadığı saptandı.

Retinal ven tıkanıklığında neovaskülerizasyon, neovasküler glokom, epiretinal membran, vitreus hemorajisi gibi komplikasyonların gelişimi görsel sonuçları etkilemektedir. Neovaskülarizasyon gelişiminin görme keskinliğini olumsuz etkilediği bilinmektedir (186). Bizim çalışmamızda neovaskülarizasyon gelişen 24 hastanın başlangıç EİDGK ortalaması 1,50±0,58 logMAR, final EİDGK ortalaması 1,35±0,52 logMAR iken bu değerler neovaskülarizasyon gelişmeyen 76 hastada sırasıyla 0,77±0,48 logMAR, 0,38±0,39 logMAR olup aralarındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0,000). Aynı şekilde neovasküler glokom gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında da başlangıç ve final görme keskinliği ortalamaları anlamlı olarak farklı bulundu. Bu verilerden yola çıkarak neovaskülarizasyon

ve/veya neovasküler glokom gelişimi kötü prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Rong ve ark. yaptığı çalışmada başlangıç görme keskinliğinin kötü olması, RAPD varlığı ve HT varlığının neovasküler glokom gelişimi için risk faktörü olduğunu ve başlangıçta bu özellikteki hastaların daha yakın takip edilmesi gerektiğini belirtmiştir (187). Çalışmada başlangıç görme keskinliği ortalamasının NVG gelişmeyen grupta 20/160 iken NVG gelişen grupta 20/275 olduğu saptanmış ve NVG gelişiminin kötü görme keskinliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hayreh ve ark. iskemik SRVT'de başlangıçta NVG gelişen hasta grubunun kötü görme keskinliğine sahip olma oranının NVG gelişmeyen veya sonradan NVG gelişen gruba göre daha yüksek olduğunu saptamıştır (153). Optik disk veya iskemik retina bölgesinde gelişen neovaskülarizasyon sonrasında gelişebilecek bir başka komplikasyon vitreus hemorajisidir. Vitreus hemorajisi görme keskinliğini olumsuz etkileyen ciddi bir komplikasyondur (188). Çalışmamızda takipler sırasında vitreus hemorajisi (VİH) gelişmiş olması final EİDGK üzerinde etkisiz gibi görünmekteydi. Fakat bu durumun gerek OCT görüntüsü alınamayan gerekse VİH nedeniyle pars plana vitrektomi uygulanan hastaların çalışma dışı bırakılmasından kaynaklandığı düşünüldü. RVT'de gelişebilecek bir başka komplikasyon olan epiretinal membranın gerek retina yüzeyinde neden olduğu anatomik değişiklikler gerekse intravitreal anti-VEGF veya steroidlerin retinaya ulaşmasında mekanik bariyer gibi davranması görsel sonuçları olumsuz etkilemektedir. Yiu ve ark. 202 RVT hastasında yaptıkları çalışmada SD-OCT'de ERM gelişiminin kötü görme keskinliği ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (189). Hayreh ve ark. non-iskemik SRVT'de ERM gelişiminin kötü görme keskinliği ile ilişkili olduğunu fakat iskemik SRVT'de görme keskinliğinde anlamlı değişikliğe neden olmadığını bildirmiştir (153). Çalışmamızda takipler sırasında ERM gelişmeyen hastaların final EİDGK ortalaması 0,33±0,33 logMAR, ERM gelişen hastaların final EİDGK ortalaması 0,97±0,66 logMAR olup aralarında anlamlı düzeyde farklılık saptandı. Çalışmamızda RVT hastalarında takip süresi boyunca epiretinal membran gelişmiş olması kötü final görme keskinliği ile ilişkili bulundu.

Çalışmamızda RVT'ye bağlı maküla ödeminde görsel sonuçlar üzerinde etkili olabilecek birçok faktör ele alındı. Sonuçlarımız aşağıda madde şeklinde sıralanmıştır.

- Yaş arttıkça RVT'nin daha kötü seyrettiği ve bu nedenle ileri yaşın kötü prognostik faktör olduğu saptandı.
- Cinsiyet ile başlangıç ve final görme keskinliği arasında anlamlı ilişki olmadığı ve cinsiyetin prognoz üzerinde etkili olmadığı görüldü.
- Hastaların fakik veya pseudofakik olmasının başlangıç ve final EİDGK ortalamalarını etkildiği ve fakik grupta görme keskinliğinin daha iyi olduğu saptandı. Fakat bu durum fakik gruptaki hastaların daha genç olmasına ve genç grupta görsel sonuçların daha iyi seyretmesine bağlandı.
- HT, DM, HL ve KAH gibi sistemik hastalıklar RVT gelişiminde risk faktörü olsa da prognozu belirleyen faktörler olmadığı gözlendi.
- Hastanın başvuru anındaki başlangıç EİDGK'nin final EİDGK'yi etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu ve prognostik belirteç olabileceği saptandı.
- RVDT'de görme keskinliği SRVT'ye göre anlamlı olarak daha iyi bulundu. RVT tipinin prognozun belirlenmesinde önemli bir faktör olduğu gözlendi.
- RVT'de İskemi varlığı birçok çalışmada kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hem başlangıç hem final EDİGK açısından iskemik tip RVT'si olan hastalar daha kötü görsel sonuçlara sahipti.
- Başlangıç ve final EİDGK grupları arasında ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı anlamlı farklılık göstermedi. Korelasyon analizinde de görme keskinliği ve enjeksiyon sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- Subretinal sıvının varlığından ziyade büyüklüğü (santral 1,5 mm'lik alanda vertikal ve horizontal uzunluğu), başlangıç ve final EİDGK üzerinde olumsuz etkiye sahipti.
- Başlangıçta intraretinal en büyük kistin, horizontal ve vertikal çapının büyüklüğü başlangıç ve final EİDGK için negatif etkili belirteç olduğu görüldü.
- Görme keskinliğinin belirlenmesinde en etkili retinal tabakalardan biri olan EZ'nin bozukluğunun görsel prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğu gözlendi.

- Müller hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşan, fotoreseptörler ile yakın bağlantı içinde olan ELM'nin intakt olmasının iyi final görme keskinliği ile ilişkili olduğu bulundu.
- Uygulanan intravitreal anti-VEGF ve/veya streoid tedavisinin SMK'de anlamlı azalma sağladığı saptandı. Maküla ödeminin gerilediği hastalarda son vizitteki SMK'nin final EİDGK'yi etkilemediği gözlendi.
- OCT'de retina iç katmanlarının düzensizliğinin (DRIL) uzunluğu ile final EİDGK arasında anlamlı ilişki olduğu ve DRIL uzunluğu arttıkça görme keskinliğinin daha düşük seyrettiği saptandı.
- Hiperreflektif noktaların (HRN) sayısının görsel sonuçlar üzerinde etkili olduğu ve iyi görme keskinliğine sahip hastaların HRN sayısının da az olduğu saptandı.
- Beden kitle indeksi ile başlangıç ve final EİDGK arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü.
- Sigara kullanımının ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olduğu bilinse de RVT'de prognozu etkilemediği bulundu.
- RVT'de neovaskülerizasyon, neovasküler glokom, epiretinal membran, gibi komplikasyonların gelişiminin görsel sonuçları etkilediği fakat geçirilmiş vitreus hemorajisinin görsel sonuçlar üzerinde etkili olmadığı saptandı. Bu durumun gerek OCT görüntüsü alınamayan gerekse VİH nedeniyle pars plana vitrektomi uygulanan hastaların çalışma dışı bırakılmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızın, retrospektif olması, nispeten örneklem büyüklüğünün küçük olması ve bir kontrol grubunun bulunmaması gibi çeşitli sınırlamaları mevcuttu. Çalışmamızın RVT'de prognostik faktörlerin belirlenmesinde önemli noktalara ışık tuttuğu kanaatindeyiz. Fakat yine de RVT'de prognostik faktörlerin belirlenebilmesi için daha geniş, prospektif, randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

ÖZET

Retinal Ven Tikanikliklarinda Prognostik Faktörler

Çalışmamızın amacı, retinal ven tıkanıklığına (RVT) bağlı maküla ödemi olan hastaların, final görme keskinliğine etki eden klinik bulgularını ve spektral domain optik koherens tomografi (SD-OCT) görüntülerindeki değişikliklerini saptamaktır.

Ocak 2016 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğine, retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi ile başvuran, 100 hastanın 100 gözüne ait klinik kayıtları ve SD-OCT görüntüleri geriye dönük olarak incelendi. Olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), klinik ve fundoskopik muayene bulguları, kaydedildi.

Çalışmadaki hastaların %51'i erkek, %49'u kadındı. Hastaların yaş ortalaması 65,37±11,53 idi. Altmış beş yaşından küçük hastaların başlangıç EİDGK ortalaması 0,79±0,55 logMAR iken, 65 yaş ve üzeri hastaların başlangıç EİDGK ortalaması 1,06±0,61 logMAR olarak bulundu (p=0,024). Başlangıç EİDGK ≤0,3 logMAR olan grubun final EİDGK ortalaması 0,12±0,16 logMAR, başlangıç EİDGK ≥1 logMAR olan grubun final EİDGK ortalaması 0,98±0,63 logMAR olarak bulundu. Başlangıçta OCT'de ölçülen iç retinal tabakaların düzensizliğinin (DRIL) genişliği 1113,19±436,96 µm iken son vizitte bu değer 563,78±520,83 µm olarak ölçüldü. Hiperreflektif nokta (HRN) sayısı < 2 olan grupta başlangıç EİDGK ortalaması 0,33±0,09 logMAR, HRN sayısı 2 ile 10 arasında olan grupta 0,77±0,54 logMAR, HRN sayısı 11 ile 20 arasında olan grupta 0,98±0,48 logMAR, HRN sayısı ≥21 olan grupta ise 1,31±0,63 logMAR olduğu saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu.

İleri yaşın, başlangıç EİDGK'nın kötü olmasının, iskemi varlığının, daha büyük inraretinal kistin, elipsoid zonun bozuk olmasının, daha uzun DRIL varlığının, HRN sayısının fazla olmasının, daha büyük subretinal sıvı varlığının, takipler sırasında bazı komplikasyonların gelişmesinin (Epiretinal membran, neovasküler glokom) kötü final görme keskinliği ile ilişkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Görsel prognoz, optik koherens tomografi (OCT), retinal ven tıkanıklığı.

SUMMARY

Prognostic Factors in Retinal Vein Occlusions

The aim of our study is to determine the clinical findings and changes in spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) images of patients with macular edema due to retinal vein occlusion (RVO), affecting the final visual acuity

Between January 2016 and August 2019, clinical records and SD-OCT images of 100 eyes of 100 patients admitted to Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Hospital Ophthalmology Clinic with macular edema due to retinal vein occlusion were reviewed retrospectively. The best corrected visual acuity (BCVA), clinical and fundoscopic examination findings of the cases were recorded.

51% of the patients in the study were male and 49% were female. The mean age of the patients was 65.37 ± 11.53. The initial BCVA average of patients younger than sixty-five years old was 0.79 ± 0.55 logMAR, whereas the initial BCVA average of patients 65 and older was 1.06 ± 0.61 logMAR (p=0,024). The final BCVA average of the group with the initial BCVA ≤0.3 logMAR was found to be 0.12 ± 0.16 logMAR, and the final BCVA average of the group with the initial BCVA ≥1 logMAR was 0.98 ± 0.63 logMAR. While the width of the disorganization of retinal inner layers (DRIL) measured initially in OCT was 1113.19 ± 436.96 μm, this value was measured as 563.78 ± 520.83 μm at the last visit. In the group with the number of hyperreflective points (HRP) <2, the initial BCVA mean was 0.33 ± 0.09 logMAR, in the group with the number of HRP between 2 and 10, 0.77 ± 0.54 logMAR, in the group with the number of HRP between 11 and 20, 0.98 ± 0.48 logMAR was found to be 1.31 ± 0.63 logMAR in the group with HRP number ≥21. There was a significant difference between the groups.

Advanced age, poor initial BCVA, ischemia, greater inraretinal cyst, disruption in the ellipsoid zone, longer DRIL, higher HRP count, larger subretinal fluid, some complications during follow-up (Epiretinal membrane, neovascular glaucoma) was associated with poor final visual acuity.

Keywords: Visual prognosis, optical coherence tomography (OCT), retinal vein occlusion.

KAYNAKLAR

1. Wong TY,Scott IU. Clinical practice. Retinal vein occlusion.N Engl J Med 2010;363(22):2135-44.
2. Cheung N , Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE et al. Traditional and Novel Cardiovascular Risk Factors for Retinal Vein Occlusion: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. Invest OPHTALMOL vİS Sci 2008;49(10):4297-302.
3. Kolar P. Risk factors for central and branch retial vein occusion: a metanalysis of published clinical data. J Ophtalmol, 2014; 2014:724780.
4. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 200.
5. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. Arch Ophthalmol. 2002 Dec;120(12):1644-50.
6. R. A. Adelman, A. J. Parnes, S. Bopp, I. S. Othman, and D. Ducournau, "Strategy for the management of macular edema in retinal vein occlusion: the European VitreoRetinal Society macular edema study," BioMed Research International, vol. 2015, Article ID 87.
7. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol. 1997 Apr; 115(4): 486–91.
8. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. Am J Ophthalmol. 1984 Sep; 98(3): 271–82.
9. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas B.S , Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, Wolf S, Loewenstein A.Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA).Ophthalmologica 2019;242:123–162.
10. Ach t, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010;248:155–59.
11. Yorgun MA. Retina Embriyolojisi ve Anatomisi, TOD 39.Nisan Kursu Kitabı.
12. Apaydın C. Anatomi. Aydın P,Akova YA. Temel Göz Hastalıkları. Ankara; Güneş Kitabevi,2001; 3-25.
13. Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, Duker JS (eds): Ophthalmology.Mosby, 2004: 8.
14. Triphati RC, Wond M. The eye. In: Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology, 1999:47-92.
15. Marmor MF. The retinal pigment epithelium. In: Yanoff M, Duker JS (Editors). Ophthalmology. Mosby, 2009:515-7.
16. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye.The eye ball. 2nd Edition. Malden, Mass : Blackwell Science Inc, 1998:132-213.

17. Sigelman J. Surgical anatomy of the retina. Retinal diseases pathogenesis, laser therapy and surgery.Boston, Toronto: Little Brown and Company, 1984:3-65.

18. Duker J, Weitter JJ. Duane's foundations of clinical ophthalmology. In: Tasman W, Jaeger EA (Editors).Ocular circulation. New York: JB Lippincott, 1991:1-34.

19. Green WR. Retinal ischemia: vascular and circulatory conditions and diseases In: Spencer WH (Editor). Ophthalmic pathology. 3th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985:655-710.

20. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia; International Eye Disease Consortium. Ophthalmology 2010.

21. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, et al. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51(6): 3205–3209.

22. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 1996;114(10):1243–7.

23. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000;98:133– 41.

24. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. 2008; 126(4): 513–518.

25. Arakawa S, Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Ishibashi T. Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(8):5905-5909.

26. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol. 2006;124(5):726-32.

27. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: The Gutenberg Health Study. J Thromb Haemost. 2015;13(7):1254–63.

28. Prisco D, Marcucci R, Bertini L, Gori AM. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. Eur J Intern Med 2002;13(3):163-9.

29. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2001;131(1):61-77.

30. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. Ophthalmology. 1998;105(5):765.

31. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. Arch Ophthalmol 2008;126(5):692-9.

32. Santiago JG, Walia S, Sun JK, Cavallerano JD, Haddad ZA, Aiello LP, et al. Influence of diabetes and diabetes type on anatomic and visual outcomes following central rein vein occlusion. Eye (Lond) 2014;28(3):259-68.

33. Jonas JB, Nangia V, Khare A, Sinha A, Lambat S. Prevalence and associations of retinal vein occlusions: the Central India Eye and Medical Study. Retina. 2013;33(1):152–9.

34. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, Musch DC, Besirli CG, Stein JD. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. Ophthalmology. 2014;121(10):1939–48.

35. 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.

36. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. Thromb Haemost. 2005;93(6):1021–6.

37. Rehak M, Krcova V, Slavik L, Fric E, Langova K, Ulehlova J, et al. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. Can J Ophthalmol. 2010;45(2):171–5.

38. Azar G, Voigt M, Al-Arabi Z, Lachkar Y. [Primary open-angle glaucoma (POAG), retinal vein occlusions (RVO) and central corneal thickness (CCT): what is the relationship?]. J Fr Ophtalmol 2013;36(5):449-54.

39. Barnett EM, Fantin A, Wilson BS, , Kass MA, Gordon MO. The incidence of retinal vein occlusion in the ocular hypertension treatment study. Ophthalmology 2010;117(3):484-8.

40. Klien BA. Occlusion of the central retinal vein; clinical importance of certain histopathologic observations. Am J Ophthalmol, 1953; 36(3): 316-324.

41. Hayreh SS. t-PA in CRVO. Ophthalmology, 2002; 109(10): 1758-1761; author reply 1761-1753.

42. McAllister IL. Central retinal vein occlusion: a review. Clin Exp Ophthalmol, 2012; 40(1): 48-58.

43. Hayreh SS, van Heuven WA, Hayreh MS. Experimental retinal vascular occlusion. I. Pathogenesis of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol, 1978; 96(2): 311-323.

44. Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. Ophthalmology, 2004; 111(1): 133-141.

45. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. Curr Eye Res. 2008; 33(2): 111-31.

46. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, Douglas JT, Forbes CD, Prentice CM, et al. Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol. 1983; 67(3): 137-42.

47. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. Clin Ophthalmol. 2010; 4: 809-16.

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

49. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. Am J Ophthalmol. 2005; 140(2): 256-61.

50. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. PLoS One. 2009; 4(12): e8158.

51. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol 1997;115(10):486- 491.

52. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. Am J Ophthalmol. 1984; 15; 98(3): 271-282.

53. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1983; 90(5): 488–506.

54. Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, Farber M. Branch retinal vein occlusion and quadrantic variation in arteriovenous crossings. Am J Ophthalmol. 1992; 113(6): 664-668.

55. Lang GE,Freissler K. Clinical and fluorescein angiography findings in patients with retinal vein occlusion. A unicenter study of 211 patients. Klin Monatsbl Augenheilkd 1992;201:234–39.

56. Joffe L, Goldsberg RE, Magargal LE, Annesley WH. Macular branch vein occlusion. Ophthalmology. 1980; 87(2): 91-98.

57. Ota M, Tsujikawa A, Murakami A, Kita M, Miyamoto K, Sakamoto A, Yamaike N, Yoshimura N. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol. 2007;91(12):1644-1649.

58. Chopdar A. Hemispheric retinal vein occlusion or hemicentral retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol. 1986; 104(8): 1128.

59. Notting JG, Werf PJ. Macular changes caused by occlusion of a minute venous branch. Ophthalmologica. 1976; 173(3-4): 200-206.

60. Jonas J, Paques M, Monés J, Glacet-Bernard A. Retinal vein occlusions. Dev Ophthalmol 2010;47:111-35.

61. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol 1986;104(1):34–41.

62. Adhi M, Duker JS.Optical coherence tomography--current and future applications. Curr Opin Ophthalmol. 2013; 24 (3):213-221.

63. Kang JW, Lee H, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252(9):141.

64. Murakami T, Tsujikawa A, Miyamoto K, Sakamoto A, Ogino K, Muraoka Y, et al. Disrupted foveal photoreceptors after combined cycstoid spaces and retinal detachment in branch vein occlusion treated with bevacizumab. Retina 2012;32(9):1853-1861.

65. Tsuboi K, Ishida Y, Kamei M. Gap in capillary perfusion on optical coherence tomography angiography associated with persistant macular edema in branch retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017;58(4):2038-43.

66. Samara WA, Shahlaee A, Sridhar J, Khan MA, Ho AC, Hsu J. Quantitative optical coherence tomography angiography features and visual function in eyes with branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2016 Jun;166:76-83. Epub 2016 Mar 31.

67. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. Arch Ophthalmol 2002;120:1644-50.

68. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. J Biol Chem 1991;266:11947-54.

69. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003;9:669-76. 105.

70. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch Ophthalmol 1995;113:1538-44.

71. Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. Eye 2008;22:1330-6.

72. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology 2006;113:1-12.

73. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina 2006;26:270-4.

74. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2007;143:601-6.

75. Marmor MF, Megi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. Exp Eye Res 1985;40:687-96. 106.

76. Julien S, Heiduschka P, Hofmeister S et al. Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye: implication for the treatment of retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2008;92:1424-8.

77. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36:336-9.

78. Wu, Lihteh, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results of the pan American collaborative retina study group at 24 months. Retina, 2010, 30.7: 1002-1011.

79. Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. Oncologist 2004;9:11-8.

80. Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. Curr Opin Ophthalmol. 2008;19:234-8.

81. Gaudreault J, Fei D, Rusit J et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:726-33.

82. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP et al. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010;117(6):1124-1133.

83. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L et al. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010;117(6):1102-12.

84. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011;118(8):1594- 602.

85. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. Ophthalmology 2012; 119(4): 802–809.

86. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J et al. RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab. Ophthalmology 2014;121(1):209-19.

87. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. Ophthalmology 2014;121(12):2432-42.

88. Stewart MW, Grippon S, Kirkpatrick P. Aflibercept. Nat Rev Drug Discov 2012;11(4):269-70.

89. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis 2012;15(2):171-85.

90. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(2):2537–2548.

91. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS Study. Ophthalmology. 2012;119 (5):102.

92. Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO Study. Ophthalmology. 2014;121(1):20.

93. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF trap-eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. Br J Ophthalmol 2013;97(3):278-84.

94. Rezar-Dreindl S, Eibenberger K, Pollreisz A. Effect of intravitreal dexamethasone implant on intra-ocular cytokines and chemokines in eyes with retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol. 2017;95(2):119-127.

95. Jonas JB, Akkoyun I, Kamppeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. Eye 2005;19:65-71.

96. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA. Resolution of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide treatment of patients with branch retinal vein occlusion. Retina 2005;25:856-60. 103.

97. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB. İntravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology 2002;109:920-27.

98. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2001;132:425-7.

99. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et el. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein ocelusion. Br J Ophthalmol 2002;86:247-48.

100. Degenring RF, Komppeter B, Keissig I, et al. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. Acta Ophthalmologica Scand 2003; 81:399-401.

101. Lattanzio R, Gimeno AT, Parodi MB, et al. Retinal Vein Occlusion: Current Treatment. Ophthalmologica 2011;225:135-43.

102. Gewaily D, Greenberg PB. Intravitreal steroid versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion (review). Cochrane Database Syst Rev DOI: 10.1002/14651858.CD007324.pub2.

103. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 2004;122:336-40.

104. Bandello F, Parravano M, Cavallero E. Prospective evaluation of morphological and functional changes after repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. Ophthalmic Res. 2015;53(4):207- 216.

105. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(1):80-86.

106. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010;117:1134-46.

107. Hattenbach LO, Hoerauf H, Feltgen N, Lang G, Taylor S, Schmitz-Valckenberg S, et al. Efficacy and safety of 0.5 mg Ranibizumab administered as iIntravitreal injections PRN compared with intravitreal implant containing 0.7 mg Dexamethasone in patients with branch retinal vein occlusion over 6 Months: The COMRADE- B Study Ophthalmologica, 2014, 232: 90-90.

108. Tservakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors. Curr Drug Saf. 2015;10(2):145

109. Stefánsson E. The mechanism of retinal photocoagulation-how does the laser work? European Ophthalmic Review. 2009;2:76-9.

110. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43(3):821-9.

111. The Central Vein Occlusion Study Group M Report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. Ophthalmology. 1995;102(10):1425-1433.

112. McIntosh R, Orthop B, Journ GD, et al. Interventions for Branch Retinal Vein Occlusion:An Evidence-Based Systematic Review. Ophthalmology 2007;114:835-46.

113. Topbaş S. Santral retinal ven tıkanıklığı güncel tedavisi. Retina- Vitreus 2004;12:239-243.

114. Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, et al: Interventions for CRVO: an evidence based systematic review. Ophthalmology 2007;114(4):507-519.

115. Xiao M, Sastry SM, Li ZY et al. Effects of retinal laser photocoagulation on photoreceptor basic fibroblast growth factor and survival. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(3):618-30.

116. Del Priore LV, Glaser BM, Quigley HA, Green WR. Response of pig retinal pigment epithelium to laser photocoagulation in organ culture. Arch Ophthalmol. 1989;107(1):119-22.

117. Roider J, Brinkmann R, Wirbelauer C et al. Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study. Br J Ophthalmol. 2000;84(1):40-7.

118. Luttrull JK, Musch DC, Maister MA. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol. 2005;89(1):74-80.

119. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, et al. 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;239:729-32.

120. Berker N, Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol 2008; 86:245-52.

121. Mandelcorn MS & Nrusimhadevara RK. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular oedema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. Retina 2004;24:348-55.

122. Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. A retrospective pilot study of 11 consecutive cases. Retina 2001;21:408-15.

123. Opremcak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurz DE. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. Retina 2006;26:297-305.

124. Hasselbach HC, Ruefer F, Feltgen N et al. Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245:1145-56.

125. Osterloh MD, Charles S: Surgical decompression of branch retinal vein occlusions. Arch Ophtalmol. 1988;106(10):1469-1471.

126. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2003;87:1329-32.

127. Hansen LL, Danisevskis P,Arnts HR,et al. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. Br J Ophthalmol 1985;69:108-16.

128. Shahid H, Hossain P, Amoaku WM.The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? Br J Ophthalmol 2006;90:627-639.

129. Parodi MB. Medical treatment of retinal vein occlusions. Review. Semin Ophtalmol. 2004; 19(1):43-8.

130. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion.A randomized, double blind, controlled study. Thromb Res 2010;125:137-41.

131. Farahvash MS, Farahvash MM, Moradimogadam M,et al. Long-term effect of dalteparin in the prevention of neovascularization of iris in recent-onset central retinal vein occlusion. Arch Iran Med 2008;11:539-43.

132. Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, et al. Treatment of recent onset central vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. Br J Ophthalmol 2000;84:609-13.

133. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R,et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-doserecombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. Retina, 2009, 29.7: 932-940.

134. Steinkamp GW, Hattenbach LO, Scharrer I. Ohrloff C. Front-loading RT PA thrombolytic therapy in central or venous branch occlusions of the retina. Ophtalmologe 1994;91(3):280-282.

135. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langer A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. Journal of Thrombosis and Thorombolysis. 2016;41:129-143.

136. Soheilian M, Karimi S, Ramazani A, Peyman GA. Pilot study of intravitreal injection of diklofenac for treatment of macular edema of various etiologies. Retina 2010;30(3):509-515.

137. Seth A, Ghosh B, Raina UK, Gupta A, Arora S. İntravitreal diclofenac in the treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion. Ophtalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2016;47(2):149-55.

138. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Eliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow- up of two open-label phase 1/2 studies. Lancet. 2015;385(9967):509-16.

139. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch and central retinal vein occlusion. Ann Ophthalmol 1989;21: 153-157.

140. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol. 1993: 116: 286-296.

141. Ozdemır H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. istanbul : Güneş Tıp Kitabevi, 2015. s. 81. 978-975-277-577-0.

142. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal vein occlusion. N Engl J Med 2010;363:2135-44.

143. Scott, Ingrid U., et al. Baseline Factors associated with 6-month visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion or hemiretinal vein occlusion: SCORE2 Study Report 4. JAMA ophthalmology, 2017, 135.6: 639-649.

144. Jaissle GB, Szurman P, Feltgen N, et al. Retinal Vein Occlusion Study Group. Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249:183-92.

145. Kondo M, Kondo N, Ito Y, Kachi S, Kikuchi M, Yasuma TR, Ota I, Kensaku M, Terasaki H. Intravitreal injection of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results after 12 months and multiple regression analysis. Retina 29:1242–1248.

146. Fonk ACO, Schatz H.: Central retinal vein occlusion in young adults. Surv Ophthalmol. 1993;37:393-417.

147. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, et al.: Risk factors for retinal vein occlusion. A case-control study. Ophthalmology. 1992;99:509-514.

148. Çıtırık M, Tasdemir S, Beyazyıldız E, ve ark. Retina ven dal tıkanıklıklarında klinik seyir ve prognoz. Ret-Vit 2011;19:46-9.

149. Wong TY, Larsen EK, Klein R et al.: Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities&Cardiovascular Health studies. Ophthalmology. 2005;112:540-547.

150. Kang HM, Chung EJ, Kim YM, et al. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013;251:501-8.

151. Kim M, Yu SY, Kim ES, et al. Intravitreal ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. Ophthalmologica 2012;227:132-8.

152. Analysis of Visual Prognosis and Correlative Factors in Retinal Vein Occlusion. Huirong Zhang, Yingjie Xia. 100083, Beijing, China : Department of Ophthalmology, Third Hospital, Beijing University, 2002, Cilt 3.

153. Hayreh, Sohan Singh; Podhajsky, Patricia A.; Zımmerman, M. Bridget. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. Ophthalmology, 2011, 118.1: 119-133. e2.

154. Chung EJ, Hong YT, Lee SC, et al. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:1241-7.

155. . Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P (2005) Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 140:200–206.

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

157. Yamaike N, Tsujikawa A, Ota M, Sakamoto A, Kotera Y, Kita M, Miyamoto K, Yoshimura N, Hangai M (2008) Three-dimensional imaging of cystoid macular edema in retinal vein occlusion. Ophthalmology 115:355–362.

158. Ota M, Tsujikawa A, Kita M, Miyamoto K, Sakamoto A, Yamaike N, Kotera Y, Yoshimura N (2008) Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. Retina 28:1502–1508.

159. Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK Jr, Gross NE (2003) Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. Retina 23:343–347.

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

161. Shin HJ, Chung H, Kim HC (2011) Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol 89:35–40.

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

163. Wolf-Schnurrbusch, U. E., et al. Predictors for visual outcome prior to anti-VEGF therapy in vascular occlusive diseases. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2010, 51.13: 4379-4379.

164. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al.Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2007;91:1644-9.

165. Moon BG, Cho AR, Kim YN, Kim JG. Predictors of refractory macular edema after branch retinal vein occlusion following intravitreal bevacizumab. Retina. 2018;38:1166e1174.

166. Chhablani J, Kim JS, Freeman WR, et al. Predictors of visual outcome in eyes with choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab monotherapy. Int J Ophthalmol 2013;6:62-6.

167. Spandau U, Wickenhauser A, Rensch F, et al. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:118-9.

168. Haller, Julia A., et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion: twelve-month study results. Ophthalmology, 2011, 118.12: 2453-2460.

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

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

171. CHAN, Errol W., et al. Disorganization of retinal inner layers and ellipsoid zone disruption predict visual outcomes in central retinal vein occlusion. Ophthalmology Retina, 2019, 3.1: 83-92.

172. Mımounı, Michael, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with macular edema secondary to vein occlusion. American Journal of Ophthalmology, 2017, 182: 160-167.

173. Babıuch, Amy S., et al. Association of disorganization of retinal inner layers with visual acuity response to anti–vascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion. JAMA ophthalmology, 2019, 137.1: 38-46.

174. Lee H, Lee J, Chung H, Kim HC. Baseline special domain optical coherence tomographic hyperreflective foci as a predictor of visual outcome and recurrence for central serous choroidoretinopathy. Retina 2016;36(7):1372-1380.

175. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C (2009) Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. Ophthalmology 116:914–920.

176. Coscas, Gabriel, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. Ophthalmologica, 2013, 229.1: 32-37.

177. Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, Uji A, Akagi T, Horii T, Ueda-Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N. Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. Retina 2014;34(4):7.

178. Piri N, Nesmith BL, Schaal S. Choroidal hyperreflective foci in Stargardt disease shown by spectral-domain optical coherence tomography imaging: correlation with disease severity. JAMA Ophthalmol 2015;133(4):398-405.

179. Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. Hyperreflective foci as an independent visual outcome predictor in macular edema due to retinal vascular diseases treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab.Retina 2016;36(12):2319-2328.

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

181. Akagı-Kurashıge, Yumiko, et al. Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology, 2012, 250.8: 1129-1136.

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

183. Tang, Fusheng, et al. Optical coherence tomography predictors of short-term visual acuity in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion treated with intravitreal conbercept. Retina, 2020, 40.4: 773-785.

184. Backhouse, O., et al. Familial thrombophilia and retinal vein occlusion. Eye, 2000, 14.1: 13-17.

185. Xu, Liang, et al. Smoking and retinal vein occlusions. the Beijing Eye Study. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2010, 248.7: 1045-1046.

186. Hayreh, Sohan Singh. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. Progress in retinal and eye research, 2014, 41: 1-25.

187. Rong, Andrew J., et al. Predictors of neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion. American journal of ophthalmology, 2019, 204: 62-69.

188. Clemmet RS, Kohner EM, Hamilton AM. The visual prognosis in retinal branch vein occlusion. Trans Ophthalmol 1986; 104:34-41.

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