

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKÜLA ÖDEMİ
TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB
ENJEKSİYONUNUN POSTOPERATİF 1. AY GÖRME
KESKİNLİĞİ VE MAKÜLA KALINLIĞINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeref İSTEK

EYLÜL-2012

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKÜLA ÖDEMİ
TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB
ENJEKSİYONUNUN POSTOPERATİF 1. AY GÖRME
KESKİNLİĞİ VE MAKÜLA KALINLIĞINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeref İSTEK

DANIŞMAN

Doç. Dr. Gürsoy ALAGÖZ

EYLÜL-2012

ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Gürsoy Alagöz danışmanlığında doktora öğrencisi Şeref İstek tarafından tez başlığı “Retina Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonunun Postoperatif 1. Ay Görme Keskinliği ve Maküla Kalınlığına Etkisi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı/..../..... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Ramazan Akdemir

Dekan

BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'ndan 30.11.2011 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi, bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent hakkı veya telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 04.09.2012

Dr. şeref İSTEK

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde uzmanlık eğitim sürem içinde yetişmemde büyük emeği olan; bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan klinik şefimiz, çok değerli hocam Doç. Dr. Gürsoy ALAGÖZ'e, tezimde özel gayretle yardımcı olan Op. Dr. Özlem BURSALI'ya, kliniğimizin tüm uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teőekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. şeref İSTEK

İÇİNDEKİLER

ONAY	
BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar.....	vii
RESİMLER.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Maküla ve Komponentleri: Umbo, Foveola, Fovea, Parafovea ve Perifovea.....	4
2.2. Maküla Ödeminin Fizyopatolojisi ve Etiyopatogenez.....	5
2.3. R.V.D.T.'nin Epidemiyoloji, Fizyopatoloji ve Etiyopatogenezini.....	7
2.4. R.V.D.T. ve Sistemik Beraberlikleri.....	8
2.5. R.V.D.T. Kliniği.....	9
2.6. R.V.D.T.'de Tanı ve Yardımcı Testler.....	10
2.7. R.V.D.T.'de Ayırıcı Tanı.....	11
2.8. R.V.D.T.'de Patoloji.....	12
2.9. R.V.D.T.'de Tedavi.....	12
2.9.1. R.V.D.T.'de Lazer Fotokoagülasyon Uygulaması.....	14
2.9.2. R.V.D.T.'de İntravitreal İlaç Uygulamaları.....	16
2.9.2.1. R.V.D.T.'de İ.V.T.A. Enjeksiyonu Uygulaması.....	16
2.9.2.2. R.V.D.T.'de İntravitreal Uygulanan Anti-V.E.B.F. İlaçlar: Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab.....	17
2.10. R.V.D.T.'de Takip ve Sonuç.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36

ÖZET.....	49
SUMMARY.....	50
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	71

KISALTMALAR

F.F.A.	: Fundus floresein anjiyografi
İ.V.B.	: İntravitreal bevacizumab
İ.V.T.A.	: İntravitreal triamsinolon asetonid
O.K.T.	: Optik koherans tomografi
R.V.D.T.	: Retina ven dal tıkanıklığı
R.V.T.	: Retina ven tıkanıklığı
S.M.K.	: Santral maküla kalınlığı
S.R.V.T.	: Santral retina ven tıkanıklığı
V.E.B.F.	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
V.E.B.F.-R.	: Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü
Y.B.M.D.	: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

ŞEKİLLER

Şekil 1	: R.V.D.T. olgularının cinsiyet dağılımı.....	27
Şekil 2	: R.V.D.T. olgularının yaş dağılımı.....	27
Şekil 3	: R.V.D.T. çeşitlerinin dağılımı.....	28
Şekil 4	: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası görme keskinliği logMAR değerleri ortalamaları.....	30
Şekil 5	: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası S.M.K. ortalamaları.....	31
Şekil 6	: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası görme keskinliği logMAR değerleri.....	32
Şekil 7	: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası S.M.K. değerleri.....	32
Şekil 8	: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası görme keskinliği ve S.M.K. dağılımı.....	33

TABLÖLAR

Tablo 1	: R.V.D.T. nedeniyle İ.V.B. enjeksiyonu yapılan olguların özellikleri.....	26
Tablo 2	: Olguların R.V.D.T. lokalizasyonları.....	28
Tablo 3	: R.V.D.T. olgularının verileri.....	29
Tablo 4	: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası görme keskinliği ve S.M.K. verileri istatistiksel analiz sonuçları.....	31
Tablo 5	: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi logMAR değerlerine göre istatistiksel analiz sonuçları.....	34

RESİMLER

- Resim 1** : R.V.D.T. olan bir olgunun İ.V.B. enjeksiyonu öncesi maküla O.K.T. görünümü.....33
- Resim 2** : R.V.D.T. olan bir olgunun İ.V.B. enjeksiyonu sonrası maküla O.K.T. görünümü.....34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retina ven tıkanıklığı (R.V.T.), diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır (Cugati et al., 2006). Santral retina ven tıkanıklığı (S.R.V.T.) ve retina ven dal tıkanıklığı (R.V.D.T.) olarak iki tipi mevcuttur. R.V.D.T., S.R.V.T.'ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

R.V.D.T.'de görme kaybının önemli nedenlerinden biri maküla ödemidir. Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu sonuçlarına göre R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödeminde grid lazer fotokoagülasyonu uygulamasının etkili olduğu bildirilmiştir (Finkelstein, 1986, The Branch Vein Occlusion Study Group., 1984, Esrick et al., 2005). R.V.D.T.'de neovasküler komplikasyonlarda da lazer tedavisi faydalı bulunmuştur (Branch Vein Occlusion Study Group., 1986). Ancak lazer tedavisi birkaç seansta tamamlanabilmektedir (Esrick et al., 2005, Battaglia Parodi et al., 1999). R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi için lazer tedavisi alanlar, almayan kontrol grubuna göre Snellen eşelinde 2 veya daha fazla sıra görme kazancı sağlamışlardır (The Branch Vein Occlusion Study Group,1984). Fakat yoğun maküla hemorajilerinin ve maküla iskemisinin varlığında lazer uygulanamamaktadır (Hayreh et al., 1993). Makülaya lazer fotokoagülasyon uygulanması geri dönüşümsüz parasantral retinal doku hasarına ve parafoveal skotom gelişimine neden olabilmektedir (The Branch Vein Occlusion Study Group,1984). Bundan dolayı erken dönemde lazer tedavisi uygulamaya karar vermek zorlaşmakta ve tedavi gecikmektedir.

R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemini tedavi etmek için uygulanan başka bir tedavi şekli olan intravitreal triamsinolon asetonid (İ.V.T.A.) enjeksiyonu ile başarılı sonuçlar elde edilirken, katarakt ve göz içi basınç artışı gibi önemli komplikasyonlar

gözlenmektedir (Degenring et al., 2003a, Cekic et al., 2005a). Bu komplikasyonlar nedeniyle İ.V.T.A. enjeksiyonu daha az tercih edilmektedir.

Retina içi neovaskülarizasyonun gelişmesinde ve vasküler geçirgenliğin artmasında rol oynayan en önemli anjiyojenik faktörün vasküler endotelial büyüme faktörü (V.E.B.F.) olduğu gösterilmiştir (Adamis et al., 1994, Aiello et al., 1994, Tolentino et al., 1996, Tolentino et al., 2002). Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (Y.B.M.D.), S.R.V.T., R.V.D.T., proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, psödo fakik kistoid maküla ödemi gibi vasküler geçirgenliğin arttığı ve oküler neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıkların tedavisi için V.E.B.F.'nin farmakolojik inhibisyonu tedavi yöntemi olarak denenmekte ve kullanılmaktadır.

Anti-V.E.B.F. ajan olan bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından kanser tedavisinde kullanımına onay verilen bir ajandır (Hurwitz et al., 2004, Ferrara et al., 2004, Marshall, 2005). Neovasküler dokudaki damarlanmayı azaltmak için metastatik kolorektal kanser olgularında sistemik olarak kullanım onayı almış olan bevacizumabın oküler neovasküler hastalıklarda kullanımı denenmiştir. Y.B.M.D.'ye bağlı subkoroidal neovasküler membran, proliferatif diyabetik retinopati, S.R.V.T., R.V.D.T., diyabetik maküla ödemi ve psödo fakik kistoid maküla ödemi gibi neovasküler oküler hastalıklarda intravitreal bevacizumab (İ.V.B.) enjeksiyonu ile erken dönemde başarılı sonuçlar elde edildiğini belirten çalışmalar yayınlanmıştır (Rosenfeld et al., 2005b, Avery et al., 2006, Spaide et al., 2006, Spaide and Fisher, 2006, Haritoglou et al., 2006, Mason et al., 2006).

Retina ven tıkanıklığında göz içinde artmış V.E.B.F. salınımı olmaktadır (Boyd et al., 2002). S.R.V.T.'ye bağlı maküla ödemini tedavi etmek için İ.V.B. enjeksiyonu yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Rosenfeld et al., 2005a, Iturralde et al., 2006, Spandau et al., 2006, Costa et al., 2007, Pai et al., 2007, Stahl et al., 2007, Priglinger et al., 2007). S.R.V.T.'de elde edilen başarılı sonuçların ardından R.V.D.T.'de de aynı tedavi kullanılmış ve erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Rabena et al., 2007, Kreutzer et al., 2008, Spandau et al., 2007).

Literatür R.V.D.T.'de anti-V.E.B.F. molekül olan bevacizumab kullanımı ile ilgili birçok çalışma içermektedir. Bizim çalışmamızda da R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi olan hastalarda İ.V.B. enjeksiyonu uygulanmıştır. Biz retrospektif olan bu çalışmada, R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi için İ.V.B. enjeksiyonu yapılmış hastaların görme keskinliklerinin ve santral maküla kalınlıklarının (S.M.K.) değişimini inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MAKÜLA VE KOMPONENTLERİ: UMBO, FOVEOLA, FOVEA, PARAFOVEA, PERİFOVEA

Maküla: Temporal damar yaylarıyla sınırlanan, foveayı çevreleyen ve horizontal çapı 5,5 mm olan santral retina alanı maküla olarak tanımlanmıştır. Bu santral alan merkezden periferine doğru umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea olarak isimlendirilen bölümlere sahiptir (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

Umbo: Bu bölgede görme keskinliği çok yüksektir. Genellikle fovea veya makülanın merkezini tanımlamak için kullanılır. Umbo 150 ile 200 µm genişlikte olup, en yüksek koni konsantrasyonu buradadır. Konilerin merkezi buketi olarak adlandırılır (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

Foveola: Fovea tabanı ile çevrelenmiş bölgeye foveola denir. Foveola 350 µm genişlikte, 150 µm kalınlıktadır. Bu bölge avasküler olup yoğun şekilde paketlenmiş konilerden oluşur. Foveola ve umbonun baskın fotoreseptörü konilerdir (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

Fovea: Makülanın merkezindeki fovea 1,5 mm genişlikte olup, retina merkezindeki çöküntüyü temsil eder. Foveadaki iç koni segmentleri dış sınırlayıcı membranla birbirlerine bağlıdırlar. Konilerin iç aksonları radyal olarak periferine uzanır ve dış pleksiform tabakada Henle liflerini oluştururlar. Konilerin iç ve dış segmentleri iç sınırlayıcı membranın hemen altında bulunan Müller hücrelerinin uzantıları ile sarılmış durumdadır (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

Parafovea: Foveayı çevreleyen yaklaşık 0,5 mm genişliğindeki alandır.

Perifovea: Parafoveadan makülanın dış sınırına uzanan 1,5 mm genişliğindeki alandır.

2.2. MAKÜLA ÖDEMİNİN FİZYOPATOLOJİSİ VE ETİYOPATOGENEZİ

Kistoid maküla ödemi birçok oküler hastalığın iyi bilinen bir sonucu olup, intraselüler ve ekstraselüler olarak retina dokusunda biriken sıvıyı tanımlamaktadır. Ekstraselüler sıvı birikimi kist oluşumu için ana neden olarak düşünülse de Müller hücrelerinin şişmesi de kistoid maküle ödemi gelişmesine eşlik etmektedir. Ödem oluşumunun temel mekanizması, pigment epitel hücreleri (dış kan retina bariyeri) veya vasküler endotelial hücreler arasındaki (iç kan retina bariyeri) sıkı bağlantıların yıkılmasıdır. Travmatik, vasküler ve enflamatuvar oküler hastalıkların rol oynadığı kan retina bariyeri yıkımı sonrası damar içindeki serum retina intersitisiyumunda birikir. İntraretinal sıvı dağılımı iki difüzyon bariyeri olarak bilinen iç ve dış pleksiform tabakalarda kısıtlanınca, kist formasyonu şeklinde birikim gerçekleşir (Bringmann et al., 2004).

Rehak ve arkadaşları (2009a) deneysel olarak R.V.D.T.'yi inceledikleri çalışmalarında R.V.D.T. sonrası 1. günde nöral retinadaki V.E.B.F. ekspresyonunun artmış olduğunu, V.E.B.F. seviyesinin 3. günde normal seviyeye döndüğünü ve Müller hücrelerinde ozmotik şişme olduğunu gözlemişlerdir. Müller hücrelerinin ozmotik şişmesinin nöral dejenerasyon ve ödem gelişimine neden olduğu düşünülmüş ve R.V.D.T.'de V.E.B.F. ekspresyonunda artış olduğu bulunmuştur (Rehak et al., 2009a).

Maküla ödemi iç kan-retina bariyeri olarak bilinen retina vasküler endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkılması veya dış kan retina bariyeri olarak bilinen retina pigment epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların (zonula okludens, zonula adherens) yıkılması sonucu oluşur (Marmor, 1999). Kistoid maküla ödemi olarak tariflenen maküla ödeminde ışınsal olarak yerleşmiş boşluklarda oftalmoskopik şeffaf sıvı görünümü sıklıkla tespit edilir. Kenarları ince ve yüksek reflektivitede,

merkezleri azalmış reflektivitede olan kistler değişken ışık refleksi ile tespit edilirler. Histolojik çalışmalar kistlerin, retinadaki hücrelerin yerlerinden ayrıldığı bölgeler olduğunu göstermektedir. İç ve dış pleksiform tabakalar, retina boyunca sıvının geçişi için yüksek direnç bölgelerini temsil etmekte ve bu da kistoid maküla ödeminin histolojik olarak ve optik koherans tomografide (O.K.T.) neden makülada gözlendiğini açıklamaktadır (Antcliff et al., 2001).

Maküla ödemi gelişiminde metabolik, iskemik, mekanik, hidrostatik, enflamatuvar, herediter ve toksik faktörler rol oynamaktadır. Enflamatuvar bozukluklar, intraoküler cerrahi, lazer prosedürleri, üveitik sendromlar, diyabetik retinopati, radyasyon retinopatisi, retina ven tıkanıklıkları (R.V.T.), hipertansif retinopati, retina arter makroanevrizması, Coats hastalığı, 'idyopatik retinal vaskülit-anevrizma ve nöroretinit sendromu', retinitis pigmentoza, otozomal dominant kistoid maküler ödem, epiretinal membran, miyopik traksiyon makülopatisi, eksudatif ve traksiyonel retina dekolmanı, koroidal kavernöz hemanjiyom, retinal kapiller hemanjiyom, koroidal melanom, optik disk piti, optik disk kolobomu, diyabetik papillopati, koroidal vasküler hastalıklar, ilaç reaksiyonları, prostaglandin analogları, epinefrin, nikotinic asit, dozetaksel, paklitaksel, tamoksifen ve tiazolidindionlar kistoid maküla ödemi etiolojisinde yer almaktadırlar (Johnson, 2009).

Retina ven tıkanıklığında tıkanıklık sahasının distalindeki vende venöz tromboza bağlı intravasküler basınç artışı olmaktadır. Retinal kapillerlerdeki artmış transmural hidrostatik basınç gradiyenti, intravasküler sıvının ekstraselüler boşluğa geniş miktarda transüstasyonuna neden olur. V.E.B.F. gibi sitokinlerin hipoksik retinada artışı ile kan-retina bariyeri yıkılmaya devam eder ve ekstraselüler sıvı artar. Böylece S.R.V.T. ve R.V.D.T.'de tedavisi zor olan ve görmeyi azaltan maküla ödemi oluşur. Maküler hemoraji ve iskemi maküla ödeminin neden olduğu görme azalmasını daha da artırabilir (Johnson, 2009).

2.3. R.V.D.T.'NİN EPİDEMİYOLOJİ, FİZYOPATOLOJİ VE ETİYOPATOGENEZİ

Retina ven tıkanıklıkları, retina veninin tıkandığı yere göre iki genel sınıfa ve klinik tabloya ayrılır. Bunlar retina veninin lamina kribroza seviyesinde tıkanması ile oluşan S.R.V.T. ve retina veninin ana dallarından birinin tıkanması ile oluşan R.V.D.T.'dir. Hemisantral ven tıkanıklıkları ise R.V.D.T. sınıfı içinde yer alsa da bazı çalışmalar hemisantral retina ven tıkanıklığını S.R.V.T.'nin alt türü olarak değerlendirir (Hayreh et al., 1994).

Hayreh (2005) retina ven tıkanıklığını üç ana sınıfta tanımlamıştır.

1. S.R.V.T. : İskemik ve iskemik olmayan (Bu iki form; patogenez, prognoz ve tedavi açısından farklılıklar içerir.)
2. Hemisantral retina ven tıkanıklığı: İskemik ve iskemik olmayan
3. R.V.D.T. : Tutulan venöz dala bağlı olarak major R.V.D.T. ve maküler R.V.D.T.

R.V.D.T., S.R.V.T.'den yaklaşık olarak 3 kat daha sık gözlenmektedir. R.V.D.T. erkekleri ve kadınları eşit olarak etkilemekte ve en sık 60 ve 70 yaşlarda gözlenmektedir (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009). Toplum temelli yapılan araştırmalar R.V.D.T.'nin prevalansının %0,6 ile %1,6 arasında bulunduğunu, 40 yaş üstü kişilerde insidansını 1000 kişide 2,14 olduğunu göstermektedir (Klein et al., 2000, Mitchell et al., 1996, David et al., 1988). Retina ven tıkanıklığı epidemiyolojisi ile ilgili yapılan 'The Beaver Dam Eye Study' adlı çalışmada R.V.D.T. hastalığının prevalansı ve 5 yıllık insidansı %0,6 olarak bulunmuştur (Klein et al., 2000).

Birçok epidemiyolojik ve histopatolojik kanıt altta yatan patogenezin arteriyoller hastalık olduğunu göstermektedir. R.V.D.T. hemen her zaman arter ve venin ortak adventisiyal kılıf paylaştıkları arteriyovenöz çaprazlaşma yerinde olmaktadır. Çaprazlaşma yerinde arter venin üzerinde yer almaktadır (Duker and Brown, 1989). Aterosklerotik arterin vene kompresyonunun; türbülant kan akımına ve takip eden trombüs oluşumu ve ven obstrüksiyonuna neden olduğu hipotez edilmektedir.

Arteriyovenöz çaprazlaşma çizgileri süperotemporal bölgede belirginleştiği için bu bölgede tıkanma sık olmaktadır. Tıkanma çaprazlaşma bölgesinde ven içindeki trombüs nedeni ile olur (Frangieh et al., 1982). Üst temporal damarlarda tıkanma alt yarıya nazaran daha sık görülür. Ven dal tıkanıklıklarının %98'i temporal kadranda, bunların %63'ü ise arteriyovenöz çaprazlaşmalarının sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşur. Diğer olgularda alt temporal ven dalları etkilenir. Bütün ven dal tıkanıklıklarının yaklaşık %17'si makülayı drene eden küçük damarların tıkanıklıkları ile oluşur (Joffe et al., 1980). Nazal kadrandaki ven dal tıkanıklıkların klinik bulgu vermemesinden dolayı az oranda (%1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. R.V.D.T. geçiren olguların %5-10'unda diğer gözde ven dal tıkanıklığı gelişir (The Branch Vein Occlusion Study Group., 1984, Joffe et al., 1980).

2.4. R.V.D.T. VE SİSTEMİK BERABERLİKLERİ

R.V.D.T. ile ilgili risk faktörlerini araştıran bir çalışmada R.V.D.T. vakalarının %50'den fazlası sistemik hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (The Eye Disease Case-control Study Group., 1993b). Diyabet, dislipidemi, koroner arter hastalığı, yüksek vücut kitle indeksi, sigara içiciliği, sistemik lupus eritematozis, sarkoidoz, sifiliz, polisitemia rubra vera, multiple myelom, lösemi, oral kontraseptif ve diüretik kullanımı R.V.D.T. ile ilişkili olabilecek diğer risk faktörleridir (Rehak and Wiedemann, 2010).

Gençlerde hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamakla beraber bazı yazarlar trombofilinin muhtemel rolüne değinmişlerdir (Kuhli-Hattenbach et al., 2009, Rehak et al., 2008). R.V.D.T. ile hiperviskozite ve trombofili ilişkisini inceleyen çalışmalara göre antifosfolipit sendromu antikoru, hiperhomosisteinemi, aktive protein C rezistansı (faktör 5 Leiden mutasyonu), protein C ve protein S eksikliği, antitrombin eksikliği, protrombin gen mutasyonu (g20210a) ve yüksek hematokrite bağlı hiperviskozite hastalıkla ilişkili olabilecek risk faktörleridir (Rehak et al., 2008, McGrath et al., 1978, Janssen et al., 2005, Cahill et al., 2003b, McGimpsey et al., 2009, Rehak et al., 2009b, Martin et al., 2000, Christoffersen and Larsen, 1999).

Lokal oküler hastalıklardan özellikle inflamatuvar karakterde olan toksoplazmazis, Eales' hastalığı, Behçet sendromu ve sarkoidozda; ayrıca makroanevrizma, Coats' hastalığı, retinal kapiller hemanjiyomlar ve optik sinir drusenlerinde R.V.D.T. gözlenebilir (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

2.5. R.V.D.T.'NİN KLİNİĞİ

R.V.D.T. hastaları genelde ani başlangıçlı bulanık görmeden veya görme alanı defektinden şikayet ederler. Retinal hemorajiler R.V.D.T. için karakteristik olan retina ven dağılım bölgesinde, apeksi üçgen konfigürasyonunda olan, alev tarzı kanamalar olarak izlenirler. Tıkanıklığın derecesine göre intraretinal hemorajilerin yoğunluğu ve görme keskinliği değişiklik gösterir (Rehak and Wiedemann, 2010).

Fundus görünümü ven tıkanıklığının ciddiyetine göre değişiklik gösterebilir. Akut evre R.V.T.'de intraretinal hemoraji, sert eksuda, yumuşak eksuda, optik disk ödemi, maküler ödem, dilate kıvrımlı venler mevcutken; kronik R.V.T.'de venöz kılıflanma, kistoid maküler ödem, RPE atrofisi, epiretinal membran, şant damarları, neovaskülarizasyonlar gözlenir. Hasta neovaskülarizasyonun geç komplikasyonları olan vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve neovasküler glokom ile de göz hekimine başvurabilir (Rehak and Wiedemann, 2010, Rehak and Rehak, 2008).

R.V.D.T. vakalarında fundus floresein anjiyografide (F.F.A.) 5 disk çapı ve üstü perfüze olmayan alanı olan gözlerde %36 oranında retinal neovaskülarizasyon gelişmektedir (Branch Vein Occlusion Study Group., 1986). R.V.D.T. hastalığının klinik seyri; etkilenmiş alanın arteryel kanlanması, tıkanma bölgesinin yeri ve kollateral dolaşımın etkinliğine bağlıdır. Kronik maküla ödemi veya neovaskülarizasyondan kaynaklanan vitreus hemorajisi prognozu kötüleştirir (Branch Vein Occlusion Study Group., 1986). Persistan maküla ödemi ve retinal neovaskülarizasyon geriye dönük olarak vakaların %25 ve %60'ında gelişmektedir (Hayreh et al., 1983, Finkelstein, 1986). Kronik maküla ödemi olan R.V.D.T. hastalarının %14'ünün 20/40 ve üstü görme keskinliğine , %86'sının 20/50 ve altı görme keskinliğine sahip oldukları bulunmuştur (Gutman, 1977). İskemik maküla

ödemi olanlar perfüze maküla ödemi olanlara göre daha kötü görme keskinliği prognozu gösterirler (Shilling and Jones, 1984).

Başlangıç görme keskinliği makülanın oksijen durumunu gösteren çok hassas bir göstergedir. Bundan dolayı başlangıç görme keskinliği önemli bir prognostik faktördür. Altı adet çalışmanın meta analizi olan yayında R.V.D.T. hastalarından başlangıç görme keskinliği 20/200 ve altı olanların, başlangıç görme keskinliği 20/50 ve üstü olan R.V.D.T. hastalarına göre daha kötü görme prognozuna sahip oldukları sonucuna varılmıştır (Rehak and Rehak, 2008). Dolayısıyla hastanın başlangıç kliniği hastanın tedavi, takip ve prognozunda yol gösterici olmaktadır.

2.6. R.V.D.T.'DE TANI VE YARDIMCI TESTLER

R.V.D.T. tanısı biyomikroskopik muayenede tıkanmış retina veninin dağılım bölgesine uyan retinal hemorajilerin gözlenmesiyle konur. F.F.A., R.V.D.T.'de tanı ve tedaviyi yönlendirmekle beraber maküla ödeminin ve iskeminin yaygınlığını tespit etmede önemlidir. İskemi bölgeleri bazen hemorajiler nedeniyle gizlenebilir. Ağır R.V.D.T.'de arteriyol dolumu yavaşlayabilir. Fakat etkilenmiş damarda venöz dolma hemen hemen her zaman akut fazda gecikmiştir. F.F.A.'da hipofloresans hemorajiden veya kapiller perfüzyon olmamasından kaynaklanmakta, dilate ve tortüöz damarlar izlenmektedir. Özellikle tıkanıklık yanındaki venöz damarlar floreseinle yaygın bir şekilde boyanabilir. Kollateral damarlar F.F.A.'da sızdırma göstermeyerek neovasküler damarlardan ayrılırlar. Arteriyovenöz çaprazlaşma yerinin proksimalinde ven duvarının boyanması ve floresein sızıntısı görülebilir. Klasik petaloid şekilli kistoid maküla ödemi birkaç saat kadranı kadar olabilir veya bütün foveayı kaplayabilir. İskemik maküla ödemi anjiyografide foveal avasküler zonun genişlemesi ve sızıntının görülmemesi ile tanımlanmıştır (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

F.F.A.'nın aksine girişimsel olmayan bir teknik olan O.K.T. retina tabakalarının yüksek çözünürlüklü kesitlerini verir. Ultrasonografiden farklı olarak ışık reflektivitesini kullanır. O.K.T. lazer ışığı diod ışık kaynağı tarafından infrarede

yakın dalga boyunda (~830nm) çıkar. Göz içi yapılara girer ve geri yansır. Cihaz içindeki ikinci bir ışın referans olur ve retinadan yansıyan ışınla arasındaki değişikliği ölçer (Boppart et al., 1998). O.K.T. retinanın histolojik görünümünü yansıtır. O.K.T.'nin tabanındaki kırmızı hat retina pigment epiteli, Bruch membranı ve koryokapillarisini gösterir. Bunun arasındaki ince kırmızı çizgi fotoreseptör iç ve dış segmentlerini belirtir. İç hücre tabakası düşük reflektivitede olduğundan sarı, yeşil ve mavi olarak gözlenir. Vitreus yansıtıcı olmadığından tipik olarak siyah olarak izlenir. Girişimsel olmayan, güvenli, rahat ve tekrarlanabilir olan O.K.T. ortam opasitesinden etkilenmez. O.K.T. vitreus hemorajisi, katarakt ve silikon yağı mevcudiyetinde dahi görüntü alabilmektedir (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

Spektral O.K.T.'ler tespit ettikleri görüntüleri saniyede 500 aksiyal ölçüm yaparak 7-8 µm çözünürlükte kesitler alarak işleyebilirler (Gloesmann et al., 2003). Bu da O.K.T.'yi maküla kalınlığının değerlendirilmesinde duyarlı bir yöntem yapmaktadır (Hee et al., 1998).

Retinal hemorajiler, lipid eksudalar, epiretinal membranlar R.V.D.T.'de O.K.T. ile tespit olunan bulgulardır. O.K.T.'de R.V.D.T.'nin akut fazında kistik değişikliklerin olduğu maküla ödemi görülür. Fovea santralinden geçen vertikal O.K.T. kesitinde ödemli ve normal retina arasında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi ven dal tıkanıklığı için patognomoniktir. O.K.T., R.V.D.T.'de gözlenen seröz maküla dekolmanını da gösterebilir (Lerche et al., 2001, Spaide et al., 2003).

O.K.T.; başlangıç maküla ödeminin miktarının belirlenmesinde, tedaviye başlangıç kararı almada ve yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesinde faydalı ve sık kullanılan bir tetkiktir.

2.7. R.V.D.T.'DE AYIRICI TANI

R.V.D.T. ayırıcı tanısında hipertansif retinopati, diyabetik retinopati, oküler iskemik sendrom, jukstafoveal retinal telenjiyektazi, retinal arter ve retinal ven kombine

tıkanıklığı, radyasyon retinopatisi bulunur (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

2.8. R.V.D.T.'DE PATOLOJİ

R.V.D.T. hastalarını inceleyen histopatolojik çalışma, bütün gözlerde ven tıkanıklığının olduğu bölgede taze ve rekanalize olmuş trombüs gözlemiştir (Frangieh et al., 1982). İncelenen gözlerin çoğunda tıkanıklığın olduğu dağılım sahasında retinanın iskemik atrofisi gözlenmiş ve bütün gözlerde değişen derecelerde ateroskleroz olduğu bulunmuştur. Arterlerin hiçbirinde trombüs izlenmemiştir (Frangieh et al., 1982). Arteriyovenöz çapraz yerinde venöz lümeninde hiçbir kan pıhtısı görülmezken endotel hasarı mevcut bulunmuştur. Arteriyovenöz çapraz yerinde rijit arterin vene mekanik kompresyonu türbılan akıma neden olmakta ve oluşan endotel hasarı ven tıkanıklığına sebep olmaktadır (Jefferies et al., 1993, Frangieh et al., 1982, Zhao et al., 1993).

2.9. R.V.D.T.'DE TEDAVİ

R.V.D.T.'de mevcut tedavi şekilleri hastalığın sekeli olan maküla ödemi, retinal neovaskülarizasyon, vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanına odaklanmıştır. Retina ven dal tıkanıklığının tedavisinde; antiplatelet ve antikoagülan ajanlar, hemodilüsyon, fibrinolitik tedaviler, lazer ile koryoretinal anastamoz oluşumu gibi patolojiyi geri çevirmek için farklı tedavi modaliteleri denenmiştir.

Oral asetilsalisilik asit, subkutan heparin veya intravenöz tromboliz ile sistemik tedavinin S.R.V.T. tedavisinde etkili olduğu gösterilememiş, R.V.D.T.'de ise böyle bir çalışma yayınlanmamıştır (Rehak and Rehak, 2008).

Rekombinan plazminojen aktivatörlerinin intravitreal veya direkt olarak retina venine uygulanmasının R.V.T. hastalarında görme keskinliğini artırdığı gösterilmiştir, fakat yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle bu teknik genel kabul görmemiştir (Weiss and Bynoe, 2001).

İntravenöz düşük doz rekombinan doku plazminojen aktivatörü kullanımının akut evre S.R.V.T. hastalarında hemodilüsyon yöntemine göre sonuç görme keskinliğini artırdığını bildiren çalışma mevcuttur, fakat aynı etki R.V.D.T.'de bahsedilmemiştir. Ayrıca bu tedavi şekli oküler neovaskülarizasyonu önlememiştir (Hattenbach et al., 2009).

Trokserutin ve tiklopidin eritrosit ve platelet agregasyonunu inhibe etmekte, böylece kan viskozitesini azaltarak retinal mikrosirkülasyonu artırmaktadırlar (Houtsmuller et al., 1984, Glacet-Bernard et al., 1994). Her iki maddenin de akut evre R.V.T.'de görme keskinliğini artırdığını bildiren çalışmalar olsa da bu tedavi şekli için kanıtlar yetersizdir (Mohamed et al., 2007).

Poupard ve arkadaşları (1986) dekstranla hemodilüsyonu heparin tedavisi ile karşılaştırmışlar ve her iki tedaviyi alanların 60'ıncı günde istatistiksel anlamlı görme keskinliğine sahip olduklarını belirtmişlerdir. Fakat günümüzde R.V.D.T.'de hemodilüsyon tedavisi genel kabul görmemektedir.

Lazer ile koroid ve retinal dolaşım arasında anastomoz oluşturulması tedavi yöntemi olarak denenmiş fakat vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, neovaskülarizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi yan etkiler nedeniyle başarılı bulunmamıştır (Fekrat et al., 1998, Bavbek et al., 2005).

R.V.D.T.'de cerrahi tedaviler pars plana vitrektomi, pars plana vitrektomi ile beraber arteriyovenöz şitotomi, internal limitan membran soyulması ve venöz kanülasyonu içermektedir (Osterloh and Charles, 1988, Lakhanpal et al., 2005, Mandelcorn and Nrusimhadavara, 2004, Shah et al., 2000, Tsujikawa et al., 2005). R.V.D.T.'de arter ve ven adventisya kılıfına pars plana vitrektomi ile yapılan cerrahi dekompresyonunun görme keskinliği düşük, seçilmiş vakalarda faydalı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Cahill et al., 2003a, Shah et al., 2000). Fakat bu tedavilerin tek başına görme iyileşmesinde yeterliliği açık değildir. Yamamoto ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışmada şitotomi ile beraber veya tek başına pars

plana vitrektomi yapılan olguları karşılaştırmış, her iki yöntemi de maküla ödeminin azaltmada etkili bulmuştur.

Bugüne kadar R.V.D.T.'de cerrahi tedaviyi inceleyen randomize çalışma yayınlanmamıştır (Rehak and Rehak, 2008). Güncel tedaviler R.V.D.T.'nin sekeli olan maküla ödemi ve neovaskülarizasyona odaklanmış durumdadır (Rehak and Wiedemann, 2010).

Günümüzde sıklıkla tercih edilen tedaviler lazer fotokoagülasyon uygulaması ve intravitreal ilaç uygulamalarıdır.

2.9.1. R.V.D.T.'de Lazer Fotokoagülasyon Uygulaması

Lazer tedavisi R.V.D.T. hastalarının tedavisinde etkisi kanıtlanmış ve klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılan bir tedavi şeklidir (The Branch Vein Occlusion Study Group,1984., Branch Vein Occlusion Study Group,1986., Esrick et al., 2005). Ven dal tıkanıklığında spontan iyileşme gözlenebildiği için ven tıkanıklığından 3. aya kadar lazer tedavisi yapılmadan beklenmesi önerilmektedir (Finkelstein, 1986). Tedavisiz maküler ven dal tıkanıklığı olgularının %20'sinde görme keskinliğinde düzelme görülebilmektedir (Joffe et al., 1980).

Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu'nun yaptığı çalışma R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde yapılmış olan en geniş randomize prospektif çalışmadır (The Branch Vein Occlusion Study Group,1984). Buna göre lazer tedavisi ile 20/40 ve altı görme keskinliği seviyelerine sahip, F.F.A.'da maküla ödemi olan hastalarda, tedavi almayan kontrol grubuna göre Snellen eşeliyle 2 veya daha fazla sıra görme kazancı sağlanmıştır.

Maküler grid lazer tedavisi; R.V.D.T. hastalarında, görme keskinliği 20/40 ve altında olanlara, hemorajilerin çoğunluğu retinadan çekildiğinde ve hastalığın başlangıcından 3-6 ay sonra maküla ödeminin azaltmak için önerilmektedir (Finkelstein 1986, The Branch Vein Occlusion Study Group., 1984). F.F.A.'da maküla iskemisi varsa lazer tedavisi önerilmemektedir (The Branch Vein Occlusion

Study Group., 1984). Grid lazer tedavisinde kripton kırmızısı kullanılabilmele birlikte argon lazer daha çok tercih edilmektedir (Finkelstein, 1992, The Branch Vein Occlusion Study Group., 1984, Kremer et al., 1990).

Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu periferel dağınık lazer fotokoagülasyon uygulamasının retinal neovaskularizasyon gelişimini ve vitreus hemorajisini azalttığını rapor etmişlerdir (Branch Vein Occlusion Study Group., 1986). Major retina ven dal tıkanıklığı olgularının %25'inden daha azında retina ve optik disk neovaskularizasyonu gelişmektedir. Retina neovaskularizasyonu gelişimi hastalığın ilk 6-12 ayı içinde gelişmekle beraber ilk 3 yılda herhangi bir zamanda da oluşabilir. Neovaskularizasyon gelişmesinde en önemli risk faktörü 5 disk çapı ve daha fazla alanda kapiller perfüzyon olmayan alanın olmasıdır (Branch Vein Occlusion Study Group., 1986). Retinal perfüzyonu olmayan alanları fazla olan gözlerin hepsi tedavi edilse bile, bu hastaların sadece %64'ünün neovaskularizasyon geliştirmedeği gözlenmiş; yalnızca neovaskularizasyon gelişen gözler tedavi edildiğinde ise vitreus hemorajisinin %61'den %29'a düştüğü belirtilmiştir. Ayrıca R.V.D.T. üst yarıda daha fazla olduğu için alt yarı görme alanındaki kayıp daha sık oluşmakta ve bu bölgenin erkenden lazerle tedavi edilmesi daha fazla yeti kaybına sebep olmaktadır. Bundan dolayı neovaskularizasyon gerçekleşmeden tedavi uygulamanın yaygın perfüzyon yokluğuna rağmen hiçbir avantajı olmadığı düşünülmüştür (Branch Vein Occlusion Study Group., 1986).

R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde şu basamaklar izlenir:

1. Görme keskinliği 20/40 ve altı olan hastada maküla ödemi değerlendirirken F.F.A. için retinal hemorajilerin temizlenmesi beklenmelidir.
2. Görme azalmasının nedeninin maküla ödemi mi yoksa maküla iskemisi mi olduğu aydınlatılmalıdır.
3. Üç ay içinde iyileşme olmazsa ve görme azalmasının nedeni maküla ödemi ise grid tarzda maküler fotokoagülasyon uygulanmalıdır. Görme azalmasının nedeni kapiller perfüzyon yokluğu ise lazer tedavisi önerilmez (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

R.V.D.T.'ye bağlı neovaskularizasyon tedavisinde Şu basamaklar izlenir:

1. Retinal hemorajiler yeterli olarak temizlendiğinde iyi kalitede F.F.A. tetkiki elde edilmelidir.
2. Beş disk alanından daha fazla perfüzyon olmayan alan tespit edilirse neovaskularizasyon gelişimini aramak için 4 aylık aralarla takip edilmelidir.
3. Neovaskularizasyon gelişirse etkilenmiş retina bölgesine, hafif beyaz ve 200-500 µm büyüklüğünde yanık olacak şekilde, bir yanık büyüklüğü boşluklarla argon lazer fotokoagülasyonu uygulanmalıdır (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

2.9.2.R.V.D.T.'de İntravitreal İlaç Uygulamaları

R.V.D.T.'de maküla ödemi tedavi etmek amacıyla intravitreal ilaçların kullanılması hastalığın moleküler düzeyde tedavisini hedefler. Kan retina bariyeri ilaçların sistemik dolaşımından retina içine geçişini engellediği için ilaçların intravitreal kullanımı daha etkili olmalarını sağlamaktadır.

2.9.2.1.R.V.D.T.'de İ.V.T.A. enjeksiyonu uygulaması

Steroidlerin maküla ödemi azaltmada etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olup multifaktöryel olduğu düşünölmektedir. Steroidlerin retinal kapiller endotel hücrelerdeki sıkı bağlantıların aktivitesini ve yoğunluğunu, V.E.B.F.'nin indüksiyonunu etkileyen faktörleri düzenleyerek ve V.E.B.F. gen ekspresyonunu önleyerek artırdıkları düşünölmektedir (Antonetti et al., 1999, Nauck et al., 1998, Sivaprasad et al., 2006, Zhang et al., 2008, Wang et al., 2008).

Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal steroidlerin kullanımı sonrası ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemi tedavisinde de kullanımları gündeme gelmiş ve R.V.D.T.'de İ.V.T.A. uygulamaları artmıştır (Cekic et al., 2005b, Chen et al., 2006).

Retina ven tıkanıklıklarında, İ.V.T.A. enjeksiyonu maküla ödemi azaltmada ve görme keskinliğini artırmada etkilidir. Maküla ödemi azaltıcı etki ilk uygulamada en fazla olup, tekrarlayan enjeksiyonlarda etki azalma eğilimi göstermektedir (Ip and

Kumar, 2002, Park et al., 2003, Chen et al., 2006, Degenring et al., 2003b, Chen et al., 2004, Jonas et al., 2005).

Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin tedavisi için uygulanan İ.V.T.A. enjeksiyonunda katarakt gelişimi ve göz içi basınç artışı gibi önemli komplikasyonlar gözlenmektedir (Ip and Kumar, 2002, Park et al., 2003, Degenring et al., 2003b, Chen et al., 2006, Cekic et al., 2005a).

Bugüne kadar en geniş randomize yayınlanmış çalışma olan SCORE (Standart Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion) çalışması R.V.D.T. hastalığında standart tedavi olan grid lazer fotokoagülasyon ile 1 ve 4 mg dozlarındaki triamsinolon asetonid enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmıştır (Scott et al., 2009). En son görme keskinliği açısından lazer grubu ve triamsinolon grupları arasında istatistiksel fark bulunmamış, fakat yan etkilerin oranı 4 mg'lık triamsinolon grubunda en yüksek bulunmuştur. Bu nedenlerden dolayı grid lazer fotokoagülasyon uygulaması R.V.D.T. hastaları için standart teknik olarak devam etmiştir (Scott et al., 2009).

Biyolojik yıkıma uğrayan deksametazon implantı (Ozurdex® Allergan) arka segmentte 3-4 ay boyunca salınım yaparak maküla ödeminin tedavisinde umut vaat etmektedir. Fakat bu yöntemin uygulanabilmesi için cerrahi girişim gerekmektedir (Kuppermann et al., 2007).

2.9.2.2.R.V.D.T.'de İntravitreal Uygulanan Anti-V.E.B.F. İlaçlar: Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab

Normal retinal damarlanmanın sıralı gelişimi ve idamesi proanjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörlerin denge içinde kalmasına bağlıdır. İskemi, enflamasyon veya neoplazi bu dengeyi bozup patolojik arka segment damar oluşumuna neden olabilmektedir (Gariano and Gardner, 2005). Yapılan çalışmalar retinada V.E.B.F.'nin artmış ekspresyonunun retina içi damarlanmayı artırdığını, V.E.B.F. reseptör sinyal yolağını inhibe eden antagonistlerin kullanımının retinal neovaskülarizasyonu inhibe ettiğini göstermiştir (Ozaki et al., 2000).

V.E.B.F. ilk olarak 1983'de vasküler geçirgenliği artıran tümör kaynaklı bir faktör olarak izole edilmiştir (Senger et al., 1983). V.E.B.F., platelet kaynaklı büyüme faktörü ailesinin bir üyesi olup patolojik anjiyogenez ve embriyonik vaskülogenezde rol oynamaktadır (Vitt et al., 2001). V.E.B.F.'nin en önemli uyarıcısı hipoksidir. Hipoksi V.E.B.F.'nin sentezini artırmaktadır. Hipoksi, hipoksi ile uyarılabilir faktör 1 alfa proteininin işaretlenmesini engeller; bu da V.E.B.F.'nin artmış seviyeleri ve ekspresyonu ile sonuçlanır (Ozaki et al., 1999). V.E.B.F. düzeyleri hipoksidede yükselmekte ve düşük oksijen basıncında V.E.B.F.'ye bağlı anjiyogenik yanıt oluşmaktadır (Pierce et al., 1996).

V.E.B.F. geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmaktadır. Gen 14 kilobazlık kodlama bölgesini kapsamış olup 6. kromozom (6p21.3) üzerinde bulunur (Tischer et al., 1991, Ferrara et al., 2003). V.E.B.F.'nin V.E.B.F.-A, V.E.B.F.-B, V.E.B.F.-C, V.E.B.F.-D ve viral homoloğu V.E.B.F.-E olmak üzere beş çeşidi bulunur (Li and Eriksson, 2001, Shibuya, 2003). V.E.B.F.-A geninin alternatif mesajcı RNA bölünmesi ile biyolojik olarak aktif 4 majör insan formu oluşur. Bu izoformlar 121, 165, 189 ve 206 amino asit içermektedir. V.E.B.F. 165 insan gözündeki baskın olan izoform olup heparin bağlayan homodimerik 45 kilo dalton ağırlığında bir glikoproteindir (Ferrara et al., 2003). V.E.B.F. 165'in patolojik neovaskülarizasyondan sorumlu olduğu, V.E.B.F. 121'in ise normal retinal vasküler fonksiyon için gerekli olduğu öne sürülmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2'nin (V.E.B.F.-R.) anjiyogenez sinyalini ileten ana V.E.B.F. reseptörü olduğuna inanılmaktadır (Ferrara et al., 2003). Bunlardan V.E.B.F.-R1 ve V.E.B.F.-R2 endotel hücreleri üzerinde iken V.E.B.F.-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır (Kliche and Waltenberger, 2001). V.E.B.F.-R.'lerin aktivasyonu endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar (Dvorak et al., 1995). V.E.B.F. biyolojik aktivitesinde nitrik oksiti mediyatör olarak kullanır. Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda, düzeyi hızla artan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 V.E.B.F. salınımında artışa yol açar. V.E.B.F.-A vasküler endotelial hücrelerde porların oluşumunu sağlayarak vasküler geçirgenliği artırmaktadır. Bu etkiyi endotel hücreleri arasındaki bağlantıları bozarak göstermektedir (Bates et al., 2002, Roberts and Palade, 1995).

V.E.B.F.'nin etkisi farklı seviyelerden inhibe edilerek önlenmektedir (Jung et al., 2002). Bu mekanizmaların başlıcaları V.E.B.F. ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), V.E.B.F. alt grubuna etkili monoklonal antikolar, V.E.B.F. reseptör blokerleridir. V.E.B.F.'ye karşı geliştirilmiş olan moleküllerden klinik kullanımda olanlar pegaptanib, ranibizumab ve bevacizumabdır.

Pegaptanip Sodyum (Macugen®): Yapısında 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20kD polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan sadece 165 aminoasitli V.E.B.F. 165'e bağlanabilme özelliği olan bir oligonükleotid yapıda aptamerdir (Ng et al., 2006). EyeTech Pharmaceuticals (OSI Pharmaceuticals) firması tarafından üretilmiş olup Amerika Birleşik Devletleri dışındaki ülkelerde Pfizer ilaç firması tarafından Macugen® adıyla satılmaktadır. İntravitreal pegaptanib enjeksiyonu ile Y.B.M.D. , diyabetik maküla ödemi ve R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Gragoudas et al., 2004, Cunningham et al., 2005, Wroblewski et al., 2010).

Ranibizumab (Lucentis®): V.E.B.F.'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu elde edilen güçlendirilmiş antikor parçasıdır. Ranibizumab (Lucentis®) monoklonal antikorun Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi V.E.B.F.-A izoformlarını nötralize eden bir antikor parçasıdır. Y.B.M.D., diyabetik maküla ödemi, R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödeminde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Campochiaro et al., 2010, Brown et al., 2011, Nguyen et al., 2006, Yamazaki et al., 2012).

Bevacizumab (Altuzan®): Bevacizumab V.E.B.F.'ne spesifik olarak bağlanan ve V.E.B.F.-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan insan monoklonal antikorudur (Ferrara et al., 2006, Meyer and Holz, 2011). Klinik olarak kullanıma giren ilk antianjiyojeniktir. Metastatik kolorektal karsinoma için geliştirilmiş ve Amerikan İlaç Komitesi tarafından onay almıştır (Hurwitz et al., 2004, Marshall, 2005, Ferrara et al., 2004). Bevacizumabın kanser tedavisinde sistemik kullanımı ile

hipertansiyon, proteinüri, arteriyel tromboz, gastrointestinal perforasyon, kanama ve tromboemboli gibi sistemik yan etkiler gözlenmiştir (Gordon and Cunningham, 2005). Sistemik yan etkileri iyi bilinmekle beraber intravitreal uygulama ile ilgili yan etkileri bilinmemektedir. Fakat ilacın intraoküler dozu sistemik dozundan oldukça küçük olup Y.B.M.D. hastalarında yapılmış faz 3 çalışma ilacın etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir (Tufail et al., 2010, Martin et al., 2011).

Bevacizumab fare epitoplalarının insana uygulanması ile fareden V.E.B.F.'ye karşı elde edilmiş ve insan bağışıklık sistemine uygun hale getirilmiştir. Aminoasit dağılımının %93'ü insan ve %7'si fare kökenlidir. Üretildiği ajanla aynı biyokimyasal ve farmakolojik özelliklere sahiptir, ancak daha az immün cevaba sebep olur ve daha uzun ömürlü bir ajandır (Presta et al., 1997).

Bevacizumab, deneysel araştırmalarda V.E.B.F.'nin endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasına engel olarak endotel hücrelerinin proliferasyonuna sebep olan reseptör dimerizasyonunu, buna bağlı olarak transfosforilasyon yoluyla aktivasyonunu ve hücre içi aktivasyonunu engellemektedir. Üzerinde iki adet antijen bağlama bölgesi (Fab, iki adet V.E.B.F. bağlama bölgesi) bulunur. Molekül ağırlığı 149 kDa olup iki hafif zincir ve iki ağır zincirden oluşan tam uzunlukta bir antikordur (Murat Karaçorlu, 2009).

Bevacizumabın farmakokinetiği hayvanlarda ve insanlarda araştırılmıştır. Tavşanlarda 1,25 mg bevacizumabın intravitreal enjeksiyonu sonrası vitreus yarılanma ömrünü 4,32 gün olarak bulunmuş, maksimum serum konsantrasyonları sekiz gün sonra elde edilmiştir. İntravitreal uygulama sonrası ilacın serum konsantrasyonu 4. haftada oldukça düşük seviyeye gelmiştir. Çok az miktarda bevacizumab enjeksiyon yapılmayan diğer gözün vitreusunda tespit edilmiştir (Bakri et al., 2007). İnsanlarda 1,5 mg ve 3 mg bevacizumabın intravitreal enjeksiyonu sonrası ilacın aköz yarılanma ömrü 9,82 gün olarak bulunmuştur. 1,5 mg veya 3 mg İ.V.B. enjeksiyonunda ilacın farmakokinetiği değişmemiş, 2 kat doz uygulandığında etkinlik süresinin iki katına çıkmadığı belirtilmiştir (Meyer et al., 2011).

Hayvanlarda İ.V.B. enjeksiyonu ile bevacizumabın toksik olmadığı elektrofizyolojik testlerle gösterilmiş, ilacın 24 saat içinde retinaya tam kat penetre olduğu, 4 hafta içinde de tamama yakınının retinadan uzaklaştığı belirtilmiştir (Shahar et al., 2006). İnsanlarda Y.B.M.D.'si olan hastalara İ.V.B. enjeksiyonu yapılmış, elektrofizyolojik testlerde maküla fonksiyonunun düzeldiği ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi izlenmediği belirtilmiştir (Maturi et al., 2006).

Deneysel hayvan çalışmalarında S.R.V.T.'ye bağlı iris neovaskülarizasyonlarının anti-V.E.B.F. ajanların kullanımı ile azaltıldığı ve önlenebildiği bilinmektedir (Adamis et al., 1996). S.R.V.T. olgularında vitreus içi bevacizumab enjeksiyonunun etkili olduğu bildirildikten sonra bu konuda birçok çalışma yapılmıştır (Rosenfeld et al., 2005a, Rosenfeld et al., 2005b). R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal 1,25 mg / 0,05 ml bevacizumab kullanılmış olan çalışmada, anatomik başarı ve görme keskinliğinde artış elde edilmiş olup belirgin yan etki gözlenmemiştir (Rabena et al., 2007). R.V.D.T. ve S.R.V.T.'nin birlikte değerlendirildiği çalışmada ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde 2,5 mg İ.V.B. enjeksiyonunun etkili bir tedavi şekli olabileceği belirtilmiştir (Schaal et al., 2007). Başka bir çalışmada 1,25 mg İ.V.B. enjeksiyonu, ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin azaltmada ve görme keskinliğini artırmada etkili bulunmuştur (Pai et al., 2007).

Literatürde bevacizumabın retina ven tıkanıklıklarında kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Retina ven tıkanıklığı tedavisi için bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğini araştıran çalışmalar uygulanan doz konusunda (1,25–2,0-2,5 mg) görme keskinliği açısından istatistiksel fark olmadığını göstermiştir. Erken tedavi ile görsel sonuçların daha iyi olduğu ve retina ven tıkanıklığı sonrası İ.V.B. enjeksiyonunun retina perfüzyonunu olumsuz etkilemediği belirtilmiştir. Bevacizumab enjeksiyonunun akut ve kronik retina ven tıkanıklıklarında etkili olduğu, daha önce radyal optik nörotomi, retinal endovasküler cerrahi, hemodilüsyon, yüksek doz sistemik steroid, argon lazer fotokoagülasyon ve İ.V.T.A. enjeksiyonu uygulanmış olgularda da kullanılabilirliği belirtilmiştir. Görmenin el hareketleri düzeyinde olduğu olgularda ve makülada kanaması olan olgularda da rahatlıkla

kullanılabileceği bilinmektedir (Murat Karaçorlu, 2009). Bevacizumabla yapılan açık uçlu faz 1 doz belirleme çalışmasında da 1, 1,5 veya 2,0 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile herhangi bir sistemik yan etki görülmemiştir (Murat Karaçorlu, 2009).

Günümüzde bevacizumabla eksudatif tip Y.B.M.D., retinal anjiyomatöz proliferasyon, patolojik miyopi, damarsı çizgilenmeler, Best'in vitelliform maküler distrofisi, santral seröz koryoretinopati, punktat iç koroidopati, multifokal koroidit, oküler histoplazmoz, koroid osteomu, üveitler, psödötümör serebri, peripapiller koroid neovaskülarizasyonları, idyopatik koroid neovaskülarizasyonları, proliferatif diyabetik retinopati, orak hücreli anemi, prematüre retinopatisi, Eales' hastalığı, idyopatik retinal vaskülit anevrizma nöoretinit (IRVAN) sendromu, diyabetik retinopati, S.R.V.T., R.V.D.T., psödo fakik maküla ödemi, üveitik maküla ödemi, tıkaçıcı vaskülit, retinitis pigmentosa, neovasküler glokom, radyasyona bağlı optik nöropati, radyasyon retinopatisi, makroanevrizma, vasoproliferatif tümörler, Coats hastalığı, jukstapapiller kapiller hemanjiyom, idyopatik maküler telenjiyektazi, polipoidal koroidal vaskülopati, herpetik kornea neovaskülarizasyonu, sikatrisyal pemfigoide bağlı kornea neovaskülarizasyonu gibi birçok hastalık tedavi edilebilmektedir (Murat Karaçorlu, 2009).

Tedavisiz R.V.D.T. hastalarının 1/3'ü 20/40 ve üstü görme seviyelerine sahip olurken; maküla ödemi, maküla iskemisi, maküla hemorajisi veya vitreus hemorajisi görme seviyelerinin az olmasına neden olur (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

2.9.10. R.V.D.T.'de Takip ve Sonuç

Lazer tedavisi R.V.T. hastalarında yerleşmiş bir tedavi şeklidir. Lazer tedavisi maküla ödemi için maküler grid fotokoagülasyon şeklinde, retinal neovaskülarizasyonu veya disk neovaskülarizasyonunu azaltmak için iskemik bölgeye dağınık fotokoagülasyon şeklinde uygulanmaktadır. Maküla ödeme

yönelik lazer tedavisi hastanın görme seviyesini iki harf sırası artırmaktadır (Branch Vein Occlusion Study Group., 1986, Finkelstein 1986).

Uzun süreli maküla ödeminin neden olduğu foveal retina pigment epiteli atrofisi, maküla deliği ve epiretinal membran gelişimi, persistan maküla ödemiyle vitreoretinal traksiyonun görülmesi ve retina dekolmanı kronik dönemde görmenin az olmasının sebepleri arasında yer almaktadır (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

R.V.D.T. olan hastaların yaklaşık %20'si neovaskülarizasyon geliştirir. Bu hastaların %60'ı aralıklı vitreus hemorajisi geçirebilirler. Lazer tedavisi vitreus hemorajisi sıklığını azaltır (Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, 2009).

R.V.D.T. hastalarında neovasküler komplikasyonları önlemek önem arz etmektedir. Lazer tedavisi bu takipte onaylanmış bir tedavi aracı olsa da intravitreal ilaç tedavileri bu takipte tedavi etme ve komplikasyonları önlemede etkili bir yöntem olacak gibi görünmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada 18/12/2009 ile 02/03/2012 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Bölümünde R.V.D.T. tanısı ile intravitreal bevacizumab (Altuzan®, Roche) enjeksiyonu yapılmış 32 hastanın verileri incelenmiştir. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı 30.11.2011 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Önceden intravitreal enjeksiyon ve lazer tedavisi olanlar, aktif neovaskularizasyonu olanlar, glokom, Y.B.M.D. ve diyabetik retinopatisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların göz içi bevacizumab enjeksiyonu için aydınlatılmış onamları alınmış, olgulara olası komplikasyonlar hakkında bilgi verilmiştir.

Tüm olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basınçları, ön segment ve arka segment fundus muayeneleri, F.F.A. ve O.K.T. tetkiklerini içeren tam oftalmolojik muayeneleri yapılmıştır. Olguların görme keskinlikleri, Eucaris marka TSCP 700 model cihaz ile ölçülmüş, F.F.A.'ları Kowa marka VX 10i model fundus kamera ile çekilmiştir. O.K.T. tetkiki dış merkezde Optovue marka İvue SD model cihaz ile yapılmıştır. O.K.T. cihazı ile maküla kalınlıkları ölçülerek, santral maküla bölgesindeki 1 mm çaplı dairesel alan S.M.K. olarak değerlendirilmiştir. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası maküla kalınlığı karşılaştırmalarında S.M.K. baz alınmıştır.

Olguların intravitreal enjeksiyonları, kliniğimizde ameliyathane koşullarında steril olarak uygulanmıştır. Enjeksiyon uygulanacak gözün kapak bölgesi %10 batikonla silinerek, 5 dakika bekletilmiştir. Steril şartlarda kapak spekulumu takıldıktan sonra konjonktivaya %5 batikon uygulanarak 3 dakika bekletilmiş ve konjonktiva serum fizyolojik ile yıkanmıştır. Üst temporal kadranda, pars plana bölgesinden, fakik

gözlerde limbusun 4 mm gerisinden, pseudofakik gözlerde 3,5 mm gerisinden 27 gauge iğne ile 1,25 mg / 0,05 ml İ.V.B. enjeksiyonu (Altuzan®) uygulanmıştır. Enjeksiyondan sonra, görme kontrolü ve göz tansiyonu değerlendirilmiştir. Gözler, kloramfenikol (Kemicetine®) içeren göz merhemi sürülerek kapatılmıştır. 1 saat sonra göz tansiyonları ve ön segmentleri biyomikroskopik olarak muayene edilmiştir. Göz tansiyonu ve ön segmenti normal olan hastalara 1 hafta süreyle, günde 5 defa, damlatılmak üzere ofloksasin (Exocin®) içeren damla reçete edilmiş, hastalar 1. gün, 1. hafta ve 1. ay olmak üzere kontrollere çağrılmıştır.

Çalışmamızda, olguların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası görme keskinliği seviyeleri ve S.M.K.'ları istatistiksel olarak Minitab 15 adlı program kullanılarak t testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak p değeri 0,05'in altındaki değerler anlamlı kabul edilmiştir. Bir hastamızda endoftalmi gelişmesi üzerine o hastanın verileri istatistiksel analizden çıkarılmıştır.

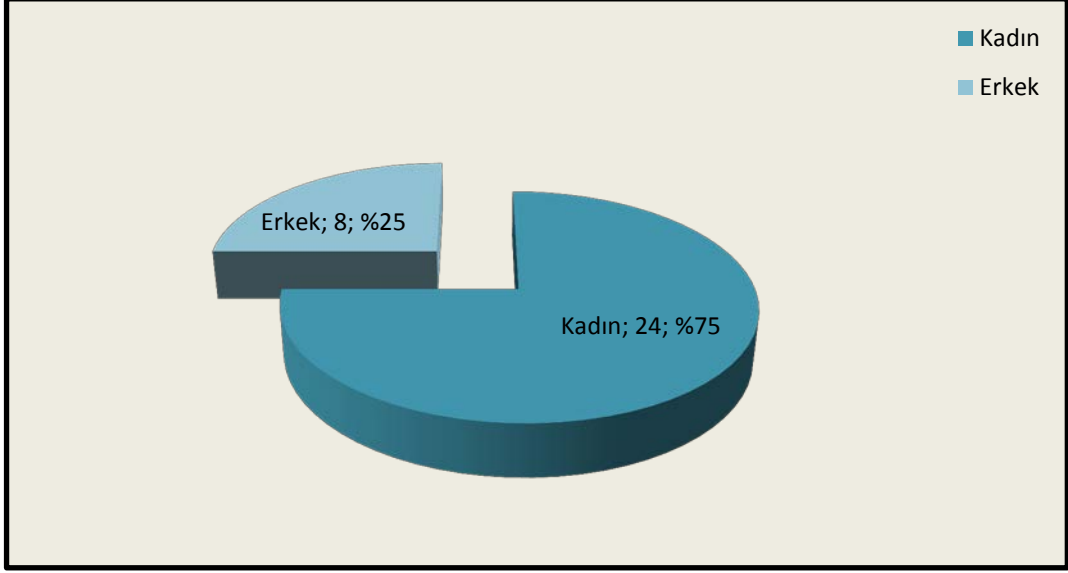
İstatistiksel araştırmada kullanabilmek için hastaların Snellen eşelindeki görme keskinlikleri Sağlık Bakanlığı Görme Keskinliği Puan Tablosundan yararlanarak logMAR değerlerine çevrilmiş ve incelenmiştir. Görme keskinliğini değerlendirirken 0,05'den küçük değerler için hastanın kaç metreden parmak saydığı kartlardan incelenerek logMAR eşdeğerine çevrilerek veriler düzenlenmiştir.

4.BULGULAR

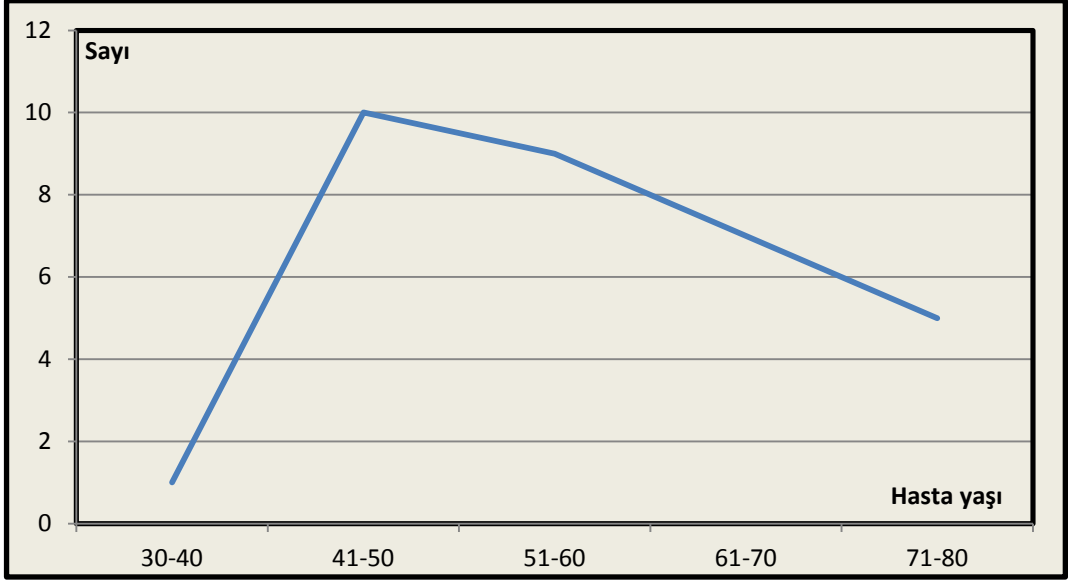
Çalışmada R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi nedeniyle enjeksiyon yapılmış 32 hasta incelendi. Çalışmada incelenen hastaların veri özellikleri tablodadır.

Tablo 1: R.V.D.T. nedeniyle İ.V.B. enjeksiyonu yapılan olguların özellikleri		
	n (sayı)	% (yüzde)
Cinsiyet		
Erkek	8	25
Kadın	24	75
Yaş (yıl)		
31-40	1	3
41-50	10	31
51-60	9	28
61-70	7	22
71-80	5	16
Hastaların sistemik hastalıkları		
Hipertansiyon	25	78
Diyabetes mellitus	3	9
Sistemik hastalığı yok	7	22
Retina ven tıkanıklığı gelişen göz		
Sağ	16	50
Sol	16	50

Çalışmada 8 erkek (%25), 24 bayan (%75) hasta incelenmiştir. (Grafik 1) Hastaların 22'sinde (%69) sadece hipertansiyon, 3'ünde (%9) tip 2 diyabetes mellitus ve hipertansiyon mevcutken, 7'sinde (%22) sistemik bir rahatsızlık yoktu. Olguların 16'sında (%50) sağ göz, 16'sında (%50) sol göz etkilenmişti. (Tablo 1)



Şekil 1: R.V.D.T. olgularının cinsiyet dağılımı



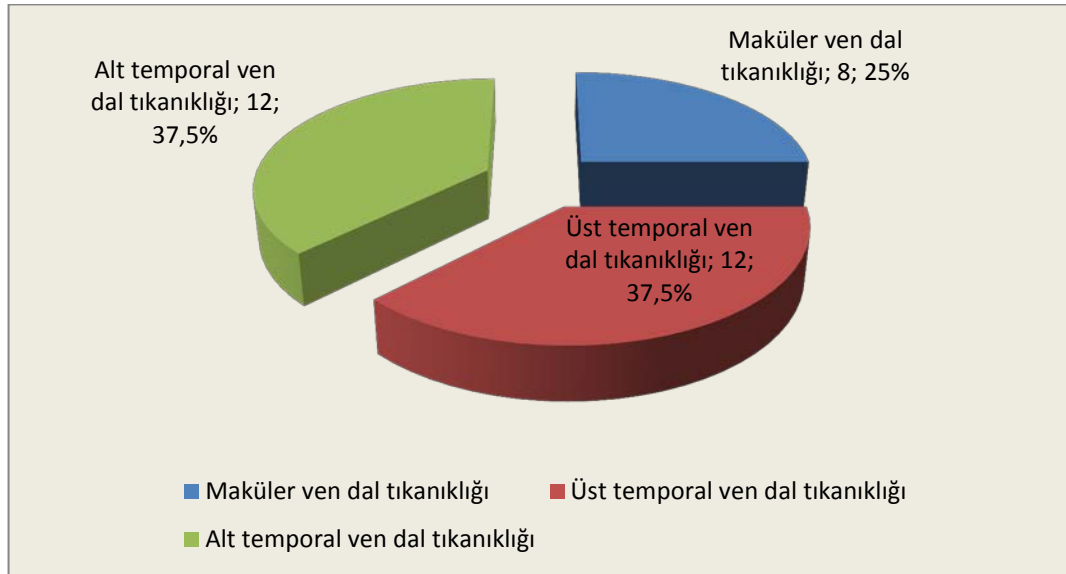
Şekil 2: R.V.D.T. olgularının yaş dağılımı

Çalışmamızda R.V.D.T. hastaları yaş dağılımı olarak 41-50 yaş arasında yoğunluk göstermektedir.

Tablo 2: Olguların R.V.D.T. lokalizasyonları

	n (sayı)	% (yüzde)
Üst temporal ven dal tıkanıklığı	12	37,5
Alt temporal ven dal tıkanıklığı	12	37,5
Maküler ven dal tıkanıklığı	8	25

Hastaların 12'sinde (% 37,5) üst temporal ven dal tıkanıklığı, 12'sinde(% 37,5) alt temporal ven dal tıkanıklığı, 8'inde (%25) maküler ven dal tıkanıklığı mevcuttur.



Şekil 3: R.V.D.T. çeşitlerinin dağılımı

Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrol muayenesi görme keskinlikleri ve santral maküla kalınlıklarının verileri tabloda özetlenmiştir.

Tablo 3: R.V.D.T. olgularının verileri								
Hasta No	Yaş (yıl)	Baş. Ted. Süresi (Ay)	E. Önce G (logMAR)	E.SonraG (logMAR)	E.Önce- E.Sonra G farkı (logMAR)	E. Önce S.M.K. (µm)	E. Sonra S.M.K. (µm)	E. Önce- E. Sonra S.M.K. farkı (µm)
1	56	3	1,3	0,7	0,60	300	256	44
2	53	0,5	0,7	0,05	0,65	370	290	80
3	50	5	1,8	0,4	1,40	470	240	230
4	78	10	1	0,7	0,30	460	333	127
5	57	9	1	0,7	0,30	553	474	79
6	49	6	1	0,4	0,60	454	300	154
7	47	1	1	0,4	0,60	295	240	55
8	56	1	0,22	0	0,22	484	321	163
9	74	2	1,51	1,3	0,21	479	345	134
10	65	3	1	0,4	0,60	612	280	332
11	68	2	0,8	0,15	0,65	485	247	238
12	42	7	1	0,15	0,85	276	231	45
13	47	1	1	0,52	0,48	666	277	389
14	59	1	1,51	0,1	1,41	543	276	267
15	50	2,5	0,8	0,22	0,58	400	227	173
16	34	1	0,52	0,22	0,30	410	300	110
17	71	11	1,3	1,3	0,00	252	182	70
18	47	3	0,52	0,3	0,22	458	230	228
19	65	0,25	0,52	0,3	0,22	357	248	109
20	56	1,5	0,3	0,1	0,20	445	361	84
21	52	2,5	0,4	0,1	0,30	564	385	179
22	54	2	1	0,3	0,70	602	300	302
23	47	1	0,15	0	0,15	335	299	36
24	50	8	1	0,4	0,60	891	222	669
25	58	1	0,52	0,15	0,37	333	267	66
26	66	13	0,3	0,3	0,00	508	392	116
27	68	0,5	1,3	0,4	0,90	500	273	227
28	47	1	1,51	1,2	0,31	673	306	367
29	72	2	1	0,8	0,20	564	375	189
30	73	3	0,4	0,3	0,10	376	225	151
31	67	1	0,4	0,15	0,25	363	288	75
32	63	2	0,7	3,1		579		

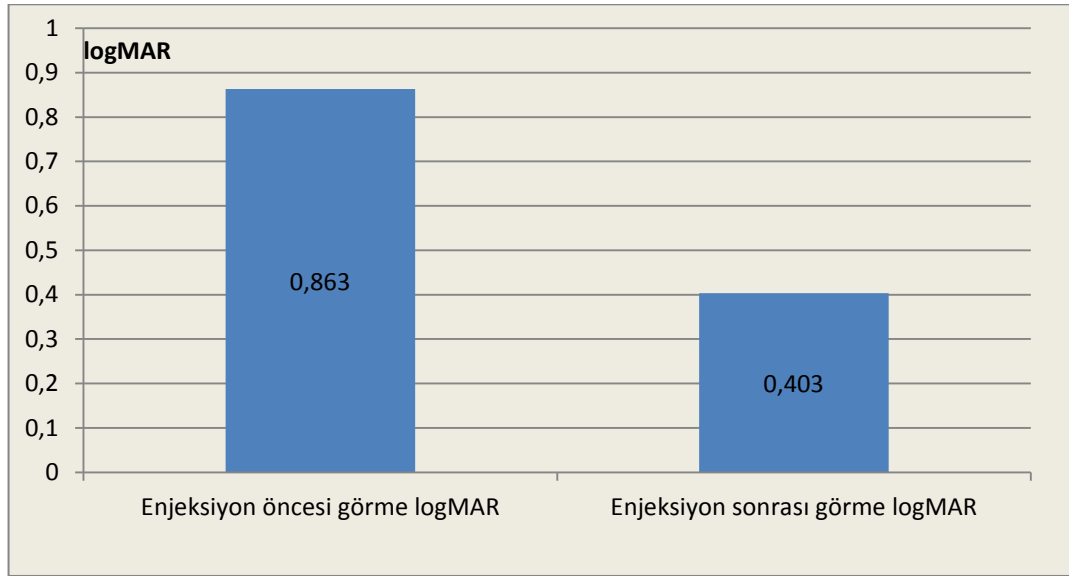
E. Önce: Enjeksiyondan önce, E. Sonra: Enjeksiyondan sonra, G: Görme keskinliği(logMAR), S.M.K. : Santral maküla kalınlığı(µm), Baş. Ted.: Başlangıç tedavisi

Endoftalmi gelişen hasta istatistiksel analize alınmamıştır. (32 numaralı hasta)

Hastaların yaşlarının ortalaması $57,53 \pm 10,63$ yıl olarak hesaplanmıştır. Hastalardaki en küçük yaş 34, en büyük yaş 78'dir.

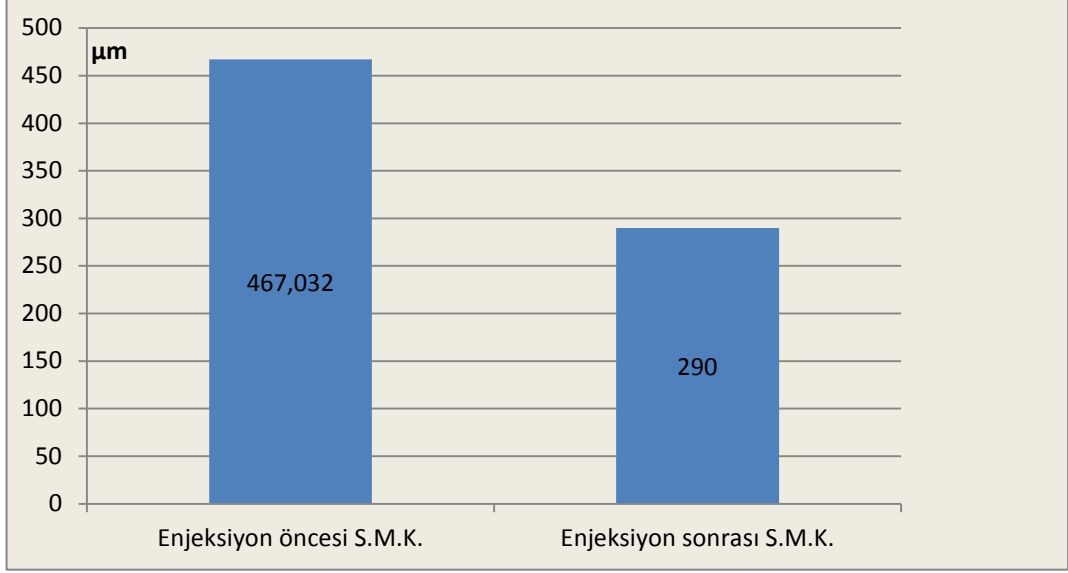
Hastaların hastalıklarının başlangıcından enjeksiyon olana kadar geçen süre en kısa 1 hafta, en uzun 13 ay olarak bulunmuştur. Hastaların hastalıklarının başlangıcından enjeksiyon olana kadar geçen süre ortalama $3,36 \pm 3,42$ ay olarak hesaplanmıştır.

Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliklerinin en düşük logMAR değeri 0,15, en yüksek logMAR değeri 1,8 olarak bulundu. Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliklerinin logMAR değerlerinin ortalaması $0,863 \pm 0,431$ olarak bulundu. Enjeksiyon sonrası 1. ay kontrol muayenesi görme keskinliklerinin logMAR değerlerinin ortalaması $0,403 \pm 0,355$ olarak bulunmuştur. Hastaların logMAR değerleri enjeksiyon ile ortalama $0,460 \pm 0,345$ azalma göstermiştir. Hastaların %93,5'inde görme keskinliği artmış, %6,5'inde görme keskinliği değişmemiştir.



Şekil 4: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası görme keskinliği logMAR değerleri ortalamaları

Enjeksiyon sonrası görme keskinliği logMAR değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p değeri $< 0,0001$)

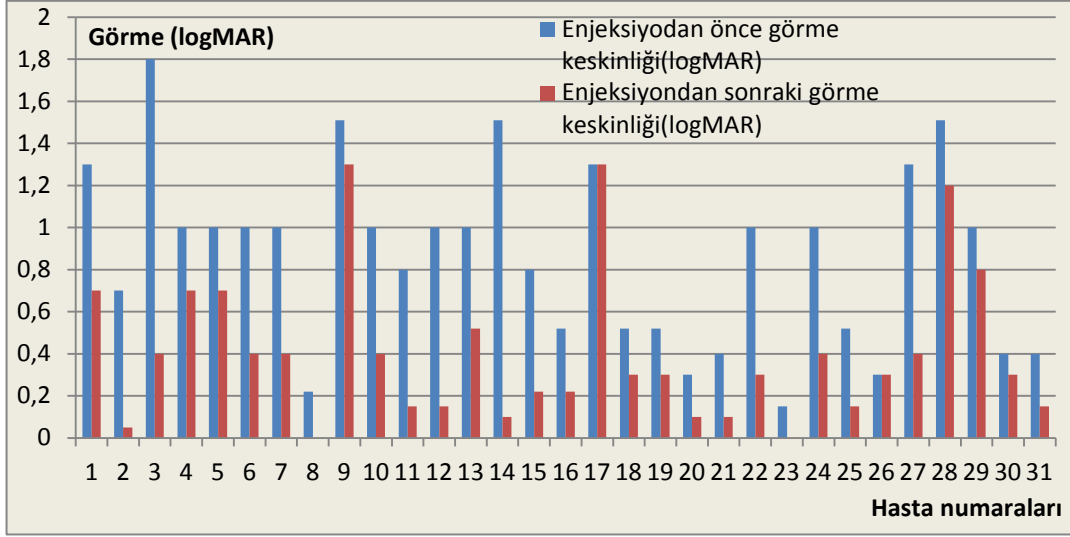


Şekil 5: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası S.M.K. ortalamaları

Hastaların enjeksiyon öncesi makülalarının kalınlıklarının ortalaması $467,032 \pm 136,781$ µm olarak hesaplanmıştır. Hastaların enjeksiyon sonrası maküla kalınlıkları ortalaması $290 \pm 61,817$ olarak hesaplanmıştır. Enjeksiyon sonrası ortalama $177,032 \pm 133,285$ µm maküla kalınlığında azalma olmuştur. Hastaların tamamında enjeksiyon ile S.M.K. değerlerinde azalma gerçekleşmiştir. Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası S.M.K. değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p değeri < 0,0001)

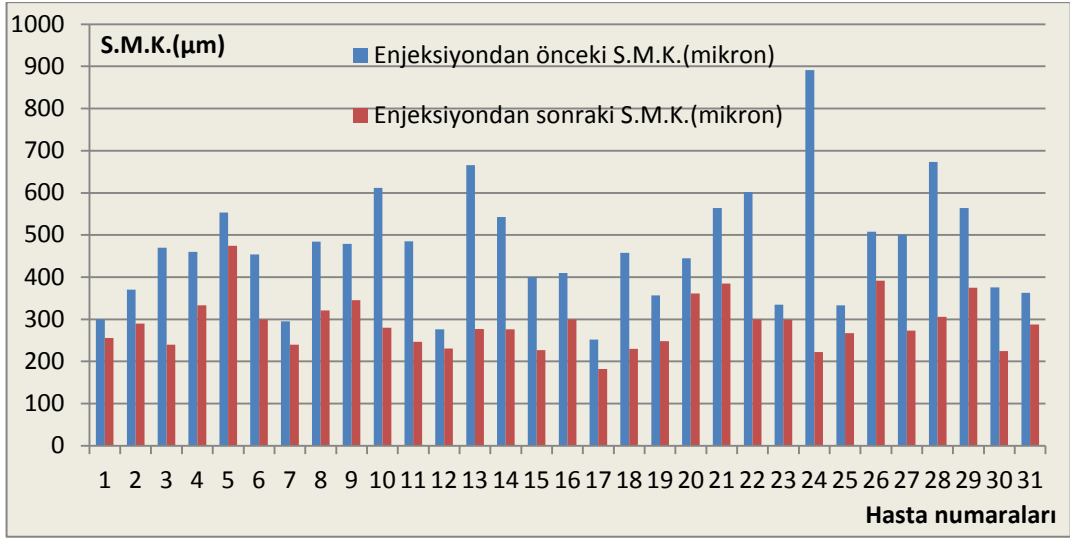
Tablo 4: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası görme keskinliği ve S.M.K. verileri istatistiksel analiz sonuçları

	p değeri
Enjeksiyon öncesi görme - enjeksiyon sonrası görme	<0,0001
Enjeksiyon öncesi S.M.K. - enjeksiyon sonrası S.M.K.	<0,0001



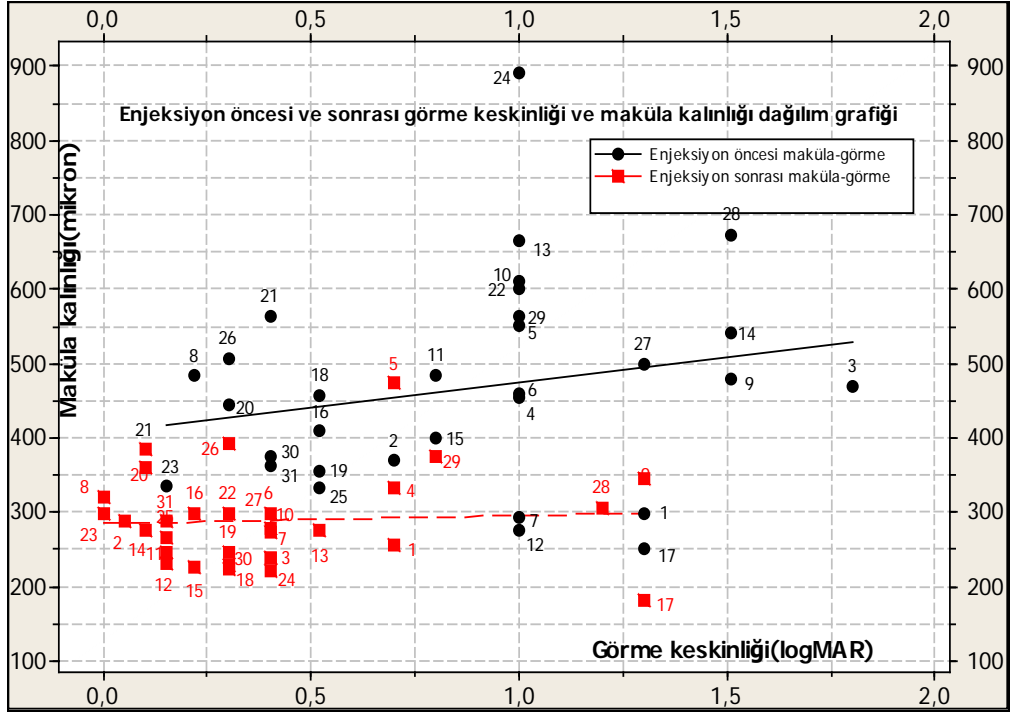
Şekil 6: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası görme keskinliği logMAR değerleri

Enjeksiyon sonrası görme keskinliği logMAR değeri 17 ve 26 numaralı hastalarda değişmemiştir. Bu hastalar dışındaki tüm hastalarda görme keskinliği artmış, logMAR değerleri enjeksiyon sonrası azalmıştır.



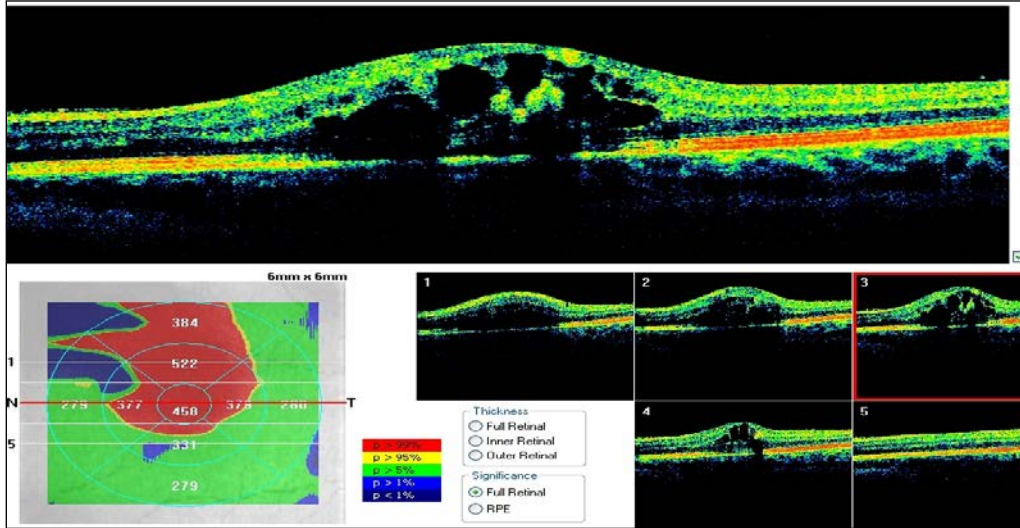
Şekil 7: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası S.M.K. değerleri

Enjeksiyon sonrası bütün hastaların maküla kalınlıkları azalma göstermiştir.

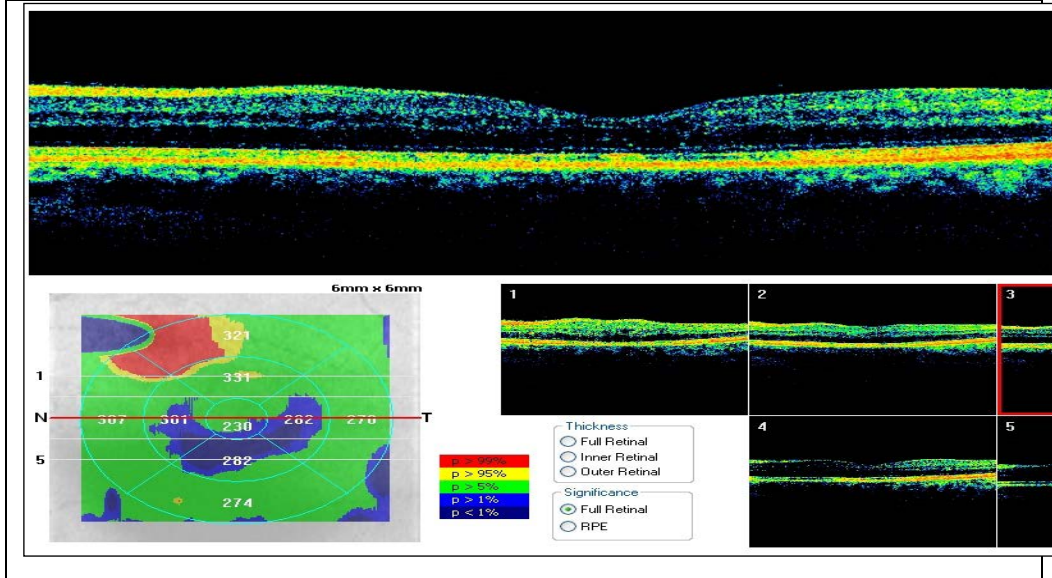


Şekil 8: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası görme keskinliği ve S.M.K. dağılımı

Bir hastamızın enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası O.K.T. görüntüleri aşağıdadır.(18 numaralı hasta)



Resim 1: R.V.D.T. olan bir olgunun İ.V.B. enjeksiyonu öncesi maküla O.K.T. görünümü



Resim 2:R.V.D.T. olan bir olgunun İ.V.B. enjeksiyonu sonrası maküla O.K.T. görünümü

Hastalar başlangıç logMAR değeri 1 ve üzerinde olanlar 1. Grup; logMAR değeri 1'in altında olanlar 2. grup olacak şekilde 2 gruba ayrılmış ve iki grubun görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı değerleri istatistiksel olarak incelenmiştir. 1. grupta hastaların %94'ünde, 2. grupta %93'ünde görme keskinliği artış göstermiştir. İki gruptaki hastaların tamamında S.M.K. azalmıştır. Her iki grupta da S.M.K.'lardaki ve logMAR değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. (t testi, p değerleri <0,0001)

Tablo 5: R.V.D.T. olgularının İ.V.B. enjeksiyonu öncesi logMAR değerlerine göre istatistiksel analiz sonuçları

	p değeri
Enjeksiyon öncesi logMAR değeri 1 ve üzerinde olanlar (1. grup)	
Enjeksiyon öncesi görme - enjeksiyon sonrası görme	<0,0001
Enjeksiyon öncesi S.M.K. - enjeksiyon sonrası S.M.K.	<0,0001

Enjeksiyon öncesi logMAR değeri 1'in altında olanlar (2.grup)	
Enjeksiyon öncesi görme - enjeksiyon sonrası görme	<0,0001
Enjeksiyon öncesi S.M.K. - enjeksiyon sonrası S.M.K.	<0,0001

1. grupta hastaların logMAR değerleri ortalama $0,591\pm 0,387$ azalma göstermiş, S.M.K.'ları ortalama $216,470\pm 163,1246$ μm azalma göstermiştir. 2.grupta hastaların logMAR değerleri ortalama $0,300\pm 0,198$ azalma göstermiş, S.M.K.'ları ortalama $129,142\pm 61,172$ μm azalma göstermiştir. 1. gruptaki hastaların logMAR değerleri 2.gruba göre daha fazla azalma göstermiş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. (iki örnekli t testi, p değeri 0,013) 1. gruptaki hastaların S.M.K.'ları 2.gruba göre daha fazla azalma göstermiş fakat bu istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. (iki örnekli t testi, p değeri 0,054)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

R.V.D.T. retinanın vasküler bozuklukları içinde diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülür (Hayreh et al., 1994, The Eye Disease Case-control Study Group., 1993b). R.V.D.T.'de görme kaybının en önemli nedeni maküla ödemi (The Branch Vein Occlusion Study Group., 1984). Kronik maküla ödemi ve neovasküler damarlardan olan kanama uzun vadede görme keskinliğini azaltmaktadır (Branch Vein Occlusion Study Group., 1986, Gutman, 1977).

R.V.D.T. hastalarının görme keskinlikleri ilk muayenelerinde el hareketi seviyesinden, 20/20 seviyesine kadar değişken bir dağılım gösterir. Hastaların %50-60'ı tedavi almaksızın 20/40 ve üstü görme keskinliği seviyelerine ulaşırlar (Gutman and Zegarra, 1974, Hayreh et al., 1983, Magargal et al., 1986, Michels and Gass, 1974). Görme keskinliği makülanın oksijenlenme durumunun önemli bir göstergesidir (Rehak and Rehak, 2008). Başlangıç görme keskinliği sonuç görme keskinliği açısından önemlidir. Yapılan çalışmaların meta analizinde başlangıç görme keskinliği 20/50 ve üstü olan hastaların %89'u (lazer tedavisi almadan) ve %75'i (lazer tedavisi ile) görme keskinliklerini korumuşlardır. Başlangıç görme keskinliği seviyesi 20/200 ve altı olan hastaların %14'ü (lazer tedavisi almadan) ve %22'si (lazer tedavisi ile) 20/50 ve üstü görme keskinliği seviyesine sahip olmuştur (Wetzig, 1979, Gutman and Zegarra, 1974, Magargal et al., 1986, Jalkh et al., 1984, Subramanian et al., 2006, Lang and Handel, 1993). Dolayısıyla R.V.D.T. hastalarında başlangıç görme keskinliği 20/200 ve altında olanlar daha kötü prognoza sahipken, başlangıç görme keskinliği 20/50 ve üstü olanlar daha iyi prognoza sahip görünmektedirler (Rehak and Rehak, 2008).

R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde maküler grid lazer tedavisinin, görme keskinliğini artırmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (Finkelstein, 1986, The Branch Vein Occlusion Study Group., 1984). Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma

Grubu periferel dağınık lazer fotokoagölasyon uygulamasının retinal neovaskölularizasyon gelişimini ve vitreus hemorajisini azalttığını rapor etmişlerdir (Branch Vein Occlusion Study Group., 1986). F.F.A.'da maköla iskemisi veya yoğun maköla hemorajilerinin varlığında lazer tedavisi uygulanmamaktadır (The Branch Vein Occlusion Study Group., 1984, Hayreh et al., 1993). Makölaya lazer fotokoagölasyon uygulaması ile olası geri dönuşümsüz parasantral retinal doku hasarı ve parafoveal skotom gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (The Branch Vein Occlusion Study Group., 1984). Lazer tedavisi ofis şartlarında yapılabilen, ucuz, uygulaması kolay bir işlemdir. Komplikasyonları intravitreal ilaç enjeksiyonununa göre daha azdır. Fakat uygulanabilmesi için hemorajilerin çekilmesi beklenmelidir. Bundan dolayı hastalığın erken döneminde lazer tedavisi uygulanmamakta ve tedavi gecikmektedir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastaya lazer tedavisi uygulanmamıştır.

Triamsinolon asetonid anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir (Jonas et al., 2005). İ.V.T.A. enjeksiyonunun retinal kapiller endotel hücrelerdeki sıkı bağlantıların aktivitesini ve yoğunluğunu artırdığı, V.E.B.F.'nin indüksiyonunu etkileyen faktörleri düzenleyerek ve V.E.B.F. gen ekspresyonunu önleyerek maköla ödemi azalttığı düşünölmektedir (Antonetti et al., 1999, Nauck et al., 1998, Sivaprasad et al., 2006). Retina ven tıkanıklığında, İ.V.T.A. enjeksiyonu maköla ödemi azaltmada etkili bulunmuştur (Ip and Kumar, 2002, Park et al., 2003, Chen et al., 2006, Wakabayashi et al., 2004, Degenring et al., 2003b, Chen et al., 2004, Jonas et al., 2005). İ.V.T.A. uygulamasıyla, katarakt gelişimi ve göz içi basınç artışı gibi önemli komplikasyonlar gözlenebilir (Ip and Kumar, 2002, Park et al., 2003, Degenring et al., 2003b, Chen et al., 2006, Cekic et al., 2005a, The Central Vein Occlusion Study., 1993a). Bu komplikasyonlar intravitreal enjeksiyonlarda gözlenebilen retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, endoftalmi gibi diğer komplikasyonlarla bütün olarak düşünöldüğünde R.V.D.T.'ye bağlı maköla ödemi tedavisinde İ.V.T.A. enjeksiyonu kullanımı azalmaktadır.

Deneysel modeller hipoksinin göz içi V.E.B.F. seviyesini artırdığını göstermektedir (Shima et al., 1995, Pe'er et al., 1995, Shima et al., 1996). S.R.V.T. geçirmiş gözlerin aköz sıvılarında artmış V.E.B.F. seviyeleri gözlenmiştir (Aiello et al., 1994). Primatların gözlerine V.E.B.F. enjeksiyonu S.R.V.T. kliniğine çok benzeyen retinopatiye neden olmakta, V.E.B.F. inhibisyonu S.R.V.T. modelindeki iris neovaskülarizasyonunu geri çevirmektedir (Tolentino et al., 1996, Adamis et al., 1996). Dolayısıyla ven tıkanıklığı ve göz içi V.E.B.F. seviyeleri birbiriyle yakından ilişkili görünmektedir.

Bevacizumab (Altuzan®) kolon kanseri tedavisinde kullanım onayı almış bir anti-anjiojenik ilaçtır. Anti-V.E.B.F. ilaç olan bevacizumab (Altuzan®) insanlarda neovasküler retina hastalıklarında endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Neovasküler retina hastalıklarında artmış göz içi V.E.B.F. seviyeleri anti-V.E.B.F. ajan olan bevacizumab molekülü ile inhibe edilerek klinik yarar elde edilmektedir. Bevacizumab kanser tedavisinde sistemik olarak kullanılmakta; hipertansiyon, proteinüri, arteriyel tromboz, gastrointestinal perforasyon, kanama ve tromboemboli gibi yan etkiler gözlenebilmektedir (Gordon and Cunningham, 2005). Neovasküler retina hastalıklarının tedavisinde bevacizumab molekülü henüz endikasyon almadığı için fayda zarar durumu gözetilerek ve hasta onamı alınarak uygulanmaktadır. İntravitreal uygulamada kullanılan doz sistemik dozun oldukça altında olmakla beraber oluşabilecek sistemik yan etkiler hakkında bilgiler sınırlıdır. Bizim çalışmamızdaki hastalarımızın hiç birinde sistemik bir yan etki gözlenmemiştir.

S.R.V.T.'ye bağlı maküla ödeminin tedavisi için önceden İ.V.T.A. ile tedavi olmuş olgulara İ.V.B. enjeksiyonu uygulandığında, görme keskinliğinde artış ve O.K.T.'de maküla ödeminde azalma tespit edilmiştir (Rosenfeld et al., 2005a). Iturralde ve arkadaşları (2006) S.R.V.T. sonrası maküla ödemi intravitreal kortikosteroid tedavisi ile başarısız olan hastalara İ.V.B. enjeksiyonu uygulamış ve neredeyse bütün gözlerde anatomik iyileşme ve görme keskinliği artışı elde ettiklerini belirtmişlerdir. Costa ve arkadaşları (2007) iskemik santral ve hemisantral retina ven tıkanıklığı olan hastalara 2 mg intravitreal bevacizumabı 12 haftalık aralıklarla uygulamışlar ve görme keskinliği artışı ve maküla ödeminde azalma tespit etmişlerdir. Takiplerde

intravitreal enjeksiyondan 6-12 hafta sonra maküla ödeminde rekürrens bulmuşlardır. S.R.V.T. hastalarında intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun erken dönemde başarılı sonuçlar vermesi üzerine R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu inceleyen araştırmalar ivme kazanmıştır.

Rabena ve arkadaşları (2007) yaptıkları çalışmada R.V.D.T. sonrası maküla ödeminde intravitreal 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu yaptıkları hastaları ortalama 5 ay takip etmişler, ortalama 2 enjeksiyon yapmışlar ve ciddi yan etki gözlemlenmemişlerdir. 6 hastada (%22) rekürren maküla ödemi gelişmiş, tekrar enjeksiyonla maküla ödemi düzelmiştir. Sonuç olarak İ.V.B. enjeksiyonu sonrası ciddi yan etki gözlemediklerini ve R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde İ.V.B. enjeksiyonunun etkili bir yöntem olabileceğini belirtmişlerdir (Rabena et al., 2007).

Rehak ve arkadaşları (2008) ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde intravitreal uygulanan bevacizumabın görme keskinliğini iyileştirdiğini ve O.K.T.'de 3-9 hafta içinde maküla ödeminin azaldığını bildirmişlerdir.

Jaissle ve arkadaşları (2009) R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde İ.V.B. enjeksiyonunun uzun dönemde etkinliğini araştırmışlardır. R.V.D.T.'ye bağlı perfüze maküla ödemi olan, önceden tedavi olmamış 23 hastaya 1,25 mg dozunda İ.V.B. enjeksiyonu yapmışlar ve 1 yıl takip etmişlerdir. Hastaların görme keskinliklerinin medyanı 48. haftada başlangıca göre 3 sıra artış göstermiş ve S.M.K.'larının medyanı da başlangıca göre %39 azalma göstermiştir. İlk 6 aylık takiplerinde ortalama İ.V.B. enjeksiyonu sayısı 1,6 olarak hesaplanırken, ikinci 6 ayda ortalama İ.V.B. enjeksiyonu sayısı 0,8 olarak hesaplanmıştır. Hastalar 1 yıl boyunca ortalama 2,4 defa İ.V.B. enjeksiyonu olmuşlardır. Hastaların %65'i en az 1 sıra görme keskinliği artışı gösterirken, hiç biri 1 sıradan fazla görme azalması göstermemiştir. Başlangıçta elde edilen klinik iyileşmeyi korumak için tekrarlanan enjeksiyonlarla uzun dönemde belirgin bir görme keskinliği artışı ve S.M.K. iyileşmesi elde ettiklerini; elde edilen iyileşmeyi korumak için yapılan enjeksiyon sayısının giderek azaldığını bildirmişlerdir (Jaissle et al., 2009).

Wu ve arkadaşları (2008) R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde 1,25 mg veya 2,5 mg İ.V.B. enjeksiyonunun 6 ay sonundaki etkilerini karşılaştırmışlardır. Buna göre 24 göze 1,25 mg ve 21 göze 2,5 mg dozlarında İ.V.B. enjeksiyonu uygulanmış ve hastalar en az 6 ay takip edilmiştir. 1,25 mg dozunda tedavi alan grupta görme keskinliğinde 1. ayda ortalama 4,5 sıra artış, 3. ayda ortalama 5,1 sıra artış ve 6. ayda ortalama 5,1 sıra artış elde edilmiştir. 2,5 mg dozunda tedavi alan grupta görme keskinliğinde 1. ayda ortalama 2,3 sıra artış, 3. ayda ortalama 3,8 sıra artış ve 6. ayda ortalama 4,8 sıra artış elde edilmiştir. 6 aylık takipte hastalar ortalama 1,7 enjeksiyon olmuşlardır. Hastaların %44'ü (20 hasta) en az 1 ek enjeksiyon, %27'si (12 hasta) ortalama 8,6 hafta sonra 2. ek enjeksiyon, %9'u (4 hasta) ortalama 6 hafta sonra 3. ek enjeksiyon, %7'si (3 hasta) ortalama 6 hafta sonra 4. ek enjeksiyon ve %2'si (1 hasta) 5. ek enjeksiyon olmuştur. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödeminde görme keskinliğini artırarak ve S.M.K.'yı azaltarak etkili bulunmuştur. İki doz arasında enjeksiyon sayısı, görme keskinliği değişimi ve S.M.K. değişimi açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. Hastaların çoğunluğunda görme keskinliğini ve maküla ödeminin muhafaza edebilmek için çoklu enjeksiyonların gerektiği belirtilmiştir (Wu et al., 2008).

Stahl ve arkadaşları (2007) S.R.V.T. ve R.V.D.T. olgularını beraber incelemişler ve ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi için tek doz İ.V.B. enjeksiyonu yaparak hastaların görme keskinliklerini ve S.M.K.'larını 9 hafta boyunca takip etmişlerdir. Buna göre hastalar başlangıca göre ortalama 2 sıra ve daha üstü görme keskinliği artışı göstermişlerdir. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği artışının S.M.K.'daki azalma ile uyumluluk gösterdiği bulunmuştur. Görme keskinliği artışı enjeksiyon sonrası 3-6 hafta sonra elde edilmiş, enjeksiyon sonrası 6-9 hafta sonra görme keskinliğinde azalma tespit edilmiştir. Alt grup analizlerinde, intravitreal enjeksiyonu ven tıkanıklığı sonrası ilk 3 ay içinde olanların ortalama 4 sıra görme keskinliği artışı elde ettikleri, 4-6 ay içinde olanların ortalama 1,8 sıra görme keskinliği artışı elde ettikleri, 6 aydan sonra olanların ortalama 2,5 sıra görme keskinliği artışı elde ettikleri gösterilmiştir. Buna göre retina ven tıkanıklığında

İ.V.B. enjeksiyonunun maküla ödeminin ve görme keskinliğini iyileştirebildiği, bu iyileşmenin ilk 3-6 haftada olduğu belirtilmiştir. Görme keskinliğindeki azalma maküla kalınlığındaki artışla korelasyon göstermiş ve tekrar enjeksiyon kararı verebilmek için 3-6 hafta arasında düzenli O.K.T. ölçümleri yapılması önerilmiştir (Stahl et al., 2007).

Pai ve arkadaşları (2007) R.V.T.'ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde İ.V.B. enjeksiyonu ile görme keskinliği ve maküla ödeminde 2. haftada görülen düzelmelerin 8. haftaya kadar devam ettiğini ancak 12. haftada nüks maküla ödeminin görüldüğünü bildirmişlerdir (Pai et al., 2007).

Ehlers ve arkadaşları (2011) R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi için İ.V.B. enjeksiyonu tedavisinin görme keskinliği artışı ve S.M.K. azalması sağladığını bildirmişlerdir. R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi için hastalığın başlangıcından ilk 6 ay içinde İ.V.B. enjeksiyonu uygulananların, 6 aydan sonra enjeksiyon uygulananlara göre daha iyi klinik cevap verdiği belirtilmiştir. Buradan yola çıkarak erken tedavinin geciken tedaviye göre daha iyi yanıt verdiği belirtilmiştir (Ehlers et al., 2011).

Çalışmamızda 17 ve 26 numaralı hastalarda enjeksiyon sonrası görme keskinliği değişmemiştir. Bu iki hasta dışındaki tüm hastalarda görme keskinliği artmıştır. Bu hastaların enjeksiyon için başvuru tarihleri incelendiğinde 17 numaralı hastanın hastalık başlangıcından 11 ay sonra, 26 numaralı hastanın ise 13 ay sonra intravitreal enjeksiyon olduğu görülmüştür. Bu hastaların maküla kalınlıkları intravitreal enjeksiyonla azalma göstermiştir, fakat görme keskinlikleri artış göstermemiştir. Bu hastalarda, tedaviye yanıtın iyi olmamasının, hastalığın başlangıç süresi ile enjeksiyon arası sürenin uzunluğuyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bevacizumabın farmakokinetiğini bilmek, tekrar tedavi edebilme sıklığını belirlemek ve sistemik yan etkilerini belirleyen serum konsantrasyonunu tespit edebilmek açısından önem arz etmektedir. İlk olarak tavşanlarda yapılan bir çalışmada 1,25 mg bevacizumabın intravitreal enjeksiyonu sonrası ilaçların farmakokinetikleri araştırılmıştır. Bevacizumabın aközdeki maksimum konsantrasyonu 3. günde

oluşmuş, maksimum serum konsantrasyonu 8. günde oluşmuş, 29. günde serum konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Bevacizumabın aköz ve serum eliminasyonu vitreus eliminasyonu ile paralellik göstermiş, vitreus yarılanma ömrü 4,32 gün olarak tespit edilmiştir. Enjeksiyon sonrası çok az miktarda bevacizumab hayvan serumunda ve enjeksiyon yapılmayan gözde tespit edilmiştir. Bevacizumabın etkisi 1. haftada maksimum bulunmuş, 4. haftada azalmıştır. Sonuç olarak tavşanlarda 1,25 mg bevacizumabın vitreustaki yarılanma ömrü 4,32 gün olarak bulunmuştur (Bakri et al., 2007). Shahar ve arkadaşları (2006) tavşanlarda yaptıkları çalışmada intravitreal 2,5 mg / 0,1 ml uygulanan bevacizumabın 24 saat içinde retinaya tam kat penetre olduğunu ve 4. haftada retinadan hemen hemen tamamen kaybolduğunu gözlemlemişlerdir.

İnsan gözünde intravitreal uygulanan bevacizumabın farmakokinetiğini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Kröhne ve arkadaşları (2008) insanlarda tek doz İ.V.B. enjeksiyonu sonrası ilacın intraoküler konsantrasyonunu ve farmakokinetiğini incelemişlerdir. 30 adet vitrektomi olmamış insan gözünde Y.B.M.D., diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklığı gibi hastalıklara bağlı maküla ödemi tedavisi için intravitreal 1,5 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış hastalar incelenmiştir. Daha sonra hastalar elektif katarakt cerrahisi geçirmiş ve aköz humör sıvılarındaki bevacizumab konsantrasyonları ölçülmüştür. Buna göre 1,5 mg İ.V.B. enjeksiyonu sonrası ilacın aköz yarılanma ömrü 9,82 gün olarak bulunmuştur (Krohne et al., 2008). Meyer ve arkadaşları (2011) insan gözünde intravitreal 1,5 ve 3,0 mg bevacizumab enjeksiyonu yapılan iki grupta ilacın farmakokinetiğini incelemişlerdir. Buna göre her iki grupta da maksimum konsantrasyonlar enjeksiyon sonrası 1. günde oluşmuş, 1,5 mg olan grupta aköz yarılanma ömrü 7,85 gün; 3,0 mg olan grupta 11,67 gün olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak tek doz veya çift doz uygulamada ilacın farmakokinetiği 1. dereceden azalan fonksiyon göstermiş, aköz yarılanma ömrü 8-11 gün olarak tespit edilmiştir. Ayrıca ilaç dozunun artması ilacın etkinlik süresini iki katına çıkarmıştır (Meyer et al., 2011).

R.V.D.T.'de İ.V.B. enjeksiyonu için optimal tedavinin nasıl olduğu açık değildir. R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde İ.V.B. enjeksiyonunun ne zaman, ne

sıklıkta ve hangi dozda kullanılacağı tartışmaya açık bir konudur. Klinik uygulamalarda İ.V.B. enjeksiyonu sıklıkla 1,25 mg dozunda uygulanmakta ve en erken 4 haftadan sonra enjeksiyon tekrarlanmaktadır.

R.V.D.T.'de, İ.V.B. enjeksiyonu her zaman maküla ödemi azaltmamaktadır. Matsumoto ve arkadaşları (2007) ven tıkanıklığına bağlı kistoid maküla ödemi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası kistoid maküla ödeminin bir süre sonra başlangıçtan daha yüksek olarak tekrar ettiğini görmüşlerdir (Matsumoto et al., 2007). Bu durum geri tepme (rebound) olarak adlandırılmıştır. Buna göre V.E.B.F. sinyal yollarının bevacizumabla inhibisyonu ile retinadaki V.E.B.F. reseptör yoğunluğu artarak endotel hücreleri V.E.B.F.'ye karşı hassaslaşmakta ve enjeksiyon yapıldığında hastalar önceki maküla ödeminde daha fazla miktarda maküla ödemi geliştirmektedirler. Kullanılan anti-V.E.B.F. ajanlara bazı hastaların daha uzun terapötik cevap vermesi, bazı hastaların cevap vermemesi geri tepme durumu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Geri tepme fenomeninin V.E.B.F. reseptörlerinin up-regülasyonundan kaynaklanmış olabileceği ve bu tür olgularda sık enjeksiyonun faydalı olabileceği düşünülmüştür (Matsumoto et al., 2007).

Yasuda ve arkadaşları (2011) R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödemi için İ.V.B. enjeksiyonu yaptıkları çalışmalarında geri tepme, tekrar etme (rekürrens) ve etkin olmak üzere 3 çeşit maküla ödemi sınıflaması yapmışlardır. Buna göre maküla kalınlığı enjeksiyonla %30 ve daha fazla oranda azalma gösterirse enjeksiyon etkin olarak adlandırılmış, enjeksiyonla maküla kalınlığında %30 artış gözlenirse rekürrens olarak adlandırılmış, maküla kalınlığındaki artış makülanın %110'unu aşarsa geri tepen maküla ödemi olarak adlandırılmıştır. Buna göre geri tepme fenomeninin nadir bir olay olmadığını, klinisyenlerin R.V.D.T. ile ilişkili maküla ödeminin intravitreal bevacizumabla tedavisini uygularken bu durum için hazırlıklı olmaları gerektiğini ifade etmişlerdir. Çalışmada maküla ödemi maksimum olmadan enjeksiyon yapılması durumunda geri tepen maküla ödeminin daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada geri tepen maküla ödemi olmaması için semptomlarla enjeksiyon arası sürenin en az 8 hafta olması gerektiği fakat daha uzun süre beklenmemesi gerektiği söylenmiştir. Aynı çalışmada tedavi öncesi foveanın ince

olmasının ve erken dönemde tedaviye başlamanın geri tepme ile güçlü bir ilişki içinde olduğu belirtilmiştir (Yasuda et al., 2011).

İntravitreal bevacizumab'ın retinal toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada tavşan gözlerine 2,5 mg / 0,1 ml bevacizumab uygulanmıştır. Yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda bevacizumab'ın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir (Shahar et al., 2006). Maturi ve arkadaşları (2006) Y.B.M.D.'li hastalarda yaptıkları çalışmalarında İ.V.B. enjeksiyonu yapılmış hastalarda enjeksiyon sonrası elektrofizyolojik testlerde maküla fonksiyonunun düzeldiğini ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi gözlemediklerini belirtmişlerdir (Maturi et al., 2006). Penha ve arkadaşlarının (2010) ilaçların retinal toksisitelerini araştırdıkları çalışmada ranibizumab ve bevacizumabın insanlarda, hayvanlarda ve hücre kültürlerinde retina hücrelerine yüksek dozlarda güvenli oldukları bildirilmiştir (Penha et al., 2010).

Papadopoulou ve arkadaşları (2009) intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası retinal arteriyol kalınlığında belirgin azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Kim ve arkadaşları (2008) iskemik olmayan S.R.V.T. olan hastaya İ.V.B. enjeksiyonundan 3 hafta sonra ciddi iskemik dönüşüm olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada retinal fonksiyonların dengesi için V.E.B.F.'nin fizyolojik seviyede olması gerektiği, V.E.B.F.'nin tamamen blokajının primer iskemik hastalarda muhtemel negatif sonuçlara neden olabileceğinden bahsedilmiştir. İ.V.B. enjeksiyonu sonrası iskemik olmayan S.R.V.T.'nin iskemik S.R.V.T.'ye dönüşebileceği belirtilmiştir (Kim et al., 2008). Bu dönüşümün hastalığın klinik seyri ile mi, yoksa İ.V.B. enjeksiyonu ile mi ilişkili olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ilgili en sık yan etki konjonktiva hiperemisi ve subkonjonktival hemorajidir. Bunun yanında retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, retina yırtığı, endoftalmi, iatrojenik katarakt oluşumu gözlenebilmektedir. Bunlardan en ciddi olan komplikasyon endoftalmidir.

İntravitreal anti-V.E.B.F. enjeksiyonu sonrası, enfeksiyöz endoftalmi, enfeksiyöz olmayan endoftalmi veya üveit, bevacizumab enjeksiyonu ile gözlenebilen durumlardır (Ness et al., 2010, Georgopoulos et al., 2009, Yamashiro et al., 2010, Wickremasinghe et al., 2008).

Endoftalmiler intravitreal enjeksiyonların en korkulan komplikasyonlarından biri olup gerçek sıklığını belirlemek zordur. Farklı çalışmalarda intravitreal anti-V.E.B.F. enjeksiyonu ile ilişkili endoftalmi insidansı %0,02-%0,26 arasında değişmektedir (Rosenfeld et al., 2006, Fintak et al., 2008, Shah et al., 2011). Hastanın kliniği, kültür pozitif veya kültür negatif endoftalmi ayırımını kesin olarak yaptıramaz (Shah et al., 2011, West et al., 2005, Wallin et al., 2005).

Bizim çalışmamızda bir hastada endoftalmi gelişmiştir. Bu hastamızdan intravitreal kültür örneği alınmış ve intravitreal antibiyotik tedavisi yapılmıştır. Hastanın kültür sonuçları negatif çıkmış ve tedaviye cevap vermemiştir. Hasta pars plana vitrektomi için başka bir merkeze yönlendirilmiş ve vitrektomi sonrası klinik iyileşme göstermiştir.

İntravitreal enjeksiyon sonrası gözlenen steril endoftalminin sebebinin uygulanan ilaca karşı toksik bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir (Roth et al., 2003). Bevacizumab içeren flakon açıldıktan sonra bekletilmesinin endoftalmi riskini artırabileceği düşünülmektedir (Wickremasinghe et al., 2008). Steril endoftalmi antibiyotik, steroidler ve/veya vitrektomi ile düzelebilmektedir (Wickremasinghe et al., 2008).

İ.V.B. enjeksiyonu sonrası gözlenen komplikasyonlardan biri de toksik vitritistir. Toksik vitritisin enjektör sistemindeki kayganlaştırıcı silikon yağı partiküllerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Toksik vitritis geçiren hastalarda, enjektör değişimi sonrası toksik vitritis gözlenmemiş, toksik vitritis geçiren hastalar aylar sonra muayene olduklarında ön vitreuslarında küçük yağ parçacıkları görülmüştür. Bunun, muhtemelen enjektör sistemini kayganlaştıran silikon yağı partiküllerinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Ness et al., 2010).

Endoftalmi profilaksisinde kanıtlanmış en önemli faktör oküler yüzeyin povidon-iyodin solüsyonu ile sterilizasyonudur (Speaker and Menikoff, 1991, Moss et al., 2009). Aktif eksternal enfeksiyon, belirgin blefaritler de dahil olmak üzere tedavi edilmelidir (Scott and Flynn, 2007). Postoperatif endoftalmilerde oküler yüzey bakterileri en önemli etiyolojik faktördür (Bannerman et al., 1997, Han et al., 1996). Bakteriyel kontaminasyon riskini artırdığı için işlem esnasında aşırı kapak manipülasyonlarından kaçınılmalıdır (Scott and Flynn, 2007). Ameliyat öncesi topikal antibiyotik kullanımı oküler yüzey bakterilerini azaltmaktadır ancak bunun endoftalmi riskini azaltmadaki rolü kanıtlanmamıştır (Ta et al., 2002, Osher et al., 1994). Profilaktik antibiyotik kullanımı için 4. jenerasyon florokinolonlar tercih edilmelidir. İntravitreal enjeksiyon prosedürü aşamasında steril kapak spekulumu kullanımı kaş ve kirpiklerle iğnenin temasını önlediği için özellikle önerilmektedir. Steril yapışkanlı örtü kullanımı ve steril eldiven giyilmesi gereklidir. Steril topikal anestetik madde prosedürün başında uygulanmalıdır (Scott and Flynn, 2007). Povidon-iyodin ile sterilizasyondan önce jel formundaki anestetik maddeler kullanılırsa, bariyer etkisi yaparak konjonktiva yüzeyindeki bakterilerin sterilizasyonunu önleyebilecekleri düşünüldüğünden jel formu anestetik maddelerin kullanımları önerilmemektedir (Boden et al., 2008, Awotesu and Eke, 2010).

İntravitreal enjeksiyonlarda enjeksiyonu uygun şekilde yapmak önemlidir. Fakik hastalarda limbusun 4 mm posteriorundan, psödo fakik hastalarda limbusun 3,5 mm posteriorundan enjeksiyonu uygulamak komplikasyon olmaması için önemlidir. Kullanılan enjektörde kalıntı, silikon yağı gibi kayganlaştırıcı maddelerin bulunmaması çok önemlidir.

R.V.D.T.'de tıkanıklık sonrası maküla ödeminin tedavisinde kısa dönemde İ.V.B. enjeksiyonu etkili ve güvenilir bir yöntem gibi görünmektedir. Görmede artış, S.M.K.'da azalma, maküla ödeminde düzelme İ.V.B. enjeksiyonu ile kısa dönemde izlenen iyileşmelerdir. İntravitreal bevacizumab erken dönemde hastalığın tedavisini yapmakta, uzun vadede neovasküler komplikasyonları önlemektedir. Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları mevcuttu. Hastalarımızın sayısı az, takip süreleri kısaydı. Halen

bevacizumab ven dal tıkanıklığında endikasyon dışı olarak, yarar-zarar durumu gözetilerek, hasta onamı alınarak uygulanmaktadır. Etkinliğinin anlaşılabilmesi için daha geniş olgu sayısı içeren, prospektif, kontrol gruplu, daha uzun takip süresi olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biz bu çalışmamızda retina ven tıkanıklığı ile kliniğimize başvurmuş hastalarda İ.V.B. enjeksiyonunun S.M.K. ve görme keskinliği üzerine etkilerini inceledik.

Çalışmamızda 1 hastada endoftalmi gelişmiştir. Bu yüzden istatistiksel analize alınmamıştır. Hastaların hastalıklarının başlangıcından enjeksiyon olana kadar geçen süre en kısa 1 hafta, en uzun 13 ay olarak bulunmuştur. Hastaların hastalıklarının başlangıcından enjeksiyon olana kadar geçen süre ortalama $3,36\pm 3,42$ ay olarak hesaplanmıştır.

Hastaların enjeksiyon öncesi S.M.K.'larının ortalaması $467,032\pm 136,781$ μm olarak hesaplanmıştır. Hastaların enjeksiyon sonrası maküla kalınlıkları ortalaması $290\pm 61,817$ μm olarak hesaplanmıştır. Enjeksiyon sonrası ortalama $177,032\pm 133,285$ μm maküla kalınlığında azalma olmuştur. Enjeksiyon sonrası bütün hastaların maküla kalınlıkları azalma göstermiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. (p değeri $<0,0001$)

Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliklerinin en düşük logMAR değeri 0,15, en yüksek logMAR değeri 1,8 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliklerinin logMAR değerlerinin ortalaması $0,863\pm 0,431$ olarak bulunmuş. Enjeksiyon sonrası 1. ay kontrol muayenesi görme keskinliklerinin logMAR değerlerinin ortalaması $0,403\pm 0,355$ olarak bulunmuştur. Hastaların logMAR değerleri enjeksiyon ile ortalama $0,460\pm 0,345$ azalma göstermiştir. Hastaların %93,5'inde görme keskinliği artmış, %6,5'inde görme keskinliği değişmemiştir. Enjeksiyon sonrası görme keskinliklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. (p değeri $<0,0001$)

Hastalar enjeksiyon öncesi logMAR değeri 1 ve üzerinde olanlar ve 1'in altında olanlar olmak üzere 2 gruba bölünüp enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası verileri

incelendiğinde, her iki grupta görme keskinliklerinde artma, S.M.K. değerlerinde azalma göstermiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p değeri <0,0001)

Bu iki grup enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası logMAR değerlerindeki azalma miktarları karşılaştırıldığında 1. gruptaki azalma 2.gruba göre daha fazla olmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değeri 0,013). İki grubun S.M.K.'larındaki azalma miktarları karşılaştırıldığında 1. grup hastalar 2.grup hastalara göre S.M.K.'da daha fazla azalma göstermiş fakat bu istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. (p değeri 0,054)

ÖZET

Amaç: R.V.D.T.'ye bağlı maküla ödeminde İ.V.B. enjeksiyonunun görme keskinliği ve S.M.K. 'ya etkisini incelemek.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olan bu çalışmada Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina Bölümüne retina ven dal tıkanıklığı ile başvurmuş hastalar incelenmiştir. Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi nedeniyle intravitreal bevacizumab (Altuzan®) enjeksiyonu yapılmış 32 olgu çalışılmıştır. Tüm hastalara intravitreal 0,125 mg / 0,05 ml bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Bütün hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği logMAR değerleri ve santral maküla kalınlıkları ölçüm değerleri enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası değerler ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların tanıları ile enjeksiyon olmaları arasındaki zaman aralığı ortalama $3,3\pm 3,4$ aydır (en erken 1 hafta, en geç 13 ay). Hastaların enjeksiyon öncesi S.M.K. ortalaması $467,032\pm 136,781$ μm , enjeksiyon sonrası S.M.K. ortalaması $290\pm 61,817$ μm 'dir. Enjeksiyon sonrası santral maküla kalınlığındaki azalma ortalama $177,032\pm 133,285$ μm 'dir. Enjeksiyon sonrası santral maküla kalınlığı değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p değeri $<0,0001$) Enjeksiyon öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin logMAR değerlerinin ortalaması $0,863\pm 0,431$ 'dir. Enjeksiyon sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin logMAR değerlerinin ortalaması $0,403\pm 0,355$ 'dir. Enjeksiyon sonrası LogMAR değerlerindeki azalma ortalama $0,460\pm 0,345$ 'dir. Enjeksiyon sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p değeri $<0,0001$)

Sonuç: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin tedavisinde İ.V.B. enjeksiyonu S.M.K. ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği üzerinde kısa vadede etkili görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bevacizumab, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, maküla ödemi, santral maküla kalınlığı

SUMMARY

Purpose : To evaluate the effect of intravitreal bevacizumab injection on central macular thickness and visual acuity in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion.

Method : In this retrospective study, the patients with the diagnosis of branch retinal vein occlusion who referred to Retina Department of Sakarya Training and Research Hospital were investigated. 32 patients who underwent intravitreal bevacizumab (Altuzan®) injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion were studied. All patients received 0.125 mg / 0.05 ml intravitreal bevacizumab injection. LogMAR values of best corrected visual acuity and measures of central macular thickness of all patients were compared between preinjection and postinjection values.

Results : The mean of time interval between the diagnosis and the injection was 3.3 ± 3.4 months (the earliest 1 week, most lately 13 months). Mean central macular thickness of patients before the injection was 467.032 ± 136.781 μm and mean central macular thickness of patients after the injection was 290 ± 61.817 μm . Mean decrease in central macular thickness after the injection was 177.032 ± 133.285 μm . The decrease of central macular thickness after the injection was statistically significant. (p value <0.0001) The mean logMAR best corrected visual acuity before the injection was 0.863 ± 0.431 . The mean logMAR best corrected visual acuity after the injection was 0.403 ± 0.355 . Mean decrease of logMAR after the injection was 0.460 ± 0.345 . The best corrected visual acuity increment after the injection was statistically significant. (p value <0.0001)

Conclusion : Intravitreal bevacizumab injection for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion seems effective on central macular thickness and best corrected visual acuity in short-term.

Key words : Best corrected visual acuity, bevacizumab, central macular thickness, macular edema.

KAYNAKLAR

- ADAMIS, A. P., MILLER, J. W., BERNAL, M. T., D'AMICO, D. J., FOLKMAN, J., YEO, T. K. & YEO, K. T. 1994. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 118, 445-450.
- ADAMIS, A. P., SHIMA, D. T., TOLENTINO, M. J., GRAGOUDAS, E. S., FERRARA, N., FOLKMAN, J., D'AMORE, P. A. & MILLER, J. W. 1996. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*, 114, 66-71.
- AIELLO, L. P., AVERY, R. L., ARRIGG, P. G., KEYT, B. A., JAMPEL, H. D., SHAH, S. T., PASQUALE, L. R., THIEME, H., IWAMOTO, M. A., PARK, J. E. & ET AL. 1994. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 331, 1480-1487.
- ANTCLIFF, R. J., HUSSAIN, A. A. & MARSHALL, J. 2001. Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation: barriers limiting fluid distribution and implications for cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol*, 119, 539-544.
- ANTONETTI, D. A., LIETH, E., BARBER, A. J. & GARDNER, T. W. 1999. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*, 14, 240-248.
- Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. 1984. *Am J Ophthalmol*, 98, 271-282.
- Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. 1986. *Arch Ophthalmol*, 104, 34-41.
- AVERY, R. L., PIERAMICI, D. J., RABENA, M. D., CASTELLARIN, A. A., NASIR, M. A. & GIUST, M. J. 2006. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for

- neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113, 363-372 e5.
- AWOTESU, S. & EKE, T. 2010. Preoperative lidocaine gel. *Ophthalmology*, 117, 1049; author reply 1049.
- BAKRI, S. J., SNYDER, M. R., REID, J. M., PULIDO, J. S. & SINGH, R. J. 2007. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*, 114, 855-859.
- BANNERMAN, T. L., RHODEN, D. L., MCALLISTER, S. K., MILLER, J. M. & WILSON, L. A. 1997. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol*, 115, 357-361.
- Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. 1993a. *Arch Ophthalmol*, 111, 1087-1095.
- BATES, D. O., HILLMAN, N. J., WILLIAMS, B., NEAL, C. R. & POCOCK, T. M. 2002. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat*, 200, 581-597.
- BATTAGLIA PARODI, M., SAVIANO, S., BERGAMINI, L. & RAVALICO, G. 1999. Grid laser treatment of macular edema in macular branch retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol*, 97, 427-431.
- BAVBEK, T., YENICE, O. & TOYGAR, O. 2005. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica*, 219, 267-271.
- BODEN, J. H., MYERS, M. L., LEE, T., BUSHLEY, D. M. & TORRES, M. F. 2008. Effect of lidocaine gel on povidone-iodine antisepsis and microbial survival. *J Cataract Refract Surg*, 34, 1773-1775.
- BOPPART, S. A., BOUMA, B. E., PITRIS, C., SOUTHERN, J. F., BREZINSKI, M. E. & FUJIMOTO, J. G. 1998. In vivo cellular optical coherence tomography imaging. *Nat Med*, 4, 861-865.
- BOYD, S. R., ZACHARY, I., CHAKRAVARTHY, U., ALLEN, G. J., WISDOM, G. B., CREE, I. A., MARTIN, J. F. & HYKIN, P. G. 2002. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and

permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 120, 1644-1650.

BRINGMANN, A., REICHENBACH, A. & WIEDEMANN, P. 2004. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res*, 36, 241-249.

BROWN, D. M., CAMPOCHIARO, P. A., BHISITKUL, R. B., HO, A. C., GRAY, S., SAROJ, N., ADAMIS, A. P., RUBIO, R. G. & MURAHASHI, W. Y. 2011. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 118, 1594-1602.

CAHILL, M. T., KAISER, P. K., SEARS, J. E. & FEKRAT, S. 2003a. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 87, 1329-1332.

CAHILL, M. T., STINNETT, S. S. & FEKRAT, S. 2003b. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol*, 136, 1136-1150.

CAMPOCHIARO, P. A., HEIER, J. S., FEINER, L., GRAY, S., SAROJ, N., RUNDLE, A. C., MURAHASHI, W. Y. & RUBIO, R. G. 2010. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 117, 1102-1112 e1.

CEKIC, O., CHANG, S., TSENG, J. J., BARILE, G. R., DEL PRIORE, L. V., WEISSMAN, H., SCHIFF, W. M. & OBER, M. D. 2005a. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 25, 851-855.

CEKIC, O., CHANG, S., TSENG, J. J., BARILE, G. R., WEISSMAN, H., DEL PRIORE, L. V., SCHIFF, W. M., WEISS, M. & KLANCNIK, J. M., JR. 2005b. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina*, 25, 846-850.

- CHEN, S. D., LOCHHEAD, J., PATEL, C. K. & FRITH, P. 2004. Intravitreal triamcinolone acetonide for ischaemic macular oedema caused by branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 88, 154-155.
- CHEN, S. D., SUNDARAM, V., LOCHHEAD, J. & PATEL, C. K. 2006. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 141, 876-883.
- CHRISTOFFERSEN, N. L. & LARSEN, M. 1999. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 106, 2054-2062.
- COSTA, R. A., JORGE, R., CALUCCI, D., MELO, L. A., JR., CARDILLO, J. A. & SCOTT, I. U. 2007. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina*, 27, 141-149.
- CUGATI, S., WANG, J. J., ROCHTCHINA, E. & MITCHELL, P. 2006. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 124, 726-732.
- CUNNINGHAM, E. T., JR., ADAMIS, A. P., ALTAWHEEL, M., AIELLO, L. P., BRESSLER, N. M., D'AMICO, D. J., GOLDBAUM, M., GUYER, D. R., KATZ, B., PATEL, M. & SCHWARTZ, S. D. 2005. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112, 1747-1757.
- DAVID, R., ZANGWILL, L., BADARNA, M. & YASSUR, Y. 1988. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica*, 197, 69-74.
- DEGENRING, R. F., KAMPPETER, B., KREISSIG, I. & JONAS, J. B. 2003a. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 81, 399-401.
- DEGENRING, R. F., KAMPPETER, B., KREISSIG, I. & JONAS, J. B. 2003b. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 81, 548-550.
- DUKER, J. S. & BROWN, G. C. 1989. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol*, 107, 998-1000.

- DUKER JS: RETINA AND VITREOUS. YANOFF M, D. J. E. 2009. Ophthalmology. 3rd edition ed.: Mosby.
- DVORAK, H. F., BROWN, L. F., DETMAR, M. & DVORAK, A. M. 1995. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*, 146, 1029-1039.
- EHLERS, J. P., DECROOS, F. C. & FEKRAT, S. 2011. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 31, 1856-1862.
- ESRICK, E., SUBRAMANIAN, M. L., HEIER, J. S., DEVAIAH, A. K., TOPPING, T. M., FREDERICK, A. R. & MORLEY, M. G. 2005. Multiple laser treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 139, 653-657.
- FEKRAT, S., GOLDBERG, M. F. & FINKELSTEIN, D. 1998. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 116, 43-52.
- FERRARA, N., DAMICO, L., SHAMS, N., LOWMAN, H. & KIM, R. 2006. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 26, 859-870.
- FERRARA, N., GERBER, H. P. & LECOUTER, J. 2003. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 9, 669-676.
- FERRARA, N., HILLAN, K. J., GERBER, H. P. & NOVOTNY, W. 2004. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 3, 391-400.
- FINKELSTEIN, D. 1986. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Ophthalmology*, 93, 975-977.
- FINKELSTEIN, D. 1992. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 110, 1427-1434.
- FINTAK, D. R., SHAH, G. K., BLINDER, K. J., REGILLO, C. D., POLLACK, J., HEIER, J. S., HOLLANDS, H. & SHARMA, S. 2008. Incidence of

- endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*, 28, 1395-1359.
- FRANGIEH, G. T., GREEN, W. R., BARRAQUER-SOMERS, E. & FINKELSTEIN, D. 1982. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*, 100, 1132-1140.
- GARIANO, R. F. & GARDNER, T. W. 2005. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature*, 438, 960-966.
- GEORGOPOULOS, M., POLAK, K., PRAGER, F., PRUNTE, C. & SCHMIDT-ERFURTH, U. 2009. Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol*, 93, 457-462.
- GLACET-BERNARD, A., COSCAS, G., CHABANEL, A., ZOURDANI, A., LELONG, F. & SAMAMA, M. M. 1994. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol*, 118, 421-429.
- GLOESMANN, M., HERMANN, B., SCHUBERT, C., SATTMANN, H., AHNELT, P. K. & DREXLER, W. 2003. Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44, 1696-1703.
- GORDON, M. S. & CUNNINGHAM, D. 2005. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*, 69 Suppl 3, 25-33.
- GRAGOUDAS, E. S., ADAMIS, A. P., CUNNINGHAM, E. T., JR., FEINSOD, M. & GUYER, D. R. 2004. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 351, 2805-2816.
- GUTMAN, F. A. 1977. Macular edema in branch retinal vein occlusion: prognosis and management. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 83, 488-495.
- GUTMAN, F. A. & ZEGARRA, H. 1974. The natural course of temporal retinal branch vein occlusion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 78, OP178-192.
- HAN, D. P., WISNIEWSKI, S. R., WILSON, L. A., BARZA, M., VINE, A. K., DOFT, B. H. & KELSEY, S. F. 1996. Spectrum and susceptibilities of

- microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol*, 122, 1-17.
- HARITOGLOU, C., KOOK, D., NEUBAUER, A., WOLF, A., PRIGLINGER, S., STRAUSS, R., GANDORFER, A., ULBIG, M. & KAMPIK, A. 2006. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 26, 999-1005.
- HATTENBACH, L. O., FRIEDRICH ARNDT, C., LERCHE, R., SCHARRER, I., BAATZ, H., MARGARON, F., RICHARD, G., BEHRENS-BAUMANN, W. & OHRLOFF, C. 2009. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina*, 29, 932-940.
- HAYREH, S. S. 2005. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*, 24, 493-519.
- HAYREH, S. S., ROJAS, P., PODHAJSKY, P., MONTAGUE, P. & WOOLSON, R. F. 1983. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 90, 488-506.
- HAYREH, S. S., RUBENSTEIN, L. & PODHAJSKY, P. 1993. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. *Ophthalmologica*, 206, 1-14.
- HAYREH, S. S., ZIMMERMAN, M. B. & PODHAJSKY, P. 1994. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*, 117, 429-441.
- HEE, M. R., PULIAFITO, C. A., DUKER, J. S., REICHEL, E., COKER, J. G., WILKINS, J. R., SCHUMAN, J. S., SWANSON, E. A. & FUJIMOTO, J. G. 1998. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 105, 360-370.
- HOUTSMULLER, A. J., VERMEULEN, J. A., KLOMPE, M., ZAHN, K. J., HENKES, H. E., BAARSMA, G. S. & TIJSSEN, J. 1984. The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl*, 15, 219-229.

- HURWITZ, H., FEHRENBACHER, L., NOVOTNY, W., CARTWRIGHT, T., HAINSWORTH, J., HEIM, W., BERLIN, J., BARON, A., GRIFFING, S., HOLMGREN, E., FERRARA, N., FYFE, G., ROGERS, B., ROSS, R. & KABBINAVAR, F. 2004. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350, 2335-2342.
- IP, M. S. & KUMAR, K. S. 2002. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for macular edema from central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 120, 1217-1219.
- ITURRALDE, D., SPAIDE, R. F., MEYERLE, C. B., KLANCNIK, J. M., YANNUZZI, L. A., FISHER, Y. L., SORENSON, J., SLAKTER, J. S., FREUND, K. B., COONEY, M. & FINE, H. F. 2006. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*, 26, 279-284.
- JAISSE, G. B., LEITRITZ, M., GELISKEN, F., ZIEMSEN, F., BARTZ-SCHMIDT, K. U. & SZURMAN, P. 2009. One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247, 27-33.
- JALKH, A. E., AVILA, M. P., ZAKKA, K. A., TREMPER, C. L. & SCHEPENS, C. L. 1984. Chronic macular edema in retinal branch vein occlusion: role of laser photocoagulation. *Ann Ophthalmol*, 16, 526-9, 532-533.
- JANSSEN, M. C., DEN HEIJER, M., CRUYSBERG, J. R., WOLLERSHEIM, H. & BREDIE, S. J. 2005. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*, 93, 1021-1026.
- JEFFERIES, P., CLEMETT, R. & DAY, T. 1993. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol*, 21, 213-217.
- JOFFE, L., GOLDBERG, R. E., MAGARGAL, L. E. & ANNESLEY, W. H. 1980. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology*, 87, 91-98.
- JOHNSON, M. W. 2009. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol*, 147, 11-21 e1.

- JONAS, J. B., AKKOYUN, I., KAMPPETER, B., KREISSIG, I. & DEGENRING, R. F. 2005. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond)*, 19, 65-71.
- JUNG, Y. D., MANSFIELD, P. F., AKAGI, M., TAKEDA, A., LIU, W., BUCANA, C. D., HICKLIN, D. J. & ELLIS, L. M. 2002. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer*, 38, 1133-1140.
- KIM, K. S., CHANG, H. R. & SONG, S. 2008. Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular oedema secondary to non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*, 86, 925-927.
- KLEIN, R., KLEIN, B. E., MOSS, S. E. & MEUER, S. M. 2000. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 98, 133-41; discussion 141-143.
- KLICHE, S. & WALTENBERGER, J. 2001. VEGF receptor signaling and endothelial function. *IUBMB Life*, 52, 61-66.
- KREMER, I., HARTMAN, B., SIEGAL, R. & BEN-SIRA, I. 1990. Static and kinetic perimetry results of krypton red laser treatment for macular edema complicating branch vein occlusion. *Ann Ophthalmol*, 22, 193-197.
- KREUTZER, T. C., ALGE, C. S., WOLF, A. H., KOOK, D., BURGER, J., STRAUSS, R., KUNZE, C., HARITOGLOU, C., KAMPIK, A. & PRIGLINGER, S. 2008. Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 92, 351-355.
- KROHNE, T. U., ETER, N., HOLZ, F. G. & MEYER, C. H. 2008. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*, 146, 508-512.
- KUHLI-HATTENBACH, C., SCHARRER, I., LUCHTENBERG, M. & HATTENBACH, L. O. 2009. [Selective thrombophilia screening of young patients with retinal vein occlusion]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 226, 768-773.
- KUPPERMANN, B. D., BLUMENKRANZ, M. S., HALLER, J. A., WILLIAMS, G. A., WEINBERG, D. V., CHOU, C. & WHITCUP, S. M. 2007. Randomized

- controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*, 125, 309-317.
- LAKHANPAL, R. R., JAVAHERI, M., RUIZ-GARCIA, H., DE JUAN, E., JR. & HUMAYUN, M. S. 2005. Transvitreal limited arteriovenous-crossing manipulation without vitrectomy for complicated branch retinal vein occlusion using 25-gauge instrumentation. *Retina*, 25, 272-280.
- LANG, G. E. & HANDEL, A. 1993. [Results of laser coagulation of retinal branch vein occlusions]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 203, 180-188.
- LERCHE, R. C., SCHAUDIG, U., SCHOLZ, F., WALTER, A. & RICHARD, G. 2001. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion--imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers*, 32, 272-280.
- LI, X. & ERIKSSON, U. 2001. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D. *Int J Biochem Cell Biol*, 33, 421-426.
- MAGARGAL, L. E., KIMMEL, A. S., SANBORN, G. E. & ANNESLEY, W. H., JR. 1986. Temporal branch retinal vein obstruction: a review. *Ophthalmic Surg*, 17, 240-246.
- MANDELKORN, M. S. & NRUSIMHADEVARA, R. K. 2004. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina*, 24, 348-355.
- MARMOR, M. F. 1999. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol*, 97, 239-249.
- MARSHALL, J. 2005. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol*, 32, S43-47.
- MARTIN, D. F., MAGUIRE, M. G., YING, G. S., GRUNWALD, J. E., FINE, S. L. & JAFFE, G. J. 2011. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 364, 1897-1908.
- MARTIN, S. C., RAUZ, S., MARR, J. E., MARTIN, N., JONES, A. F. & DODSON, P. M. 2000. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease. *Eye (Lond)*, 14 (Pt 4), 590-593.

- MASON, J. O., 3RD, ALBERT, M. A., JR. & VAIL, R. 2006. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina*, 26, 356-357.
- MATSUMOTO, Y., FREUND, K. B., PEIRETTI, E., COONEY, M. J., FERRARA, D. C. & YANNUZZI, L. A. 2007. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina*, 27, 426-431.
- MATURI, R. K., BLEAU, L. A. & WILSON, D. L. 2006. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*, 26, 270-274.
- MCGIMPSEY, S. J., WOODSIDE, J. V., CARDWELL, C., CAHILL, M. & CHAKRAVARTHY, U. 2009. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 116, 1778-1787 e1.
- MCGRATH, M. A., WECHSLER, F., HUNYOR, A. B. & PENNY, R. 1978. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med*, 138, 216-220.
- MEYER, C. H. & HOLZ, F. G. 2011. Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab and bevacizumab. *Eye (Lond)*, 25, 661-672.
- MEYER, C. H., KROHNE, T. U. & HOLZ, F. G. 2011. Intraocular pharmacokinetics after a single intravitreal injection of 1.5 mg versus 3.0 mg of bevacizumab in humans. *Retina*, 31, 1877-1884.
- MICHELS, R. G. & GASS, J. D. 1974. The natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 78, OP 166-77.
- MITCHELL, P., SMITH, W. & CHANG, A. 1996. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 114, 1243-1247.
- MOHAMED, Q., MCINTOSH, R. L., SAW, S. M. & WONG, T. Y. 2007. Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 114, 507-519, 524.

- MOSS, J. M., SANISLO, S. R. & TA, C. N. 2009. A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology*, 116, 1498-1501.
- MURAT KARAÇORLU, S. A. K., HAKAN ÖZDEMİR 2009. *Göz Hastalıkları ve AntiVEGF tedavi*.
- NAUCK, M., KARAKIULAKIS, G., PERRUCHOUD, A. P., PAPAKONSTANTINO, E. & ROTH, M. 1998. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*, 341, 309-315.
- NESS, T., FELTGEN, N., AGOSTINI, H., BOHRINGER, D. & LUBRICH, B. 2010. Toxic vitreitis outbreak after intravitreal injection. *Retina*, 30, 332-338.
- NG, E. W., SHIMA, D. T., CALIAS, P., CUNNINGHAM, E. T., JR., GUYER, D. R. & ADAMIS, A. P. 2006. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov*, 5, 123-132.
- NGUYEN, Q. D., TATLIPINAR, S., SHAH, S. M., HALLER, J. A., QUINLAN, E., SUNG, J., ZIMMER-GALLER, I., DO, D. V. & CAMPOCHIARO, P. A. 2006. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 142, 961-969.
- OSHER, R. H., AMDAHL, L. D. & CHEETHAM, J. K. 1994. Antimicrobial efficacy and aqueous humor concentration of preoperative and postoperative topical trimethoprim/polymyxin B sulfate versus tobramycin. *J Cataract Refract Surg*, 20, 3-8.
- OSTERLOH, M. D. & CHARLES, S. 1988. Surgical decompression of branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*, 106, 1469-1471.
- OZAKI, H., SEO, M. S., OZAKI, K., YAMADA, H., YAMADA, E., OKAMOTO, N., HOFMANN, F., WOOD, J. M. & CAMPOCHIARO, P. A. 2000. Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization. *Am J Pathol*, 156, 697-707.
- OZAKI, H., YU, A. Y., DELLA, N., OZAKI, K., LUNA, J. D., YAMADA, H., HACKETT, S. F., OKAMOTO, N., ZACK, D. J., SEMENZA, G. L. & CAMPOCHIARO, P. A. 1999. Hypoxia inducible factor-1alpha is increased

in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40, 182-189.

- PAI, S. A., SHETTY, R., VIJAYAN, P. B., VENKATASUBRAMANIAM, G., YADAV, N. K., SHETTY, B. K., BABU, R. B. & NARAYANA, K. M. 2007. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 143, 601-606.
- PAPADOPOULOU, D. N., MENDRINOS, E., MANGIORIS, G., DONATI, G. & POURNARAS, C. J. 2009. Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 116, 1755-1761.
- PARK, C. H., JAFFE, G. J. & FEKRAT, S. 2003. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 136, 419-425.
- PE'ER, J., SHWEIKI, D., ITIN, A., HEMO, I., GNESSIN, H. & KESHET, E. 1995. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest*, 72, 638-645.
- PENHA, F. M., RODRIGUES, E. B., MAIA, M., DIB, E., FIOD COSTA, E., FURLANI, B. A., NUNES MORAES FILHO, M., DREYFUSS, J. L., BOTTOS, J. & FARAH, M. E. 2010. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals--part I: animal models and toxicity assays. *Ophthalmic Res*, 44, 82-104.
- PIERCE, E. A., FOLEY, E. D. & SMITH, L. E. 1996. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 114, 1219-1228.
- POUPARD, P., ELEDJAM, J. J., DUPEYRON, G., SAISSI, G., BLOISE, L., ARNAUD, B. & D'ATHIS, F. 1986. [Role of acute normovolemic hemodilution in treating retinal venous occlusions]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 5, 229-233.
- PRESTA, L. G., CHEN, H., O'CONNOR, S. J., CHISHOLM, V., MENG, Y. G., KRUMMEN, L., WINKLER, M. & FERRARA, N. 1997. Humanization of

an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*, 57, 4593-4599.

- PRIGLINGER, S. G., WOLF, A. H., KREUTZER, T. C., KOOK, D., HOFER, A., STRAUSS, R. W., ALGE, C. S., KUNZE, C., HARITOGLOU, C. & KAMPIK, A. 2007. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina*, 27, 1004-1012.
- RABENA, M. D., PIERAMICI, D. J., CASTELLARIN, A. A., NASIR, M. A. & AVERY, R. L. 2007. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 27, 419-425.
- REHAK, J. & REHAK, M. 2008. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*, 33, 111-131.
- REHAK, M., HOLLBORN, M., IANDIEV, I., PANNICKE, T., KARL, A., WURM, A., KOHEN, L., REICHENBACH, A., WIEDEMANN, P. & BRINGMANN, A. 2009a. Retinal gene expression and Muller cell responses after branch retinal vein occlusion in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50, 2359-2367.
- REHAK, M., MULLER, M., SCHOLZ, M., WIERCINSKA, J., NIEDERWIESER, D. & WIEDEMANN, P. 2009b. [Antiphospholipid syndrome and retinal vein occlusion. Meta-analysis of Published Studies]. *Ophthalmologe*, 106, 427-434.
- REHAK, M., REHAK, J., MULLER, M., FAUDE, S., FAUDE, F., SIEGEMUND, A., KRKOVA, V., SLAVIK, L., HASENCLEVER, D., SCHOLZ, M. & WIEDEMANN, P. 2008. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost*, 99, 925-929.
- REHAK, M. & WIEDEMANN, P. 2010. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*, 8, 1886-1894.
- ROBERTS, W. G. & PALADE, G. E. 1995. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci*, 108 (Pt 6), 2369-2379.

- Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. 1993b. *Am J Ophthalmol*, 116, 286-296.
- ROSENFELD, P. J., BROWN, D. M., HEIER, J. S., BOYER, D. S., KAISER, P. K., CHUNG, C. Y. & KIM, R. Y. 2006. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355, 1419-1431.
- ROSENFELD, P. J., FUNG, A. E. & PULIAFITO, C. A. 2005a. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 36, 336-339.
- ROSENFELD, P. J., MOSHFEGHI, A. A. & PULIAFITO, C. A. 2005b. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 36, 331-335.
- ROTH, D. B., CHIEH, J., SPIRN, M. J., GREEN, S. N., YARIAN, D. L. & CHAUDHRY, N. A. 2003. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol*, 121, 1279-1282.
- SCHAAL, K. B., HOH, A. E., SCHEUERLE, A., SCHUTT, F. & DITHMAR, S. 2007. [Bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion]. *Ophthalmologe*, 104, 285-289.
- SCOTT, I. U. & FLYNN, H. W., JR. 2007. Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina*, 27, 10-12.
- SCOTT, I. U., IP, M. S., VANVELDHUISEN, P. C., ODEN, N. L., BLODI, B. A., FISHER, M., CHAN, C. K., GONZALEZ, V. H., SINGERMAN, L. J. & TOLENTINO, M. 2009. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*, 127, 1115-1128.
- SENGER, D. R., GALLI, S. J., DVORAK, A. M., PERRUZZI, C. A., HARVEY, V. S. & DVORAK, H. F. 1983. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 219, 983-985.

- SHAH, C. P., GARG, S. J., VANDER, J. F., BROWN, G. C., KAISER, R. S. & HALLER, J. A. 2011. Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology*, 118, 2028-2034.
- SHAH, G. K., SHARMA, S., FINEMAN, M. S., FEDERMAN, J., BROWN, M. M. & BROWN, G. C. 2000. Arteriovenous adventitial sheathotomy for the treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 129, 104-106.
- SHAHAR, J., AVERY, R. L., HEILWEIL, G., BARAK, A., ZEMEL, E., LEWIS, G. P., JOHNSON, P. T., FISHER, S. K., PERLMAN, I. & LOEWENSTEIN, A. 2006. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina*, 26, 262-269.
- SHIBUYA, M. 2003. Vascular endothelial growth factor receptor-2: its unique signaling and specific ligand, VEGF-E. *Cancer Sci*, 94, 751-756.
- SHILLING, J. S. & JONES, C. A. 1984. Retinal branch vein occlusion: a study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 68, 196-198.
- SHIMA, D. T., ADAMIS, A. P., FERRARA, N., YEO, K. T., YEO, T. K., ALLENDE, R., FOLKMAN, J. & D'AMORE, P. A. 1995. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med*, 1, 182-193.
- SHIMA, D. T., GOUGOS, A., MILLER, J. W., TOLENTINO, M., ROBINSON, G., ADAMIS, A. P. & D'AMORE, P. A. 1996. Cloning and mRNA expression of vascular endothelial growth factor in ischemic retinas of *Macaca fascicularis*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37, 1334-1340.
- SIVAPRASAD, S., MCCLUSKEY, P. & LIGHTMAN, S. 2006. Intravitreal steroids in the management of macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*, 84, 722-733.
- SPAIDE, R. F. & FISHER, Y. L. 2006. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*, 26, 275-278.

- SPAIDE, R. F., LAUD, K., FINE, H. F., KLANCNIK, J. M., JR., MEYERLE, C. B., YANNUZZI, L. A., SORENSON, J., SLAKTER, J., FISHER, Y. L. & COONEY, M. J. 2006. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 26, 383-390.
- SPAIDE, R. F., LEE, J. K., KLANCNIK, J. K., JR. & GROSS, N. E. 2003. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina*, 23, 343-347.
- SPANDAU, U., WICKENHAUSER, A., RENSCH, F. & JONAS, J. 2007. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 85, 118-119.
- SPANDAU, U. H., IHLOFF, A. K. & JONAS, J. B. 2006. Intravitreal bevacizumab treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 84, 555-556.
- SPEAKER, M. G. & MENIKOFF, J. A. 1991. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology*, 98, 1769-1775.
- STAHL, A., AGOSTINI, H., HANSEN, L. L. & FELTGEN, N. 2007. Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245, 1429-1436.
- SUBRAMANIAN, M. L., HEIER, J. S., ESRICK, E., DEVAIAH, A. K., TOPPING, T. M., FREDERICK, A. R. & MORLEY, M. G. 2006. Preoperative visual acuity as a prognostic indicator for laser treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 37, 462-467.
- TA, C. N., EGBERT, P. R., SINGH, K., SHRIVER, E. M., BLUMENKRANZ, M. S. & MINO DE KASPAR, H. 2002. Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmology*, 109, 2036-40; discussion 2040-2041.
- TISCHER, E., MITCHELL, R., HARTMAN, T., SILVA, M., GOSPODAROWICZ, D., FIDDES, J. C. & ABRAHAM, J. A. 1991. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem*, 266, 11947-11954.
- TOLENTINO, M. J., MCLEOD, D. S., TAOMOTO, M., OTSUJI, T., ADAMIS, A. P. & LUTTY, G. A. 2002. Pathologic features of vascular endothelial growth

factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol*, 133, 373-385.

TOLENTINO, M. J., MILLER, J. W., GRAGOUDAS, E. S., JAKOBIEC, F. A., FLYNN, E., CHATZISTEFANOU, K., FERRARA, N. & ADAMIS, A. P. 1996. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*, 103, 1820-1828.

TSUJIKAWA, A., FUJIHARA, M., IWAWAKI, T., YAMAMOTO, K. & KURIMOTO, Y. 2005. Triamcinolone acetonide with vitrectomy for treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retina*, 25, 861-867.

TUFAIL, A., PATEL, P. J., EGAN, C., HYKIN, P., DA CRUZ, L., GREGOR, Z., DOWLER, J., MAJID, M. A., BAILEY, C., MOHAMED, Q., JOHNSTON, R., BUNCE, C. & XING, W. 2010. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*, 340, c2459.

VITT, U. A., HSU, S. Y. & HSUEH, A. J. 2001. Evolution and classification of cystine knot-containing hormones and related extracellular signaling molecules. *Mol Endocrinol*, 15, 681-694.

WAKABAYASHI, T., OKADA, A. A., MORIMURA, Y., KOJIMA, E., ASANO, Y., HIRAKATA, A. & HIDA, T. 2004. Trans-tenon retrobulbar triamcinolone infusion for chronic macular edema in central and branch retinal vein occlusion. *Retina*, 24, 964-967.

WALLIN, T., PARKER, J., JIN, Y., KEFALOPOULOS, G. & OLSON, R. J. 2005. Cohort study of 27 cases of endophthalmitis at a single institution. *J Cataract Refract Surg*, 31, 735-741.

WANG, K., WANG, Y., GAO, L., LI, X., LI, M. & GUO, J. 2008. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull*, 31, 1541-1546.

- WEISS, J. N. & BYNOE, L. A. 2001. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 108, 2249-2257.
- WEST, E. S., BEHRENS, A., MCDONNELL, P. J., TIELSCH, J. M. & SCHEIN, O. D. 2005. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology*, 112, 1388-1394.
- WETZIG, P. C. 1979. The treatment of acute branch vein occlusion by photocoagulation. *Am J Ophthalmol*, 87, 65-73.
- WICKREMASINGHE, S. S., MICHALOVA, K., GILHOTRA, J., GUYMER, R. H., HARPER, C. A., WONG, T. Y. & QURESHI, S. 2008. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 115, 1911-1915.
- WROBLEWSKI, J. J., WELLS, J. A., 3RD & GONZALES, C. R. 2010. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 149, 147-154.
- WU, L., AREVALO, J. F., ROCA, J. A., MAIA, M., BERROCAL, M. H., RODRIGUEZ, F. J., EVANS, T., COSTA, R. A. & CARDILLO, J. 2008. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina*, 28, 212-219.
- YAMAMOTO, S., SAITO, W., YAGI, F., TAKEUCHI, S., SATO, E. & MIZUNOYA, S. 2004. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 138, 907-914.
- YAMASHIRO, K., TSUJIKAWA, A., MIYAMOTO, K., OH, H., OTANI, A., TAMUARA, H., OOTO, S., SASAHARA, M., IWAMA, D. & YOSHIMURA, N. 2010. Sterile endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab obtained from a single batch. *Retina*, 30, 485-490.

- YAMAZAKI, T., KOIZUMI, H., YAMAGISHI, T. & KINOSHITA, S. 2012. Subfoveal Choroidal Thickness after Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-related Macular Degeneration: 12-Month Results. *Ophthalmology*.
- YASUDA, S., KONDO, M., KACHI, S., ITO, Y., TERUI, T., UENO, S. & TERASAKI, H. 2011. Rebound of macular edema after intravitreal bevacizumab therapy in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 31, 1075-1082.
- ZHANG, X., BAO, S., LAI, D., RAPKINS, R. W. & GILLIES, M. C. 2008. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits breakdown of the blood-retinal barrier through differential regulation of VEGF-A and its receptors in early diabetic rat retinas. *Diabetes*, 57, 1026-1033.
- ZHAO, J., SASTRY, S. M., SPERDUTO, R. D., CHEW, E. Y. & REMALEY, N. A. 1993. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*, 100, 423-428.

ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı : Şeref İstek
Doğum Yeri Ve Tarihi : Antakya 1981
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni Durumu : Bekar
Askerlik Durumu : Yapmadı
İletişim Adresi : drsistek@hotmail.com
Yabancı Dili : İngilizce
Eđitimi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : Türk Oftalmoloji Derneği