

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA İNTRAVİTREAL
TRİAMSİNOLON ENJEKSİYONUNUN MAKÜLA
FONKSİYONLARINA ETKİLERİ**

Aykut Arslan YILDIZ

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. YAVUZ BARDAK**

**TEZ NO:
2007- ISPARTA**

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA İNTRAVİTREAL
TRİAMSİNOLON ENJEKSİYONUNUN MAKÜLA
FONKSİYONLARINA ETKİLERİ**

Aykut Arslan YILDIZ

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. YAVUZ BARDAK**

**TEZ NO:
2007- ISPARTA**

(i)

KABUL VE ONAY

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: / /2007

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yavuz BARDAK, Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu Kararıyla kabul edilmiştir.

ÖNSÖZ

İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu günümüzde özellikle neovaskülarizasyonun ön planda olduğu bir çok göz hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun maküla fonksiyonları üzerine etkisini araştırmak oldukça zordur ve yapılan çalışmalar objektif olamamaktadır. Çünkü maküla birçok farklı değişkenlerden etkilenebilen girift bir yapıya sahiptir ve test sonuçlarının sadece hastalardan aldığımız donelerle sınırlı kalması bu konuyu subjektif kılan en önemli unsurdur. Hastaların sosyokültürel düzeylerinin düşük olması, anlatılanı anlayamama, anlatmak istediğini anlatamama gibi bir çok etmenin birleşmesi çalışmamızı oldukça güçleştirse de daha fazla zaman ayırarak ve ilgiyle bu tip güçlükleri aştığımız kanaatindeyiz. 2005 yılından itibaren başlayarak yaptığımız çalışmada iki yıllık süre içinde santral retinal ven tıkanıklığı tanısı koyduğumuz 57 olguyu bir yıl süre gözlemledik. Maküla fonksiyonlarını değerlendiren parametreler olarak kabul edilen uzak ve yakın görme keskinliği, kontrast duyarlılık, renkli görme düzeyi, stereopsis düzeyi, fotostres iyileşme zamanı değerlendirildi ve birbirleriyle kıyasladık. Çalışmamızın sonucunun bilim dünyasına ve bu konuda çalışma yapanlara da bir ışık tutacağına inanıyoruz.

Bu çalışmamda ve uzmanlık eğitimim boyunca, engin tecrübeleri ve bilgi birikimiyle yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Yavuz BARDAK, Doç. Dr. Osman ÇEKİÇ, Doç.Dr. Mustafa DURMUŞ, Yrd. Doç. Dr. Ercan MENSİZ ve Yrd. Doç. Dr. Ufuk Şahin TİĞ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda emekleri geçen asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında bana hep destek olan ve hiçbir fedakarlığı esirgemeyen çok sevgili anneme, babama ve kardeşime minnet ve şükranlarımı iletirken, varlığıyla yaşamımı renklendiren hayat arkadaşım Zeynep YILDIZ'a en derin sevgilerimi sunarım.

Dr. Aykut Arslan YILDIZ

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz.....	iii
İçindekiler.....	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Retina Anatomisi.....	2
2.1.1. Optik Disk.....	3
2.1.2. Maküla.....	5
2.1.2.1. Umbo.....	6
2.1.2.2. Foveola.....	7
2.1.2.3. Fovea.....	8
2.1.2.4. Parafovea.....	8
2.1.2.5. Perifovea.....	9
2.1.3. Retinanın Vasküler Yapısı.....	9
2.1.4. Nöral Retina Tabakaları.....	11
2.2. Retina Histolojisi.....	13
2.2.1. Retina Pigment Epiteli.....	13
2.2.2. Fotoreseptör Hücreler.....	16
2.2.3. Horizontal Hücreler.....	18
2.2.4. Bipolar Hücreler.....	19
2.2.5. Amakrin Hücreler.....	19
2.2.6. Ganglion Hücreleri.....	19
2.2.7. Müller Hücreleri.....	20
2.3. Maküla Fonksiyonları.....	21
2.3.1. Görme Fonksiyonu.....	21
2.3.2. Renkli Görme Fonksiyonu.....	24
2.3.3. Stereopsis.....	25
2.3.4. Kontrast Duyarlılık.....	27
2.4. Maküla Fonksiyon Testleri.....	28
2.4.1. Uzak ve Yakın Görme Keskinliği Testleri.....	28
2.4.2. Renkli Görme Testleri.....	31
2.4.3. Stereopsis Testleri.....	33
2.4.4. Kontrast Duyarlılık Testleri.....	35
2.4.5. Amsler Testi.....	36
2.4.6. Fotostres Testi.....	37
2.4.7. Görme Alanı.....	38
2.5. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı.....	41
2.5.1. Epidemiyoloji.....	41
2.5.2. Histopatoloji.....	41
2.5.3. Etyoloji.....	45

2.5.3.1. Sistemik Nedenler.....	46
2.5.3.1.1. Hipertansiyon.....	46
2.5.3.1.2. Diyabetes Mellitus.....	46
2.5.3.1.3. Ateroskleroz.....	47
2.5.3.1.4. Hiperkolesterolemi.....	47
2.5.3.1.5. Hematolojik Faktörler.....	47
2.5.3.1.6. İnflamatuar Nedenler.....	48
2.5.3.1.7. Gebelik.....	49
2.5.3.1.8. Oral Kontraseptif Kullanımı.....	49
2.5.3.2. Oküler Nedenler.....	49
2.5.3.2.1. Göziçi Basınç Artışı.....	49
2.5.3.2.2. Hipermetropi.....	50
2.5.3.2.3. Optik Disk Patolojileri.....	50
2.5.3.2.4. Travma.....	50
2.5.4. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Sınıflandırması.....	51
2.5.4.1. Non İskemik Santral Santral Retinal Ven Tıkanıklığı.....	51
2.5.4.2. İskemik Santral Santral Retinal Ven Tıkanıklığı.....	52
2.5.5. Santral Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Fonksiyonel Testler.....	52
2.5.5.1. Görme Keskinliği.....	52
2.5.5.2. Relatif Afferent Pupiller Defekt.....	52
2.5.5.3. Görme Alanı.....	53
2.5.5.4. Elektoretinografi.....	53
2.5.6. Santral Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Morfolojik Testler.....	54
2.5.6.1. Oftalmoskopi.....	54
2.5.6.2. Fundus Flöresein Anjiyografi.....	54
2.5.7. Santral Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Komplikasyonlar.....	55
2.5.8. Santral Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Yönetim.....	55
2.5.8.1. Medikal Tedaviler.....	56
2.5.8.1.1. Antikoagülan ve Antiplatelet Ajanlar.....	56
2.5.8.1.2. Hemodilüsyon.....	56
2.5.8.1.3. Sistemik Kortikosteroidler.....	56
2.5.8.1.4. İntravitreal Steroidler.....	57
2.5.8.1.5. Sistemik Asetolozamid.....	57
2.5.8.1.6. Oküler Hipotansif Terapi.....	58
2.5.8.2. İnvaziv yada Cerrahi Tedaviler.....	58
2.5.8.2.1. Fibrinolitik yada Trombolitik Ajanlar.....	58
2.5.8.2.2. Santral Retinal Venin Cerrahi Dekompresyonu.....	58
2.5.8.2.3. Lazer Uyaranlı Koryoretinal Anastomoz.....	59
2.5.8.2.4. Fotokoagülasyon Tedavisi.....	59
3. MATERYAL VE METOD.....	61
4. BULGULAR.....	64
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	75
ÖZET.....	82
SUMMARY.....	83
KAYNAKLAR.....	84

1. GİRİŞ

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), önemli derecede görme hasarına yol açan hastalıklar arasında diyabetik retinopatiden hemen sonra yer almaktadır (1). Ven tıkanıklığı 40 yaş üstü 1000 kişide 2.14 oranında görülürken, 64 yaş üstünde 1000 kişide 5.36 olarak saptanmıştır (2). Retina ven tıkanıklığı santral, hemisantral ve dal tıkanıklığı olmak üzere 3'e ayrılır. Prognoz dal tıkanıklığında ve hemisantral tıkanıklıkta iyi seyrederken, santral tıkanıklıkta daha kötüdür.

Santral retinal ven tıkanıklığında görmeyi tehdit eden en önemli komplikasyonlar arasında maküla ödemi ve neovaskülarizasyon yanında retina dekolmanı, maküla deliği, epiretinal membran, pigment proliferasyonu, seröz maküla dekolmanı sayılabilir (3-6).

Hastalığın tedavisinde amaç, maküla ödemini tedavi etmek ve neovaskülarizasyonu engellemektir. Bunun için pek çok yöntem uygulanmışsa da günümüzde başlıca uygulanan yöntemler intravitreal steroid enjeksiyonu (Triamsinolon Asetonid) (7) ve lazer fotokoagülasyon tedavisidir (8).

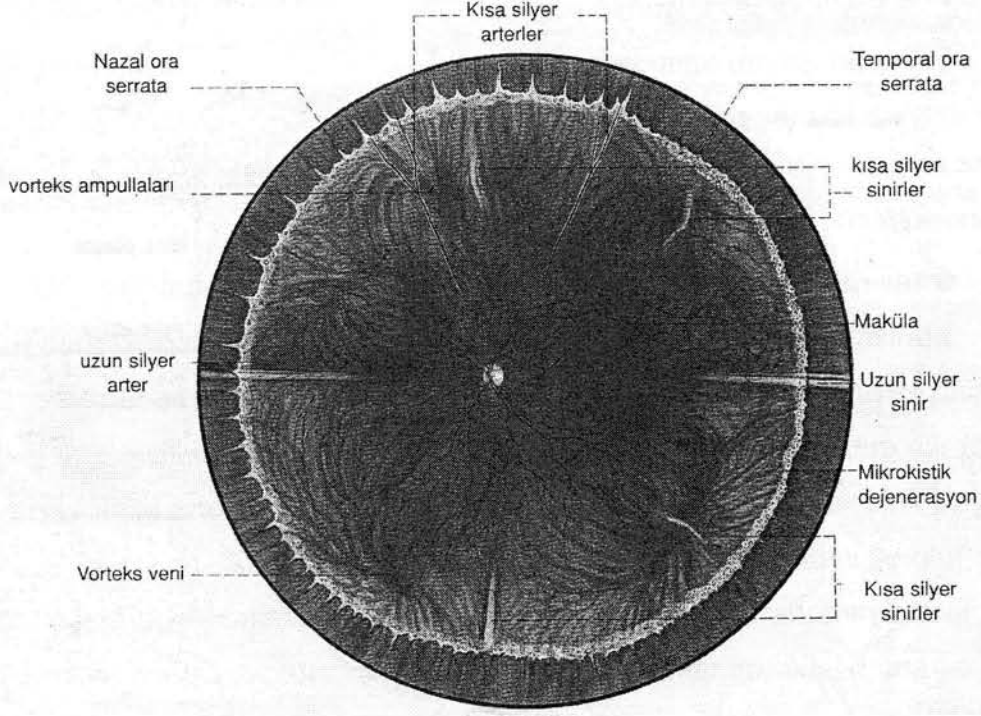
Bu çalışmada intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunun maküla fonksiyonlarına etkisi araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Retina Anatomisi

Optik diskten ora serrataya kadar uzanan alanda, gözün içini boydan boya döşeyen bir sinir ağı olan retina tabakası yaklaşık 42mm çapında bir disk şeklindedir. Optik sinir merkezinden ora serrataya kadar olan uzaklık yaklaşık olarak 21mm'dir (9). İnce, şeffaf bir membran olan retina canlılarda açık kırmızı renktedir. Kalınlığı optik disk kenarından [0.56mm] ora serrataya [0.1mm] değişiklik gösterir. En ince olduğu yer fovea merkezidir. Retina arkada optik sinirle devam ederken önde silyer cisimcik ve iris epiteline kadar uzanır Retinanın dış yüzü Bruch membranı, iç yüzü ise vitreus ile temas halindedir (10).

Retina, embriyolojik olarak nöroektodermden gelişen dış pigment tabaka ile iç duysal tabakayı içerir. Dış pigment tabaka optik çukurun dışından, iç duysal tabaka ise optik çukurun içinden gelişmiştir. Arkada retinanın alıcı tabakası optik sinir başından silyer cisimciğin arkasına kadar uzanır. Burada retinanın sinir dokusu biter ve dalgalı bir halka oluşturur. Buna "Ora Serrata" denir. Ora serratanın önünde ise retinanın duysal olmayan tabakası, silyer cisimcik ve uzantılarının pigmentli ve pigmentsiz kolumnar hücreleri ile devam eder (10). Retina optik disk, maküla, retinayı besleyen arteriyel ve venöz damarlar ve olmak üzere üç kısımda incelenebilir (Şekil 1)



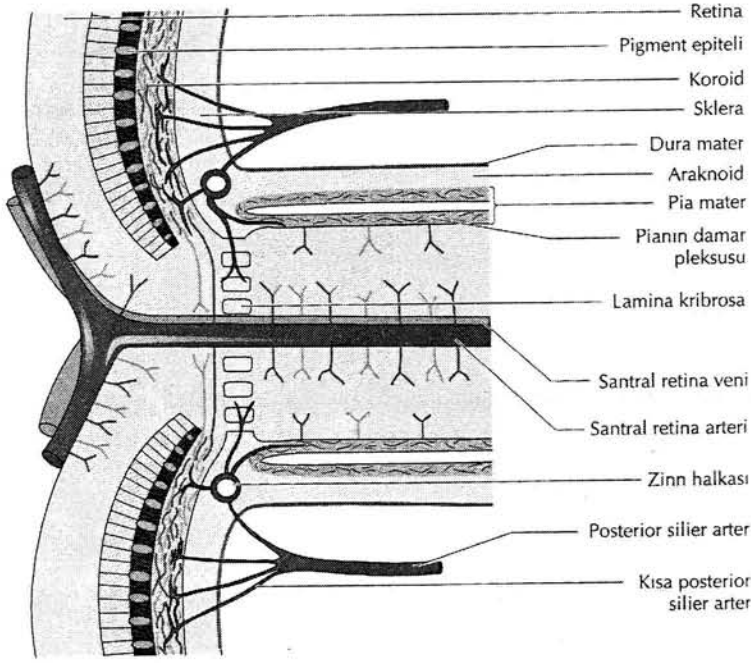
Şekil 1. Retinayı besleyen arteriyel ve venöz damarlar, optik disk ve maküla (Clinical Ophthalmolog, Jack J. Kanski © 1999 Butterworth-Heinemann)

2.1.1 Optik Disk

Post mortem çalışmalarda, normal insan optik sinirinde yaklaşık 800 000 ile 1.5 milyon arasında değişen (Ortalama 1.2 milyon) akson saptanmıştır. Aksonların çapı 0.4 ile 3 μm (Ortalama 1.4 μm) arasındadır. Akson fibrillerinin %90 kadarının çapı 2 μm den daha küçüktür. Optik sinir mm^2 de 630 000 akson içermektedir. Optik diskin kütesinin % 80'ini aksonlar oluşturur. Geriye kalan kısım ise damarlar ve glial doku tarafından oluşturulur (11). Optik sinir başı ön arka düzlemde yaklaşık 1 mm kalınlığındadır. Çapı vertikal ekseninde 1.8 mm, horizontal ekseninde ise 1,5 mm dir. Retinal ganglion hücrelerinin aksonları sinir tabakasından ortogonal bir dönüş yaptıktan sonra yaklaşık 200 – 300 delikten oluşan ve optik sinirin kollajenöz desteği olan lamina kribrozadan geçer. Aksonlar bu noktada yüksek doku basıncına maruz kaldıkları göz içi boşluğundan, daha düşük doku basıncının olduğu retrobulber boşluğa geçer. Aksonlar bu noktadan sonra miyelin kılıfla

kaplıdırlar (12) Optik diskin merkezi deprese olmuştur, buradan göz içine santral retinal arter ve ven girer. Optik diskte retinanın duysal hücreleri olan “konlar” ve “rodlar” yoktur. Dolayısıyla burası ışığa karşı sensitif değildir ve “kör nokta” olarak bilinir (10).

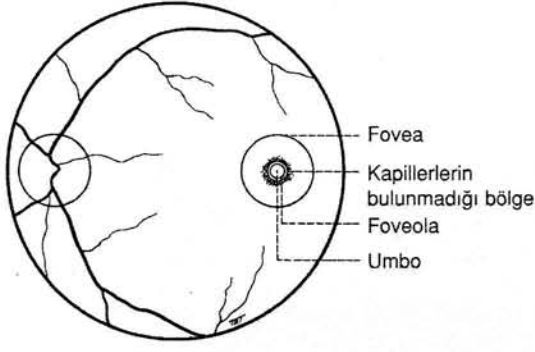
Oftalmik arter, optik kanal ve orbitada optik siniri çepeçevre saran piamatere bir çok dal verir. Göz küresinin yaklaşık 8- 12 mm gerisinde oftalmik arter sinir kılıfını geçerek optik sinir içine girer. Sinirin merkezinde ilerleyerek optik diskte retinaya açılır ve “santral retinal arter” adını alır (12). Santral retinal arter doğrudan optik sinir başını beslemez. Optik sinir başı santral retinal arterin optik sinir içinde verdiği yan dallar vasıtası ile olur. Optik sinir başı, Zinn – Haller halkası adı verilen anastomoz tarafından beslenir. Zinn Haller halkası üç ana kaynaktan beslenir. Bunlar koroidal damarlar, oftalmik arterin optik sinir içine girmesinden önce ayrılan kısa posterior silier arterin dalları ve piamaterin beslenmesinde rol alan pial arteriyel damar ağıdır (13-15). (Şekil 2) Santral retinal ven, optik disk santralinde sinir içine girer. Optik diskin venöz drenajı bu noktada optik sinir başındaki kapillerlerle santral retinal vene boşalır. Santral retinal ven 8-12 mm optik sinir içinde ilerledikten sonra oftalmik arterin girdiği noktadan çıkar ve oftalmik ven adını alır (11). (Şekil 2)



Şekil 2. Optik diskten arteriyel ve venöz damarların giriş ve çıkışı (A Short Textbook of Ophthalmology, Gerhard K. Lang © 2000 Georg Thieme Verlag)

2.1.2 Maküla

Maküla retinanın arka kutbunda yer alan yaklaşık 5.5 mm çapında oval bir alandır. Histolojik olarak incelendiğinde ksantofil pigmenti taşıyan ganglion hücre tabakalarının olduğu retina bölgesidir. Makülada birden çok ganglion hücre tabakası bulunurken ekstra maküler alanda sadece bir kat ganglion hücresi bulunur (12). Maküla; umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea olmak üzere beş kısımda incelenebilir (Şekil 3) .

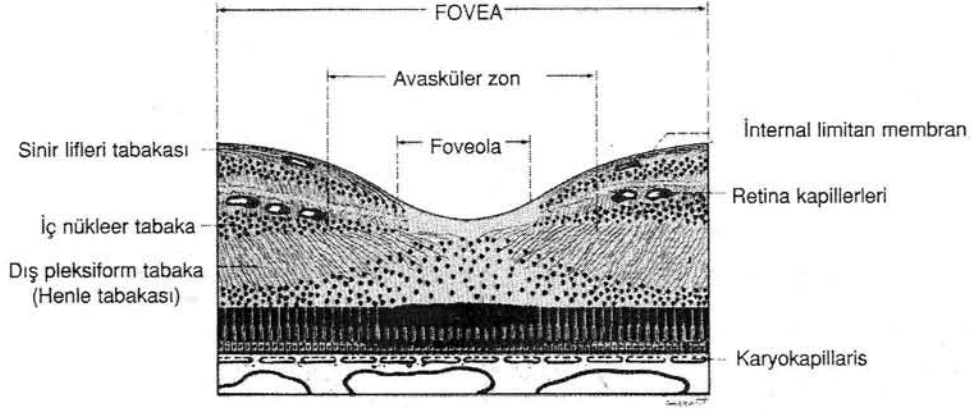


Şekil 3. Fovea, foveola ve umbo (Clinical Ophthalmology, Jack J. Kanski © 1999 Butterworth-Heinemann)

2.1.2.1 Umbo

Fovea, retina merkezinde meyilli bir kenarı ve tabanı olan bir çukur olarak tanımlanabilir. Burada ki taban foveola'ya, buranın merkezi ise umboya tekabül eder. Bir başka deyişle umbo, fovea ya da foveolanın merkezidir (Şekil 3).

Umbonun predomınan fotoreseptörü konilerdir. Konilerin önemli konsantrasyonu umboda 150 – 200 μm çapta bir alanda bulunmaktadır. Burası santral koni demeti olarak adlandırılır (16). Santral koni demetinin bulunduğu alanda mm^2 de 385 000 koni bulunmaktadır (17). Konilerin iç segmentleri eksternal limitan membran adı verilen kavşak sistem ile lateral olarak bağlıdırlar. Bunların iç segment fibrilleri (aksonlar) dış pleksiform tabakada "Henle fibrilleri" olarak radial ve periferal olarak uzanır. Santral konların bu kadar sınırlı bir alanda yoğunlaşmasının sonucu olarak nükleuslar dairesel bir şekilde çok katmanlı olarak yerleşir (Şekil 4).



Şekil 4. Fovea ve katmanları (Clinical Ophthalmolog, Jack J. Kanski © 1999 Butterworth-Heinemann)

Koniler iç ve dış segmentlerini de içerecek şekilde vitreal tarafta internal limitan membran altındaki müller hücreleri tarafından sarılmıştır(12).

2.1.2.2 Foveola

Santral koni demetini çevreleyen foveola, 350 μm çapta ve 150 μm kalınlıktadır. Bu avasküler alan ekstrenal limitan membran tarafından uzatılan ve bağlanan konilerden oluşur. Umbo ve foveola retinanın dış kısmının içeriden en çok görünen kısmıdır(12) (Şekil4).

2.1.2.3 Fovea

Fovea ince bir taban (foveola), 22°'lik eğimli sirküler bir kenar ve kalın bir sınırdan oluşmaktadır (18). Tabanı (foveola) yaklaşık olarak 0.13 mm kalınlıktadır. 22°'lik eğimli kenar, çoğunluğu müller hücrelerinin nükleuslarını içeren iç nükleer tabakada ikinci ve üçüncü nöronların lateral yer değişimini göstermektedir. Avasküler foveola, kapiller sirküler sistemin vasküler dalları ile çevrelenmiştir. Bu damarlar internal nükleer tabaka seviyesinde yerleşmişlerdir ve avasküler zondan 250 – 600 µm uzaklıktadır. Eğim, aynı zamanda foveal sınırdaki maksimuma ulaşan bazal membran kalınlığı ile bağlantılıdır. İnternal limitan membran kalınlığı ve vitreal bağlantının kuvveti ters orantılıdır, yani foveolada yapışıklıklar en güçlüdür. Fovea yaklaşık olarak 1.5 mm çapındadır (12) (Şekil 4).

2.1.2.4 Parafovea

Parafovea, foveal sınırı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Umbodan bu kadar uzaklıkta, retina 4-6 tabaka ganglion hücresi ve 7-11 tabaka bipolar hücre içeren katmanlardan oluşan bir mimari gösterir (12).

2.1.2.5 Perifovea

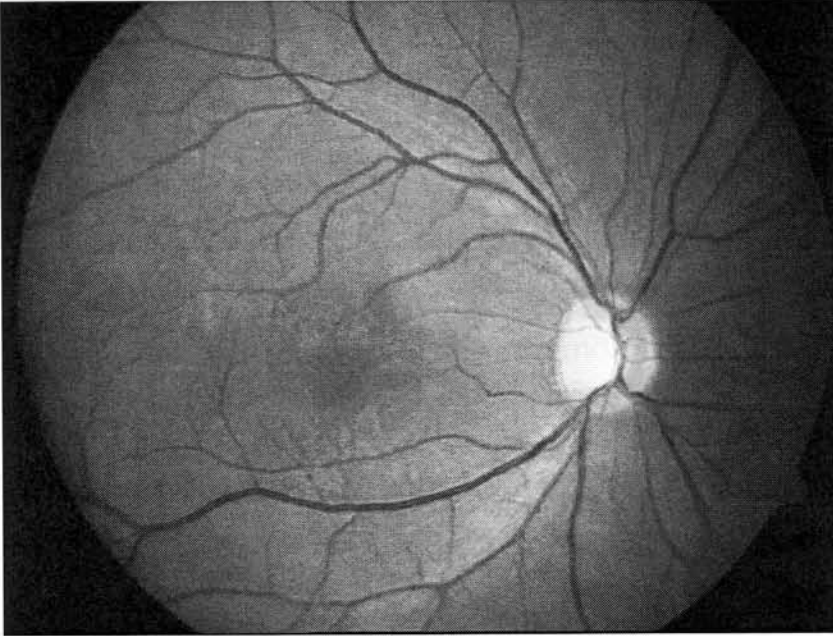
Perifovea, parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Bu bölge çok tabakalı ganglion hücreleri ve altı tabaka bipolar hücre içeren katmanlardan oluşur (12).

2.1.3 Retinanın Vasküler Yapısı

Retina kanlanmasını iki kaynaktan sağlar. Rod ve koni hücreleri ile dış nükleer tabakayı içeren dış lamina "koroidal kapillerler" tarafından beslenir. Burada damarlar doğrudan laminaya girmezler. Doku sıvısı hücreler arasında yayılır. Retinanın iç laminası ise "santral retinal arter" tarafından beslenir.

Santral retinal arter, oftalmik arterin ilk dalıdır. Yaklaşık olarak 0.3 mm çapında olup, optik sinirin dural kılıfına yapışık olarak seyrettikten sonra göz küresinin 12 mm arkasından, optik sinirin aşağı medial kısmından girer (10). İlk olarak dura ve arachnoid zarı deler ve bir miktar subaraknoid boşlukta sinire paralel seyreder. Daha sonra sağa doğru bükülür ve pia materi delerek optik sinire girer. Optik sinirin merkezine ulaştıktan sonra ön kısma doğru düzgün bir şekilde ilerler. Lamina kribrozadan geçer ve göz küresinin içine girer. Bu noktada posterior siliyer aryerler sklerada optik sinir etrafında anastomotik bir halka oluşturur (Zinn Haller halkası) (11). Bu halkadan çıkan küçük dallar koroidi penetre ederek optik disk ve komşu retinayı besler. Santral retinal arterin dalları ile posterior silyer arterin dalları arasında küçük anastomozlar meydana gelir. Bazen bu iki arteriyel sistem arasında geniş bağlantılar meydana gelir ve "Silyoretinal arteri" oluşturur.

Göz küresinin içine giren santral retinal arter superior ve inferior olmak üzere iki dala ayrılır. Superior ve inferior dalların ayrılmasından birkaç milimetre sonra her iki dalda nazal ve temporal dallara ayrılır. Bu son bölünme optik sinir içinde ya da optik disk üzerinde olabilir. Santral retinal arter ve venin dalları diskin merkezinden genellikle nazal tarafa doğru çıkarlar. Bu çıkan dört dal retinanın tüm kadranslarına dağılır (Şekil 5). Bir kadrandaki dallar arasında anastomoz ya da üst üste binme yoktur. Nazal dallar doğrudan ora serrataya doğru uzanırken, temporal dallar fovea sentralisin üst ve alt kısmında seyrettikten sonra ora serrataya uzanır.



Şekil 5. Retinanın vasküler yapısı (Süleyman Demirel Üniversitesi Göz Kliniği-2006)

Dallar üzeri internal limitan membran ile kaplanmış olarak sinir tabakası içinde seyreder. Bu membran, müller hücrelerinin yaygın sonlanmalarıyla oluşan bazal membrandır (10). Membran ince ve şeffaftır ve bundan dolayı damarlar oftalmoskopi ile rahatça görülebilmektedir. Arteriyoller internal nükleer tabakaya kadar retinanın farklı katmanlarına yayılır. Arteriyoller anastomoz yoktur. Arteriyoller yapısal olarak bakıldığında vücudun diğer

yerlerindeki benzerler ancak bunlarda internal elastik lamina yoktur ve düz kas hücreleri tunika adventisyasındadır. Arteriyoller duvarları nonfenestre endotel hücreleriyle sıralı diffüz kapiller ağına açılırlar. Endotel dışında endotelyal basal membrana kadar çok sayıda perisit bulunur. 5 – 6 μm çapında olan (12) retinal kapillerler yüzeysel ve derin ağlar oluştururlar fakat iç nükleer tabakanın dışına çıkmazlar (19). Derin ağın çapı yaklaşık olarak 50 μm (15 – 130 μm) iken, yüzeysel ağ 65 μm (16 – 150 μm) çap ile biraz daha kalındır (12). Kapiller ağlar makülada yoğun bir şekilde bulunmalarına karşın fovea sentraliste yoktur. Kapillerlerin olmadığı bu bölge “foveal avasküler zon” olarak adlandırılır ve yaklaşık olarak 500 μ çapındadır (10).

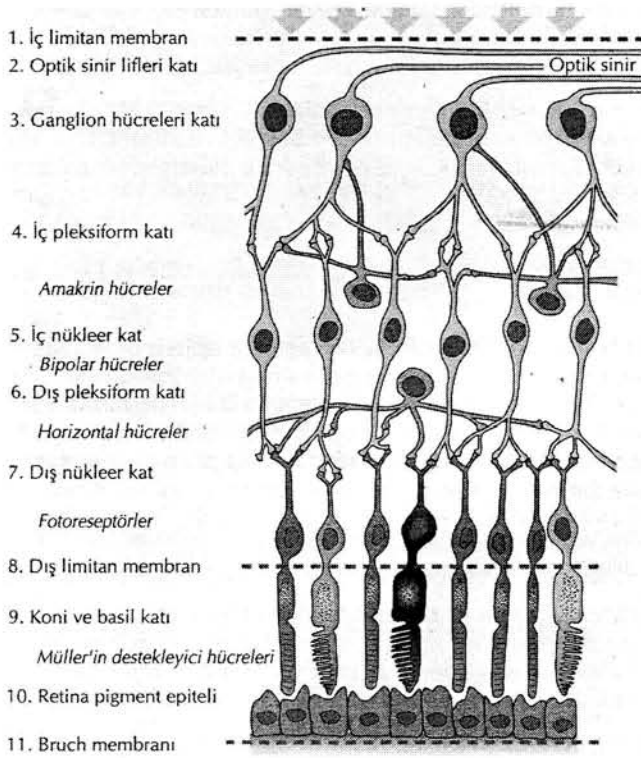
Venüller kapiller bağlantılardan doğarlar ve birbirlerine katılarak geniş yüzeysel venleri oluştururlar. Bunlar retinal artere eşlik ederler. Bazı noktalarda çaprazlaşırlar. Bu çaprazlaşma noktalarında arterler üstten (vitreusa bakan taraftan) geçer. Superior ve inferior temporal ve nasal dallar birleşerek santral retinal veni oluşturur. Santral retinal ven, göz küresini lamina kribrozadan geçerek santral retinal arterin yanından terk eder. Arterin yanında optik sinir içinde ilerler ve subaraknoid aralığa geçer. Daha sonra dural kılıftan çıkar ve direkt olarak kavernöz sinüse ya da superior oftalmik vene drene olur.

2.1.4 Nöral Retina Tabakaları

Işık mikroskopi bulgularına bakılarak retina katmanları on tabakadan oluşur. Bunlar dışarıdan içeriye şöyle sıralanabilir (Şekil 6).

- Retina pigment epiteli (RPE)
- Rod ve koniler
- Eksternal limitan membran

- Dış nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- İç nükleer tabaka
- İç pleksiform tabaka
- Ganglion hücreleri
- Sinir lifi tabakası
- Internal limitan membran



Şekil 6. Retinanın katmanları (A Short Textbook Ophthalmology, Gerhard K. Lang © 2000 Georg Thieme Verlag)

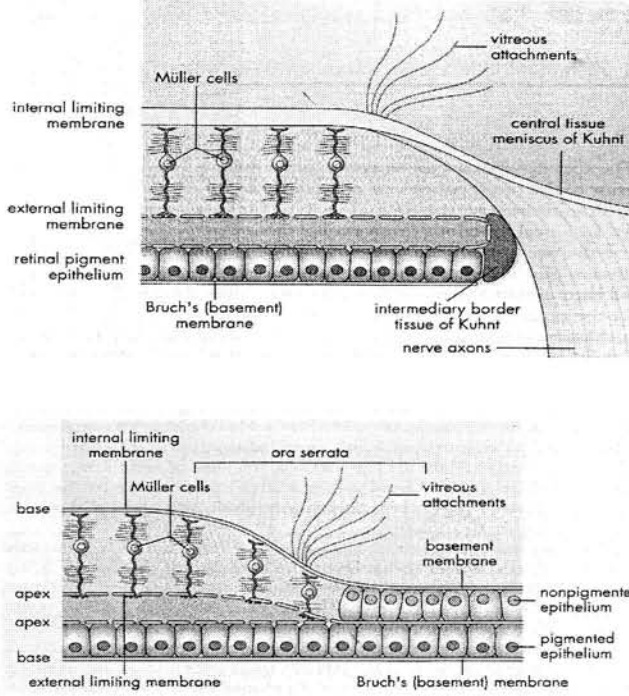
Bu tabakalardan eksternal limitan membran, fotoreseptör hücreler ile müller hücrelerinin radyal prosesleri arasındaki sıkı bağlantıların yan yana gelmesiyle oluşur. Dış nükleer tabaka ise, rod ve koni hücrelerinin nükleuslarından oluşur. Dış pleksiform tabaka, rod ve koni hücrelerinin terminal uzantıları ile bipolar ve horizontal hücreler arasındaki sinapslardan oluşur. İç nükleer tabaka, bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nükleuslarını içerir. İç pleksiform tabaka, bipolar, amakrin ve ganglion

hücreleri arasındaki sinaptik bağlantıdan oluşur. Ganglion hücre tabakası ganglion hücrelerinin nükleuslarını ihtiva ederken, sinir lifi tabakası optik diske doğru yönelmiş ganglion hücre aksonlarını bulundurur. Nöral retinanın vitreus yüzeyinde müller hücrelerinin yayılan uzantıları bazal membranla kaplanır. Bu uzantılar ve bazal membran internal limitan membranı oluşturur (10).

2.2 Retina Histolojisi

2.2.1 Retina Pigment Epiteli

Bruch membranı üzerinde yer alan tek sıralı hekzanoküboidal hücrelerden oluşmaktadır (11). Retina pigment epiteli fotoreseptör fonksiyonunun devamı için yaşamsal öneme sahiptir (20,21). Bu yaşamsal görevlerini beş şekilde yapar. Bunlar yansıyan ışığın absorpsiyonu, fotoreseptörlerin içine ve dışına metabolitlerin aktif transportu, kan – retina bariyerinin oluşturulması, görsel pigmentlerin rejenerasyonu, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozudur. Genç gözlerde RPE sınırı Bruch membranına bitişiktir (Şekil 7) Bruch membranı beş katmandan oluşur. Bunlar RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapiller endotelin bazal membranıdır.



Şekil 7. Retinanın histolojik yapısı (Ophthalmology Myron Yanoff & Jay S. Duker © 1999 Mosby International Ltd.)

Retina pigment epiteli hücreleri şekil ve boyutları itibariyle retinanın değişik yerlerinde çeşitlilik gösterir. Maküler bölgede küçükken (kabaca 10-14 μm çapında) periferde doğru daha düz ve genişler (60 μm) (22). RPE üzerinde uzanan fotoreseptör yoğunluğu kabaca her RPE hücresi için yaklaşık 45 fotoreseptördür. Retina pigment epiteli hücresi apikal ve bazal tarafta farklılıklar gösterir. Fotoreseptörlere bakan apikal tarafta fotoreseptörün dış segmentiyle arasında (Dış segmenti fagosite ederek) mikrovili vardır. Melanin granülleri yine hücrenin apikal tarafında birikmiştir. Hücrenin orta kısmında nükleus, golgi aparatı, endoplazmik retikulum ve lizozom bulunur. Bazal membranda mikrovili yoktur. Ancak bu kısım absorpsiyon ve sekresyon yüzeyini artırmak amacıyla çok sayıda içe doğru kıvrım içerir.

Retina pigment epiteli hücresine adını veren pigment olan melanin melanosom adı verilen sitoplazmik granüllerde bulunur. Gelişimsel olarak RPE insan vücudunda pigment olmaya başlayan ilk dokudur ve bu yaşam

boyunca belirli bir derece de devam eder. Yaşla beraber melanin granülleri lizozomlarla eritilebilir, bunu sonucu olarak yaşlı kişilerin funduslarında pigment daha azdır. Melaninin gözdeki görevi tartışmalıdır. Bu konuda bir çok hipotez vardır. Yayılan ışığı absorbe etmesi teorik olarak en önemli optik yararları arasındadır. Ayrıca melaninin, toksinleri bağlayan serbest radikal düzenleyici özelliği de vardır. Melaninin embriyonik hayatta fovea ve optik yolun gelişiminde rolü de vardır (12).

Retina pigment epitelinde bulunan diğer önemli bir pigmentte "lipofuscin"dir. Yaşın ilerlemesiyle beraber lipofuscinin RPE hücrelerinde biriktiği saptanmıştır. Lipofuscin bir miktar çocukluk çağında da görülmesine karşın ileri yaşlarda hücre altın otoflöresan pigment şeklinde hücreyi doldurmaktadır (23). Lipofuscinin dış segment lipidlerinin RPE hücreleri tarafından sindirilmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca bu ışık ve oksidasyon sonucu hasar gören membran fragmanları olabilir. Lipofuscinin yaşla beraber RPE'de birikmesi ve bu gözlerin bazılarında RPE azalması, drusen gelişimi, RPE atrofisi ve koroidal neovaskülarizasyon gelişimi lipofuscinin RPE'de hasara yol açtığı düşüncesini akla getirmiştir.

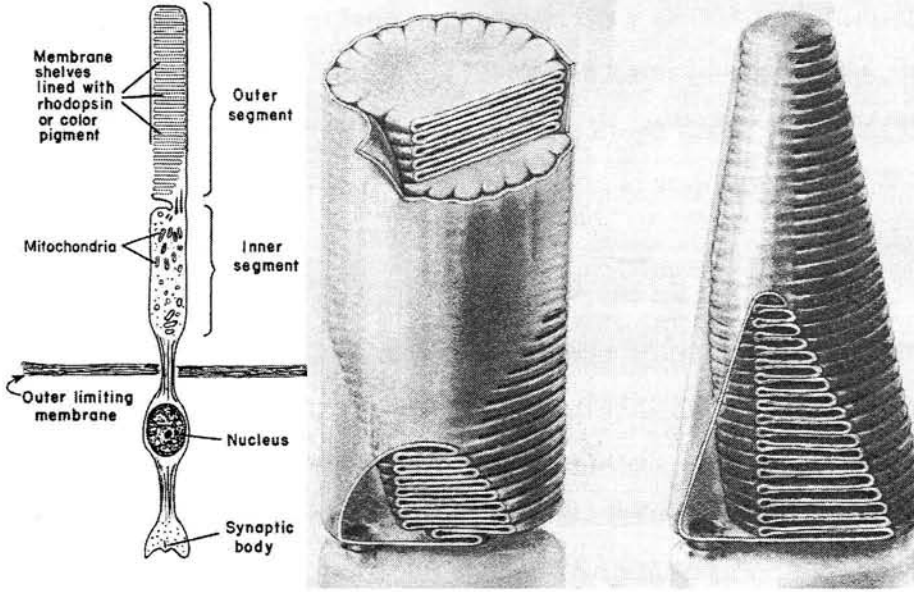
Retina pigment epiteli membranı, iyonlar ve glukoz, aminoasitler gibi metabolitler için aktif ya da kolaylaştırıcı transport sistemleri ile selektif iyon kanalları içermektedir. Apikal ve bazal tarafta bir çok farklı iyon kanalı ve transporter vardır. Örneğin elektrojenik Na – K pompası yalnızca apikal tarafta bulunurken, Cl – bikarbonat pompası yalnızca bazal taraftadır. Bu asimetric transport sisteminin sonucu olarak RPE'de suyun hareketi apikal taraftan bazal tarafa olur.

Retina pigment epiteli ve retinal damarlar kan retina bariyerini oluşturur (24). Bariyerin fonksiyonu suda çözünen moleküllerin interselüler hareketlerini kısıtlayarak bunların retinaya girmesini engelleyen sıkı bağlantılara bağlıdır. Elektron mikroskopisi, retinal kapiller endotelial hücreler ve RPE hücrelerinin apikolateral uzantılarını sıkıca çeviren zonula

oklüdensleri göstermiştir. Ayrıca bir zaman retina kapillerlerin etrafını sıkıca saran glial hücrelerin de kan retina bariyerinde rolü olduğu düşünölmüştür. Bariyer sayesinde makromoleküller ve iyonlar dolaşımdan retinaya pasif difüzyonla geçememektedir. Bunlar için selektif aktif transport uygulanmaktadır.

2.2.2 Fotoreseptör Hücreler

Fotoreseptörler rod ve koniler olmak üzere iki tanedir. Rod hücreleri temel olarak loş ışıkta cisimlerin siyah ve beyazın farklı tonlarında algılanmasından sorumlu iken koni hücreleri parlak ışığın objeler üzerinde çözölerek önemli ayrıntıları ve renkli algılamayı sağlamakla yükümlüdürler. Retinada rod hücrelerinin toplam sayısı yaklaşık 110 - 125 milyon arasında iken koni hücreleri 6.3 – 6.8 milyon arasındadır. Bu hücrelerin yoğunlukları retinanın farklı bölgelerine göre değişiklik arz etmektedir. Rod hücreleri foveada yoktur. Perifere doğru yoğunlukları artar ve uzak periferde yaklaştıkça tekrar azalmaya başlar. Uzak periferde mm^2 'de yaklaşık 30 000 rod hücresi vardır. Koni hücrelerinin en yoğun olduğu yer ise foveadır, periferde gittikçe sayıları azalır. Rod ve konilerin sayısı ganglion hücrelerinden fazladır. Retinada yaklaşık 1 milyon ganglion hücresi vardır (Her ganglion hücresine yaklaşık 100 fotoreseptör düşer). Bu çok sayıda rod ve koni hücresinin optik sinirin sadece bir aksonunu aktive ettiğini gösterir (10) (Şekil 8).



Şekil 8. Rod ve koni hücresi (Basic Neuroscience, Arthur C. Guyton © 1987 W.B. Saunders Company)

Rod ve koni hücreleri her ikisi de serbest sonlanmalarının şekillerine göre adlandırılan uzun ve dar hücrelerdir. Hücrelerin RPE'de sonlanan kısmına dış segment denir. Bağlayıcı sapslar dış segmenti iç segmente bağlar. Hücrenin ışığa duyarlı kısmı olan dış segment membranları görme pigment moleküllerini çeren bozuk para benzeri disk yığından oluşmuştur. Rod hücresinin dış segmenti her biri diğerinden ve hücre zarından ayrı yaklaşık 1000 tane disk içerir (11) Disklerin her biri yaklaşık olarak $2 \mu\text{m}$ çapında ve 14 nm kalınlığındadır (10). Koni hücrelerinin dış segmentinde diskler farklı olarak hücre membranına bir açıklıkla bağlanırlar. Bu aralıkla disk ekstraselüler boşlukla temas halindedir. Sonuç olarak koni hücresinin dış segmentinden diskler tek tek izole edilemez. Dış segmentin bitiminde yer alan konstrükte bölgeye "Silyum" denir. Burası birçok mikrotübülü yapısında barındıran silyaya benzer. İç segment "Dış Elipsoid" ve "İç Miyoid" olmak üzere iki tabakaya ayrılır. Silyumun hemen bitişinde başlayan dış elipsoid tabakada mitokondri bulunurken myoid tabakada golgi cisimciği ve ribozomlar bulunur. Dış bağlayıcı fibril iç segmentten nükleusa uzanır. Bu kısım nükleus konilerde dış segmente daha yakın olduğu için kısadır. İç bağlayıcı lif ise nükleustan sinaptik bölgeye doğru uzanır. Sinaptik bölgede sinaptik veziküller ve kimyasal transmitterler bulunur. Hücreler triad denilen

üçlü sinaptik invajinasyonlarla sonlanırlar. Bu invajinasyonların birisi bipolar hücreden, diğer ikisi de horizontal hücreden kaynaklanır. Rodlarda sadece bir triad bulunurken, koni hücrelerinde bu sayı 20'ye kadar çıkabilir.(11) Konilerin iç segment çapları 1.6 – 2.2 μm iken rodların iç segment çapı 1.8 -2.0 μm civarındadır (25).

Koni hücrelerinin L, M ve S olmak üzere 3 tip olduğu saptanmıştır. L tipi koniler uzun dalga boylu ışıklara (Kırmızı), M tipi koniler orta dalga boylu ışıklara (Yeşil), S tipi koniler ise kısa dalga boylu ışıklara (Mavi) duyarlıdır. L ve M tipi koni hücreleri tüm konilerin % 85 – 90'ını oluşturur. Konilerin dağılımı değişiklik gösterir. S tipi koniler fovea merkezinde bulunmazken, fovea merkezinden 2°lik uzaklıkta dairesel alanda yoğunlaşmaya başlar ve buradan periferde gidildikçe sayıları artar (26).

2.2.3 Horizontal Hücreler

Horizontal hücreler, rod ve konilerin terminal uzantılarına yerleşmişlerdir. Bu hücreler multipolardır ve retina yüzeyine horizontal seyreden bir tane uzun, birden fazla kısa uzantıları vardır. Uzun prosesin uzunluğu 1 mm'ye yakındır. Hücre sitoplazması "Kolmer kristaloidi" adı verilen ribozomlarla sarılmış, tübüler membrandan yapılmış organeller içerir. Horizontal hücreler, 7 koni pedikülü ile sinaptik bağlantısı olan kısa uzantılar aracılığıyla koni hücrelerine bağlanırlar. Rodlarla bağlantı ise yine kısa uzantıları aracılığıyla yaklaşık 10-12 rod sferülleri iledir. Uzun uzantısı ise birbirinden uzaktaki koni, rod ve bipolar hücreler arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır. Horizontal hücreler, ışığın uyarısı ile rod ve koni hücrelerinden salınan nörotransmitterlere cevap verir. Horizontal hücrelerin, bipolar hücrelerin aktivitesini inhibe eden inhibitör nörotransmitter salgıladığına inanılmaktadır. Horizontal hücrelerin görsel uyarıyı bütünlemesi de olasıdır (10).

2.2.4 Bipolar Hücreler

Bipolar hücreler, fotoreseptör hücreler ve ganglion hücreleri ile sinaps yaparak bu iki hücre grubunun iletişimini sağlar. Hücre gövdesi iç nükleer tabakada lokalize olmuştur. Aksonları iç pleksiform tabaka için uzanarak amakrin ve ganglion hücreleri ile sinaps yapar. Temasta bulunduğu rod ve koni hücrelerine göre rod bipolar ve koni bipolar hücreleri olmak üzere iki tipi vardır. Rod bipolar hücreleri 15 – 30 µm çapındaki dendritik uzantıları ile parafoveal bölgede 18 – 70 arasında rod hücresi ile sinaps yapar. Koni bipolar hücreleri ise midget, mavi, diffüz ve giant olmak üzere dörde ayrılır. Bipolar hücreler amakrin ve ganglion hücreleri ile kurdeleyi andırır tarzda iki uçlu (diad) sinaps yapar (26).

2.2.5 Amakrin Hücreler

Amakrin hücreler bipolar hücrelerin ganglion hücresi sonlanmalarında bulunan akson içermeyen hücrelerdir. Geniş hücre gövdeleri, bol sitoplazmaları ve lobüle nükleusları ile tanınırlar. Ganglion hücreleri yakınlarına lokalize olmuşlardır, geniş radyal uzantıları bir diğer amakrin hücreyle, ganglion hücrelerinin dendritleriyle ve bipolar hücrelerin aksonal sonlanmaları ile sinaps yaparlar. Aynı zamanda ganglion hücrelerini de uyaran bipolar hücreler tarafından stimüle edilirler (10)

2.2.6 Ganglion Hücreleri

Hücre gövdeleri ve dendritleri internal pleksiform tabaka içinde uzanan bipolar hücreler ve amakrin hücrelerle sinaps yapan retinal nöronlardır. Ganglion hücrelerinin aksonları optik siniri oluşturarak lateral genikulat

nükleusta sonlanır (27). Foveal koni hücreleri 1:1:1 şeklinde bipolar ve ganglion hücreleri ile sinaps halindedir, bu oldukça spesifik bir yol sağlar. Fovea dışında fotoreseptörler daha geniş duysal alanlara yayılmışlardır. Bu alanlarda bir ganglion hücresi yaklaşık 130 fotoreseptörün uyarılarını toplar. Maküler alan ganglion hücrelerinin % 50'sini içerir. Bu noktadaki reseptif alan perifere göre oldukça küçüktür.

Reseptif alana parlak ışık düştüğünde bazı ganglion hücreleri aktive olurken bazıları inhibe olur. Bir ganglion hücresinin bağlantılı olduğu rod ve koniler o hücreye ait reseptif alanı oluştururlar. Bazı reseptif alanlar santralden stimüle edildiğinde farklı, periferden stimüle edildiğinde farklı renk algısı yaparlar (11). Ganglion hücreleri midjet ve parasol ganglion hücreleri olmak üzere iki gruba ayrılır (27). Midjet ganglion hücreleri, uzaysal diskriminasyon ve görsel hareketleri parvoselüler yolda taşıırken, parasol ganglion hücreleri hareket ve yön algılanmasını magnoselüler yolda taşırlar. Ayrıca bazı ganglion hücrelerinin 470 nm'de maksimum ışık absorpsiyonuna ulaşan ve ışığa duyarlı bir pigmet olan "Melanopsin" içerdiği gösterilmiştir. Bu da ganglion hücrelerin diüurnal ritimin düzenlenmesinde önemli fonksiyonları olduğunu göstermektedir (11)

2.2.7 Müller Hücreleri

Müller hücreleri retinanın iskelesini oluşturan glial hücrelerdir. Vitreus korteksine ulaştıkları zaman arka kutupta küçük parlak noktalar tarzında (Gunn benekleri) bazen klinik olarak da görülebilen geniş ayaklar oluştururlar. Müller hücreleri fibröz, aselüler internal limitan membranı yaparlar. (11) Müller hücrelerinin radyal uzantıları fotoreseptör hücrelerle sıkı bağlantılar yapar. Bu tabaka ise dış limitan membranı oluşturur. (10) Retinal yapıyı desteklemelerinin yanında nöronal impulsların oluşmasında ve fotoreseptörlerin iç segmentlerinin beslenmesinde rolleri vardır. Fotoreseptörlerin hiperpolarizasyonu sırasında iyonik bir depoyu andırır ve

bu elektroretinogramda b – dalgası olarak kendini gösterir. Hücre ölümüne karşı retinanın karakteristik yanıtı olan gliosisi oluşturmak için proliferer olur.

2.3 Maküla Fonksiyonları

Başta maküla olmak üzere retina uzak ve yakın görme, renkli görme, üç boyutlu görme, görsel nesnelerin kontrast ve parlaklıklarının algılanması gibi birbirinden farklı bir çok girift fonksiyonu yerine getirir.

2.3.1 Görme Fonksiyonu

Rod ve koni hücreleri ışığa maruz kaldığında yapısı değişen kimyasal maddeler içerirler. Bunlar görme uyarınının başlamasında tetiği çeken faktörlerdir. Bu ışığa duyarlı kimyasal maddeler rodlarda “Rodopsin” adını alırken koni hücrelerinde “İodopsin” olarak adlandırılır.

Retina pigment epitelinin içine uzanan rod hücrelerinin dış segmentinin %40'ında rodopsin bulunur. Rodopsin, bir protein olan “Skotopsin” ve bir karotenoid pigment olan “Retinal”in birleşiminden oluşmuştur. Retinal 11-cis retinal formundadır. Retinalin 11-cis formunda olması önemlidir çünkü ancak bu formu skotopsin ile birleşebilir.

Işık enerjisi rodopsin tarafından absorbe edildiğinde yapısı değişmeye başlar. İlk aşamada prelumirodopsin'e dönüşür. Bu molekülde yapısındaki cis formu korunur ancak molekül daha gergin hale gelmiştir. Prelumirodopsin nanosaniyeler içinde lumirodopsin'e dönüşür. Lumirodopsin mikrosaniyede metarodopsin I'e o da milisaniyede metarodopsin II'ye dönüşür. Metarodopsin II ise skotopsin ve all – trans retinal'e ayrılır. Bu işlemin sonucunda rod hücresi uyarılmış olur. Buradaki mekanizma şöyle açıklanabilir. Rod hücrelerinin uyarılmadığı zamanlarda iç segmentte bulunan

Na pompaları Na^+ iyonlarını sürekli dışarıya pompalamaktadır. Hücreler arası aralıktaki bu iyonlar dış segmentten içeriye tekrar girmekte ve denge sağlanmaktadır. Bu durumda rod hücresinin membranının içi yaklaşık -30 milivolt civarında bir yüke sahiptir. Işık uyarını ile rodopsinin yapısı değiştiğinde dış segment membranı Na^+ iyonlarına karşı geçirgenliğini kaybeder ancak iç segmentteki Na^+ pompaları Na^+ 'u dışarıya pompalamaya devam etmektedir. Pozitif iyonların dışarı atılması hücre içi membranının negatifliğini artırmaya başlar. Hücre hiperpolarize olur. Membran içi potansiyel potasyum iyonlarının membrandan geçişi için denge potansiyeli olan -90 milivolta kadar hiperpolarizasyon devam eder (28).

Na^+ iyonlarına dış membranın geçirgenliğinin azalması konusunda iki teori vardır. Bunlardan ilki, rodun dış segmentindeki diskler içinde bulunan kalsiyum iyonlarıyla ilgilidir. Rodopsin ışık tarafından parçalandığında disklerdeki kalsiyum sitoplazma içine salıverilir. Kalsiyum iyonları Na^+ kanallarının iç yüzüne bağlanarak Na^+ içeri girişini bloke eder. Bir diğer teori ise parçalanmış rodopsinin fosfodiesterazı aktive etmesi ile ilgilidir. Aktive olan fosfodiesteraz c GMP sentezini azaltır. c GMP'nin normal fonksiyonu Na^+ kanallarını açık tutmaktır. Düzeyi azalınca Na^+ kanalları açık kalmayacak ve hücre dışındaki Na iyonları hücre içine giremeyecektir (28).

Rod hücresi bu arada kendini bir sonraki uyarıya hazırlar. Retinal izomeraz enzimleri all – trans retinali 11 – cis retinal'e dönüştürür. Açıkta bulunan skotopsinle birleşen 11 – cis retinal de yeniden rodopsini oluşturur.

Ne rod hücreleri ne de koni hücreleri aksiyon potansiyeli üretir. Bunun yerine rod ve konilerin dış segmentlerinde oluşan hiperpolarizasyon reseptör potansiyeli reseptörün gövdesinden geçerek diğer sonlanmalarında sinaptik gövdeye direkt elektriksel voltaj olarak iletilir. Buna "Elektrotonik ileti" denir. Sinaptik gövdede ise reseptör potansiyeli kimyasal doğası hala bilinmeyen transmitter maddenin salıverilmesini kontrol eder. Sonuç olarak her iki hücre

tipinde de sinyaller aksiyon potansiyeli olarak değil de elektrotonik ileti olarak iletilir.

Fizyolojik olarak bipolar hücreleri depolarizan ve hiperpolarizan olarak iki gruba ayırabiliriz. Depolarizan bipolar hücreler, ışığa maruz kalan rod ve koni hücreleri tarafından uyarılır. Mekanizma şöyle açıklanabilir. Rod ve konilerden salgılanan transmitter madde depolarizan bipolar hücreleri inhibe eder. O nedenle karanlıkta rod ve koniler büyük miktarlarda transmitter madde salgıladıkları zaman depolarizan bipolar hücreler inhibe olur. Fakat ışığa maruziyet, rod ve konilerden salgılanan transmitter maddenin azalmasına sebep olur. Bu da depolarizan bipolar hücrelerin inhibisyonunu ortadan kaldırır. Onların uyarılmasına izin verir. Aynı transmitter maddenin varlığında ise hiperpolarizan bipolar hücreler inhibe olmazlar tersine uyarılırlar. Sonuç olarak ışıklı ortamda hiperpolarizan bipolar hücrelerde depolarizan bipolar hücrede meydana gelen olayların tersi meydana gelir. Bu iki bipolar hücre tipi arasındaki farklılık hem pozitif hem de negatif uyarıların amakrin ve ganglion hücrelere farklı bipolar hücreler tarafından iletilmesine neden olur. Her iki bipolar hücrede sonlanmalarında amakrin ve ganglion hücrelerin uyarılmasına neden olan eksitator transmitter bırakır (27).

Horizontal hücreler ise rod ve koniler tarafından uyarılır. Bipolar hücrelerin dendritleri yakınına yerleşmiş bu hücrelerde bipolar hücreleri uyarırlar. Fakat bu hücreler uyarı alan bipolar hücrelerin yanındaki bipolar hücreleri inhibe edici etki gösterirler. Bundan dolayı horizontal hücreler retinanın lateral inhibitör yolağı olarak da adlandırılabilir.

Amakrin hücreler bipolar hücreler tarafından uyarılır. Bu hücrelerde horizontal hücrelere benzer şekilde lateral sinyaller iletebilirler. Bipolar hücreler tarafından stimüle edildiğinde ilk cevap çok güçlü olmasına rağmen hemen ardından cevap saniyeler içinde azalır. Bundan dolayı amakrin hücrelerin güçlü uyarılarının beynin ışık yoğunluğundaki ani değişikliklere karşı hazır olmasını sağladığına inanılmaktadır. Horizontal ve bipolar

hücrelerden bir diğer farkı ise daima aksiyon potansiyeli olarak uyarıyı iletmesidir.

Ganglion hücreleri ise kendilerine gelen sinyali aksiyon potansiyeli formunda optik sinir lifleri aracılığıyla beyine taşırlar. Bu hücreler uyarılmamış olduğu zaman bile, saniyede 5 oranında devamlı sinir iletisi taşır. Görsel uyarı bu bazal derecedeki ganglion hücre stimülasyonunun üzerine süperimpoze olur. Bu impuls saniyede 5 uyarıyı daha yukarıya çıkarabilen eksitatuvar sinyal olabileceği gibi bunu sifıra kadar indirebilen inhibitör bir uyarı da olabilir (28).

Sonuç olarak, depolarizan bipolar hücrelerden ve konilerden aldığı eksitatuvar bilgiyi ganglion hücrelerine taşıırken, hiperpolarizan ganglion hücreler ve horizontal hücreler lateral yerleşimli rod ve konilerden aldığı inhibitör uyarıyı taşır. Amakrin hücreler ise kısa süren güçlü sinyallerle retina aydınlanmasındaki değişiklikleri yansıtır. (27,28).

2.3.2 Renkli Görme Fonksiyonu

Renkli görme fonksiyonunun mekanizması henüz tam olarak açıklanamamış olmasa da bu konuda çeşitli teoriler vardır. Bunlardan en önemlisi ilk olarak Young tarafından açıklanan ve daha sonraları Hemholtz'un da gözlem ve deneyimleri ile desteklediği Young – Hemholtz teorisidir. Zamanla bu teori en çok kabul gören teorilerden birisi olagelmiştir. Koniler bilindiği gibi kırmızı, yeşil ve mavi ışığa duyarlı olmak üzere (L,M,S tipleri) a17 üç gruba ayrılmıştır. Bunlar kırmızı, yeşil ve mavi dalga boylarındaki ışıklara daha hassastırlar. Ara dalga boylarında ışık konileri uyardığında L,M ve S tipi konileri belli yüzdelerde uyarılırlar. Örneğin turuncu dalga boylu (580 nm) bir ışık L tipi konileri 99% ile uyarırken, M tipi konileri 42% ile uyaracak mavi koniler ise uyarılmayacaktır. Beyne giden uyarı 99:42:0 kombinasyonu olarak algılanacak ve bu turuncu rengi algılamamızı sağlayacaktır. Sarı renk

algılanırken oran 83:83:0 (L:M:S), yeşil algılanırken de 31:67:36 (L:M:S) şeklinde olur. Mavi renk algılanırken oran 0:0:97 (L:M:S) olarak değişecektir. Tüm konilerin eşit stimülasyonu beyaz ışığın algılanmasını sağlayacaktır(28)

Hering teorisinde (29) ise kırmızı – yeşil, mavi – sarı , siyah – beyaz kanallar sistemi vardır. Kırmızı – yeşil kanalda kırmızı yada yeşil ışığa duyarlı hücre kümelenmeleri vardır. Hering teorisinde bu kümelenmede gelen ışığa karşı 4 farklı yanıtta bahseder. Bunlar merkezde L konilerin, periferde M konilerin olduğu kümelenme ile; merkezde M konilerin periferde ise L konilerin olduğu diğer kümelenmedir. Merkezinde L konilerin olduğu grup gelen ışığa karşı iki yanıt oluşturabilir. Bunlar merkezdeki L konilerin on periferdeki M konilerin off olduğu uyarandan ile merkezindeki L konilerin off, periferdeki M konilerin on olduğu uyarandır. Aynı durum diğer kümelenmede de birbirinin zıttı olacak şekilde mümkün olur. Merkezdeki L koniler periferdeki M konilerden antagonistik sinyaller alırken merkezdeki M koniler yine çevrelerindeki L konilerden antagonistik sinyaller alırlar. Kabul edilen bir görüş bu sistemin foveadaki midjet bipolar hücreleri de kapsadığıdır. L ve M konilerden aldığı uyarıyı direk olarak retinal ganglion hücrelerine iletirler. Koni antagonizması ise indirek olarak horizontal ve amakrin hücrelere bağlıdır. Bu koni koni antagonizması renk algısındaki farklılığı yansıtır. Bu algoritma mavi – sarı yada siyah – beyaz için de açıklanmaya çalışılsa da renk algısının açıklanmasında oldukça yetersiz görünmektedir (29).

2.3.3 Stereopsis

Cisimleri üç boyutla algılama hissi olan stereopsis renkli görme fonksiyonu gibi tam olarak açıklanabilmiş değildir. Bir cisimden gelen görüntünün her iki gözde foveadaki korrespondan noktalar üzerine düşmesi ve bu düşen görüntülerin beyinde birbirine birleştirilmesi esasına dayanır. Belirli bir uzaklıkta tüm görüntüler foveada aynı korrespondan noktalar üzerine düşer ve tek bir şeymiş gibi yada iki boyutlu algılanır. Bu uzaklık

üzerindeki hayali düzleme "Horofter" denir. Horopter üzerindeki noktalar her iki göz retinasında aynı korrespondan noktalara düşeceği için noktalar tekmiş gibi algılanır. Horopterin önündeki bir nokta ise horopterdeki noktaya göre foveada farklı bir alana düşecektir. Bu önceki noktaya göre korrespondan olmayan bir nokta oluşturacak ve algılama horopterdeki nokta ile arasında bir düzensizlik ortaya çıkaracaktır. Bu binoküler disparite stereopsisin temelini oluşturur. Beynin paryetal korteksinde binoküler eşitsizliğe hassas nöronlar saptanmıştır (30). Beynin bu alanının aydınlanma ile beraber hareket ve derinliği de içeren üç boyutlu uzayla bağlantılı görsel yolun bir parçası olduğu tespit edilmiştir (31). Ayrıca cisimlerin şekil, kimlik, renk ve binoküler disparitesin yorumlayan temporal kortekste ikinci bir yol bulunmuştur (30). Böylece binoküler disparite farklı olarak iki ayrı sistemle beyinde değerlendirilir.

Cisimlerin normalde üç boyutları vardır. Bunu X, Y ve Z noktaları olarak varsayarsak bu noktalardan her birinden göze gelen görüntü fovea üzerinde farklı korrespondan noktalar üzerine düşecektir. Her iki gözden gelen bu görüntüler göreceli derinlikler yorumlanarak birleştirilecek ve üç boyutlu olarak algılanacaktır. Bazı çalışmalar binoküler disparitenin hedefteki cismin şekli ve kimliğinden daha önce analiz edildiğini ortaya çıkarmıştır (31,32). Random – dot stereogramın bulunması binoküler disparitenin üç boyutlu algılamadaki önemini ortaya çıkarmıştır. Random – dot stereogramda örnek verecek olursak bir çok noktadan oluşturulmuş bir küp vardır. Bu noktalardan oluşmuş şekle tek gözle bakıldığında çok az bir miktar üç boyutlu algılama görülecek yada hiç görülmeyecektir. Oysa bu stereogramdan iki tane yan yana koyulup binoküler olarak bakıldığında şekilde açıkça bir derinlik algısı ortaya çıkacaktır.

Gözle uzayda bir noktaya dikkatle bakıldığında bu her iki gözün retinasına korrespondan olmayan iki spot halinde düşer ama bu nokta uzaklaştıkça retinaya düşen görüntü korrespondana dönüşür. Düşen görüntünün korrespondan alandan uzaklığı horizontal yönde, 2 dereceden az

(retina üzerinde yaklaşık 0.6mm) ve birkaç arc dakikadan daha az vertikal komponenti varsa uzayda bu tek nokta bakılan yerden daha yakında görülür. Bu sırada nokta içeriye doğru yer değiştirirse, nokta uzaklaşıyormuş gibi algılanır. Birkaç arc dakikadan daha fazla vertikal komponent ve 2 dereceden daha büyük horizontal komponent varsa spot çift görülecek, uzak,yakında algılanabilecek yada algılanamayacaktır.

2.3.4 Kontrast Duyarlılık

Göz, cisimleri kendileri ve arka planlarındaki aydınlık farklarını ayırt eder. Bu maksimum ve minimum aydınlık farkları kontrastı tanımlar. Bunu beyaz ve siyah renkli çubukların yan yana konulmasıyla oluşturulan "Gratings" ile daha iyi kavranabilir. Başlangıçta bir siyah ve beyaz çubuk yan yana durur. Burada siyah en düşük aydınlık yoğunluğuna sahip iken beyaz çubuk en çok aydınlanma yoğunluğuna sahiptir. Bu değerler grafiğe dökülecek olursa X eksenini uzaysal boşluğu yada çubuğun kalınlığını temsil ederken, Y eksenini aydınlık miktarı yada yoğunluğu temsil eder. Bu siyah ve beyaz çubuklar tekrarlayan şekilde sunulursa buna "Gratings" adı verilir. Bu iki şekilde olabilir. Bunlardan birisi "Sinüzoidal" diğeri ise "Square" (Kare) şeklindedir. Square olanda gratings hududu keskindir ancak sinüzoidalde durum farklıdır. Sinüs dalgalı gratings, siyah ve beyaz çubuklar arasındaki keskin aydınlık farkı ortadan kalkarsa ortaya çıkar (33).

Burada kontrast hesaplanırken maksimum (L max) ve minimum (L min) aydınlanma değerleri dikkate alınır. [Kontrast= $(L \text{ max}-L \text{ min})/(L \text{ max}+ L \text{ min})$]. Minimum aydınlanma değeri maksimuma yaklaşırsa kontrast sıfır olacaktır. Diğer yanda maksimum ve minimum aydınlanma yoğunlukları arasındaki fark açılırsa kontrast artar ve 1'e yaklaşır. Burada dikkat edilmesi gereken bir diğeri nokta da çubukların kalınlığıdır. Çok kalın ve ince çubukların kontrastının algılanması orta kalınlıktaki çubuklara göre daha zordur. Görsel sistem, orta boylu çubukları algılamaya daha duyarlıdır.

Retina üzerine düşen bir cismin görüntüsünün boyu görme açısıyla değerlendirilir. 1 cm uzunluğunda bir cisim 1°'lik bir görme açısı ile en az 57 cm'den tam olarak algılanabilir. Buradan yola çıkarak grating değerlendirmede bir siyah ve beyaz çubuktan oluşan bir devir görsel açı olarak 1°'ye eşittir.

Gratingi görmemizi sağlayan en düşük kontrast değeri eşik kontrast değeridir ve bu ne kadar düşük olursa kontrast duyarlılıktaki yüksekliğin belirtisidir. [Kontrast duyarlılık= 1/ Kontrast eşiği] (34)

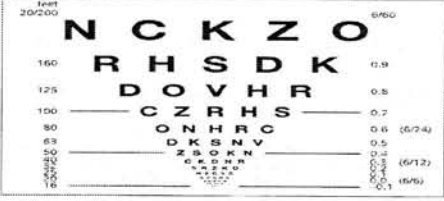
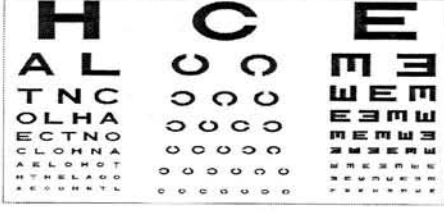
2.4 Maküla Fonksiyon Testleri

2.4.1 Uzak ve Yakın Görme Keskinliği Değerlendirme Testleri

Göz muayenesinin en önemli komponenti şüphesiz görme keskinliğinin değerlendirilmesidir. Burada kullanılan ölçüm tekniği sade olmakla beraber birçok faktörün birbiriyle ilişkisinden oluşmuş oldukça kompleks hem fizyolojik hem de psikolojik bir süreçtir. Burada ölçülen gözün hedefteki objeyi ve komponentlerini düzgün ayırt edebilme yeteneğidir. Hedefte görülen objenin bilgileri serebral kortekse ulaşır. Hafızada uygun yada benzer obje aranır ve ona göre kişi gördüğünün ne olduğunu söyler. Fizyolojik olarak bakıldığında görme keskinliği görsel sistemin hedefteki objeyi çözme yada karar verme yeteneğidir. Bu genellikle üç faktöre bağlıdır. Bunlar arka planın aydınlığı, hedefin kontrastı ve hedefteki objenin gözün nodal noktasına olan açısıdır.

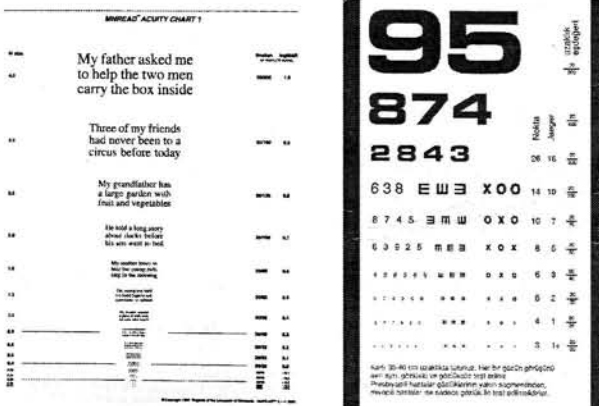
Görme keskinliği primer olarak foveada yerleşmiş olan koni hücrelerinin fonksiyonudur. Hatta fovealada o kadar özelleşmiştir ki her koni hücresi bir ganglion hücrelerine bağlanmaktadır. Teorik olarak göz, 1 dakikalık açıda maksimum çözünürlük gücüne sahiptir(11). Bundan faydalanarak 1863 yılında Hermann Snellen daha sonraları kendi adıyla anılacak olan "Snellen

eşeli"ni geliştirmiştir (12). Görme keskinliği genellikle 6 m (20 feet) uzaklıktan değerlendirilir. Gözlerden diğeri kapatılarak her iki göz ayrı ayrı ve birlikte değerlendirilir. Görsel aı, hedefte izlenmekte olan objenin sınırlarının oluşturduğu aıdır ve bu aı objenin hem byklğine hem de gözden uzaklığına bağlıdır. Snellen eşeli değişik büyüklükteki harflerin sıralamasından oluşur. Burada harflerden en büyüğü aynı görsel açıda 60 m (200 feet) görülebilirken en küçüğü 6 metreden aynı açıyla görülebilecek orantıda küçültülmesiyle oluşturulmuştur. Eşelin tamamı normal bir göz tarafından okunur. Görme keskinliği, eşelin hastaya olan uzaklığının hastanın okuduğu en küçük harf sırasına oranına eşittir. 20/40 görme keskinliğinden bahsedilen bir kişide anlamamız gereken normal bir gözün 40 feette gördüğü bir görüntüyü hasta ancak 20 feetten görebiliyor demektir. Ayrıca bu metre olarak da söylenebilir (6/12), ondalık olarak belirtilir (0.5) yada harfin en küçük açıklığından geçen aı olarak belirtilebilir (2 dak arc) (a2). Snellen eşelinde bazı problemler tespit edildi. Örneğin bazı harfler daha okunaklı idi ve hastanın mutlaka okut yazar olması gerekiyordu. Bunu aşmak için standart bir harf üzerinde durularak "Landolt halkası" geliştirildi ve hastadan açıklığın yeri soruldu. Daha sonra okuma yazma bilmeyenler için "E eşeli" geliştirildi. Ayrıca Snellen eşelinde her sırada farklı sayıda harf olması ve bu sıralardaki orantısızlık "Crowding fenomeni" ne neden olarak bazı harflerin algılanmasını daha da zorlaştırabilir. Bundan dolayı Bailey – Lovie eşeli geliştirildi (35) ve daha sonra Ferris ve arkadaşları (36) tarafından modifiye edildi. Bu eşelde aynı zorlukta 10 harf vardır ve bir sırada 5 tane yerleştirilmiştir. Her sıranın açısal büyüklüğü eşittir. Bu problemlerin üstesinden gelebilmek için ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) ve logMAR eşelleri de geliştirilmiştir(a2)(şekil 9).



Şekil 9. Snellen eşeli ve ETDRS (Atlas of Clinical Ophthalmology, David J Spalton, Roger A Hitchings, Paul A Hunter © 2005 Elsevier Limited)

Yakın görme keskinliği, standardize edilmiş boyutta harflerden oluşan uygun aydınlatma ve düzeltilmiş refraksiyonla yapılan okuma testi ile değerlendirilir. Yakın görme keskinliği akomodasyon ve büyütme nedeniyle her zaman uzak görme keskinliği ile korele olmayabilir. Bunun için geliştirilen eşelerde genellikle harf yerine, harfleri belirli boyutlarda standardize edilmiş paragraflar vardır. MN Read eşeli buna verilebilecek örneklerden birisidir. Eşel logMAR prensiplerine uygun olarak hazırlanmış olup her paragraf standardize edilmiş kelime ve cümlelerden oluşmaktadır. Bu ayrıca okuma hızını da ölçülebilir. (11). Ayrıca yakın görme keskinliğini değerlendirmede sadece harfler ve rakamlardan oluşturulan testler de vardır (Rosenbaum Vision Screener) (Şekil 10).



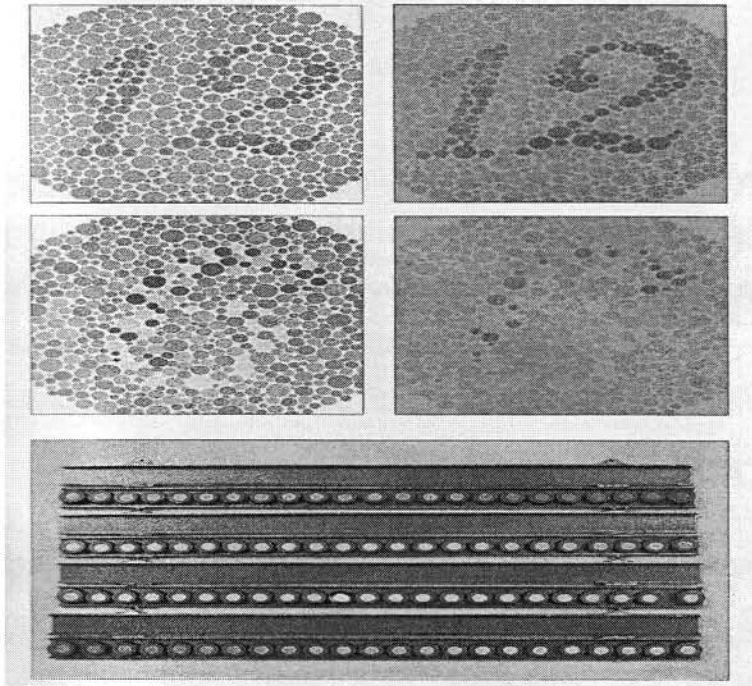
Şekil 10. MN Read (Atlas of Clinical Ophthalmology, David J Spalton, Roger A Hitchings, Paul A Hunter © 2005 Elsevier Limited) ve Rosenbaum Vision Screener (Süleyman Demirel Üniversitesi Göz Kliniği - 2006)

Arka planın aydınlanması retinal adaptasyonun derecesini değiştirir. Aydınlanmanın düşük dereceleri rod sistemini uyarır, bu sistemin retinal integrasyon derecesi ve reseptör yoğunluğu konilerden daha az olduğu için görme keskinliği düşecektir. Aydınliğının artırılması koni sisteminin uyarılmasını ve maksimum görme keskinliğinin elde edilmesine yol açar. En iyi görme keskinliğini elde edebilmek için aydınlanma optimal fotopik aralıkta olmalıdır (11).

2.4.2 Renkli Görme Testleri

Renklerin algılanması; kırmızı (protan), yeşil (deuteran) ve mavi (tritan) üç ayrı dalga boyuna maksimal olarak duyarlı koni reseptörlerine (26) bağlıdır. Renk algılama retina merkezinde maksimumdur. Bu 25-30° görme alanına yayılan bir alana tekabül eder. Anormal renkli görme konjenital yada kazanılmış olabilir. Kazanılmış olanlar maküler ve optik sinir hasarını içerir. Kollner kuralına göre optik sinir hasarları kırmızı – yeşil eksenini etkilerken, maküler patolojiler mavi – sarı eksenini etkiler. Bunun istisna olduğu durumlara mavi – sarı eksenini etkileyen glokom ve otozomal dominant optik atrofi ile kırmızı –yeşil eksenini etkileyen Staddart hastalığı örnek verilebilir. Anormal koni popülasyonuna sahip olan bir hasta normal bir anatomiye sahip kişi ile renk algılaması farklı olmasına rağmen bazı spektral alanlarda aynı algılama yeteneğine sahip olabilirler. Trikromasi tüm koni türlerine sahip olan bir kişide bir koni hücrelerinin renk algılamasında bozukluk vardır. Bunlardan protanomaliye kırmızı konilerde sorun varken, deutranomaliye yeşil konilerde sorun vardır. Dikromatlar yazlınca iki koni sistemine sahiptir ve kesin renkler ayırt edilemezler. Akromatopsi tüm konilerin olmadığı nadir görülen bir bozukluktur. Bu hastaların renkleri algılaması renklerdeki parlaklık farklarına göre olur. Ayrıca bu hastalar fotofobiye ve düşük görme keskinliğine sahiptir. Konjenital görme defektleri olan tüm hastalar normal fundus görüntüsüne sahiptir.

Renkli görmenin değerlendirilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Ishihara kartları, genellikle konjenital renk defektlerini (Özellikle de kırmızı – yeşil ekseninde) değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. Ancak günümüzde klinik olarak optik sinir hasarına sekonder renk kayıplarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Test, sayı yada çizgilerin içine gizlendiği renkli noktalardan oluşan matrisler içeren kartlardan oluşur. Normal kırmızı – yeşil görme aksına sahip kişiler rakam yada çizgileri kolayca seçerken, bu ekseninde sorunu olanlar yakın renkleri karıştırdıkları için matrisler içerisindeki gizlenmiş rakamı göremez. Renkli noktalar izokromatik olarak yerleştirildiklerinden rakam yada çizgiler kontrast farkıyla algılanamaz. Test yüksek kontrastlı noktalardan oluşan 12 rakamdan oluşur.



Şekil 11. Ishihara kartları ve Farnsworth Munsel 100 Hue testi (Atlas of Clinical Ophthalmology, David J Spalton, Roger A Hitchings, Paul A Hunter © 2005 Elsevier Limited)

Renkli görmenin değerlendirmesinde kullanılan bir başka test Farnsworth – Munsell 100 Hue testidir. İsminin tersine test 84 adet renkli karonun içine yerleştirildiği 4 farklı tabladan oluşur. Testte kullanılan her karo birbirinden farklılığın algılanabileceği yakın renk tonlarıyla birbirinden ayrılmıştır. Her tabla farklı renk spektrumlarından oluşmuştur. Tabladaki

tip şikayetler görülebilir. Genel itibariyle fotostres testi optik sinir ve maküler problemlerin ayırımında kullanılır. Test, görme pigmentlerinin ışıkla ağartılması esasına dayanan karanlık adaptasyon testinin kabaca uyarlanmış versiyonunu teşkil etmektedir. Bu durum hasta tarafından bir skotom şeklinde algılanabilen retinada geçici hassasiyet kaybına yol açar. Görmenin geri gelmesi fotoreseptörlerin görme pigmentini yeniden sentez edebilme kabiliyetine dayanmaktadır.

Test Goldman tonometri ve dilatasyondan önce yapılmalıdır. Genel itibariyle hastanın bir gözünde yada ikisinde açıklanamayan ve pinhol ile artırılmayan görme keskinliği olduğu durumlarda kullanılabilir. Hastalar teste tabi tutulmadan görme keskinliği düzeltilmeli ve teste monoküler olarak başlanmalıdır. Hastanın bir gözü kapatılır ve diğer göz oftalmoskop yada ışık kaynağı ile 10 s ışığa maruz bırakılır. Fotostres iyileşme zamanı, test öncesinde tespit edilmiş görme keskinliği hattında yer alan harflerden üç tanesini okuyabilinceye dek geçen zamanla ölçülür. Normal maküla fonksiyonuna sahip kişilerde 50-60 saniyede harfler seçilebilir hale gelir. Maküler problemi olan hastalarda ise fotostres iyileşme zamanı 1.5 – 3 dakika yada daha uzun sürer (37). Görme keskinliğindeki azalmanın sebebi optik sinirden kaynaklanıyorsa fotostres iyileşme zamanı değişmeyecektir.

2.4.7 Görme Alanı

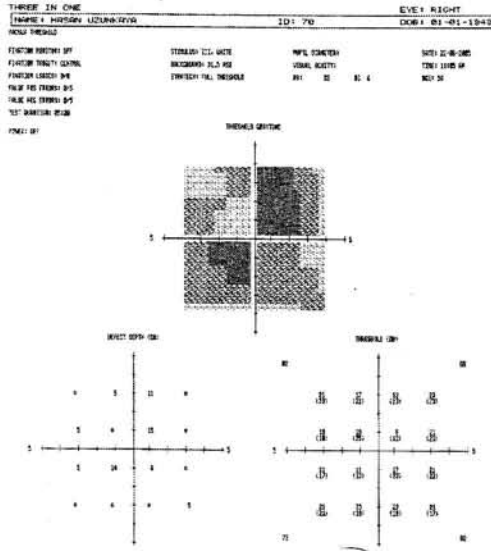
Görme alanı, etrafı karanlık deniziyle çevrelenmiş bir görme adası olarak tanımlanabilir. Bu alanın dış unsurları yaklaşık olarak 60° nazale, 90° temporale, 50° superiore ve 70° infereore doğru uzanır. Görme keskinliği bu tepenin zirvesinde yani foveada en yüksek seviyede bulunur. Nazal yamaç temporaldekenden daha dik olacak şekilde periferde doğru gittikçe azalır. Kör nokta , temporale doğru 10° ila 20° arasındadır. Hedefin boyut ve aydınlığı küçülürken, içinde bu hedefin algılanabileceği saha da küçülme gösterecektir. Böylece isopter adı verilen ve gittikçe küçülen bir dizi halka meydana

gelecektir. Görme alanı içerisinde yer alan mutlak (absolü) veya kısmi (relatif) bir defektir. İçinde yer alan en büyük ve en parlak hedefin dahi algılanamadığı total görme kaybını ifade eden skotoma absolü skotom denilirken, içinde bazı hedefler görülürken bazılarının görülemediği skotoma relatif skotom denilir. Işık stimulusunun yoğunluğuna veya parlaklığına luminans denir. Luminans birimi Apostilb (asb)'dir. Decibel (dB) ise logaritmik skala üzerine kurulu nonspesifik aydınlanma birimi manasına gelir. Gözün bir ışık stimulusunu zemin aydınlanması içerisinde seçebilme kabiliyetine "Ayırıcı ışık hassasiyeti" denir. Statik olarak sunulduğu zaman %50'si fark edilebilen – asb yahut dB olarak ölçülmüş – stimulus aydınlığına "Görme eşiği" denir. İnsan gözü ışık stimulusları arasındaki farkı anlayabilmek için % 10 oranında parlaklık değişikliğine ihtiyaç duymaktadır (37).

Görme alanı değerlendirilirken perimetri kullanılır. Kinetik perimetride görme tepesinin sınırları iki boyutlu olarak tayin edilmesidir. Bu yöntem görüntü dışındaki bir alandan görünen alana gelecek şekilde hareket eden, bilinen aydınlık veya yoğunluğa sahip stimulusun hasta gördüğünü bildirinceye dek sunulmasına dayanır. Bu stimulus bir dizi meridyen boyunca sabit olarak hareket ettirilir ve fark edilme noktası bir diyagrama kaydedilir. Böylece farklı meridyenler üzerinde bulunan bu noktalar bir araya getirilerek o stimulus yoğunluğu için bir isopter çıkarılmış olur. Bu amaçla sık kullanılan yöntemler tanjant perdesi, Lister perimetresi ve Goldmann perimetrisidir. Statik perimetride ise görme tepesine ait önceden belirlenmiş bir alanın yüksekliğinin üç boyutlu olarak tayin edilmesi esasına dayanır. Statik perimetri, görme alanının vertikal sınırlarını elde etmek için aynı konumlarda yer alan stimulusların değişik aydınlıklarda sunulmasıdır. Bu amaçla günümüzde en sık kullanılan Humphrey perimetrisidir.

Humphrey perimetrisinde yoğunluk aralığı 10000 ila 0.1 asb arasındadır. Bu değerler beyaz bir kaseye benzeyen alan içerisinde yansıtılan ışığın yoğunluklarıdır. Bu yoğunluk değerleri logaritmik düzene çevrilerek ifade edilir. 10000 asb yoğunluk (0) dB'e denk gelir. Bunun anlamı 10000

asb'lik bir yoğunluğu algılayamayan gözün retinal duyarlılığını ifade eder. Benzer şekilde 1000 asb 10dB'e, 100 asb 20 dB'e denk gelir. Başka bir şekilde ifade edecek olursak $1 \text{ dB} = 0.1 \log \text{ UNIT}$, $10 \text{ dB} = 1 \log \text{ UNIT}$ 'tir. Humphrey perimetrisinin hedef aydınlanması 3150 asb ve yarım küre zeminin aydınlanması ise 31,5 asb'dir. Ağırlıklı olarak glomatöz değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılan Humphrey perimetresi, maküla fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanılabilir. 5°'lik bir değerlendirmeye ortaya çıkan değerlendirme maküla fonksiyonları hakkında somut veriler ortaya çıkarabilecektir (Şekil 15).



Şekil 15. 5°'lik maküla eğiği görme alanı (Süleyman Demirel Üniversitesi Göz Kliniği -2005)

2.5 Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

2.5.1 Epidemiyoloji

Santral retinal ven tıkanıklığı (Şekil 16) retinanın vasküler hastalıkları içerisinde diyabetik retinopati den sonra önemli görme kaybına sebebiyet veren ikinci sıklıktaki hastalıktır (40). Retinal ven tıkanıklığının epidemiyolojisi ile ilgili yapılan bir çalışmada (41), beş yıllık periyotta SRVT'nin insidansı % 0.2 olarak saptanırken, dal tıkanıklığında % 0.6 olarak saptanmıştır. SRVT'da insidans yaşla beraber değişiklik gösterirken, cinsiyette değişiklik yoktur. Erkek ve kadın tutulumu aynıdır. Sağ ve sol göz insidanslarında da fark yoktur. Hastalığın prevalansı % 0.1 olarak saptanırken, dal tıkanıklığında % 0.6 olarak bulunmuştur. Prevalans yaşta farklılık gösterirken cinsiyette aynıdır. Hastalık 50 yaş ve üzerinde sıkça görülür (a3). İnsidans 60 -70 yaş arası % 0.5 'e kadar çıkarken prevalans % 0.2 dolaylarındadır (41).

2.5.2 Histopatoloji

Santral retinal ven tıkanıklığının ilk histopatolojik bulguları 1878 yılında Mitchel (42) tarafından rapor edilmiştir. Mitchel bir SRVT vakasında selüler trombüs varlığını göstermiştir. 1906 yılında Verhoeff (43) meydana gelen oklüzyonun obliteran endoflebitise sekonder oluştuğunu yorumlamıştır. Verhoff ayrıca bir başka vakada damarda intimata ve endotel hücre proliferasyonunun olduğunu da göstermiştir (44). 1953 yılında Ennema SRVT'li 4 olgunun birinde trombüs, 2 olguda endotel hücre proliferasyonu ve 1 olguda da darlaşmış sklerotik ven olduğunu göstermiştir (45). 1961 yılında Wolter iki vakasında rekanalize trombüs tanımlamıştır (46).

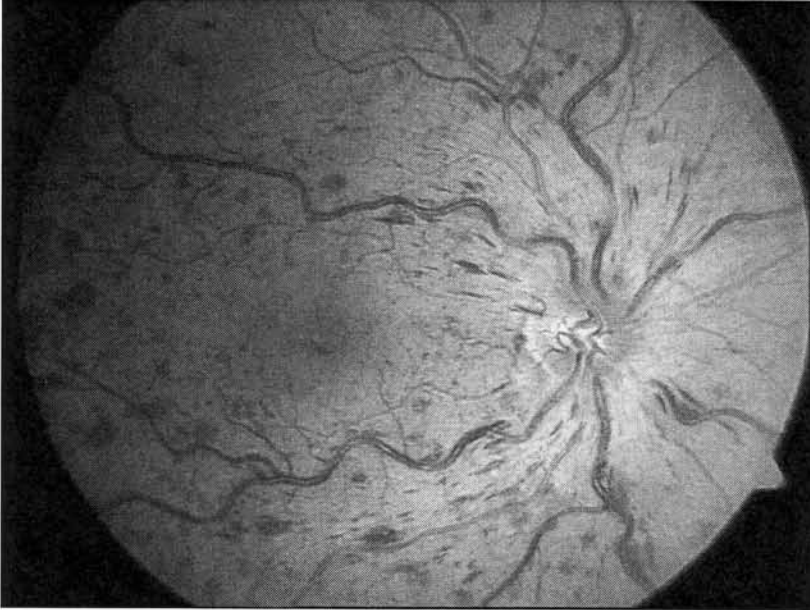
Trombüs oluşumunda predispozan faktörler arasında damar duvarı değişiklikleri, endotelial hasarlar, kan içeriği, kanın viskozitesi, kan akımının türbülansı sayılabilir (47,48). Bunlar içerisinde yavaş kan akımı, damar duvarı değişiklikleri ve kan tablosundaki değişiklikler Virchow triadı olarak adlandırılmaktadır (49).

Trombüs bir damarda oklüzyona neden olduktan sonra, fibroblastlar ve kapillerler platelet, fibrin, lökosit ve eritrositten oluşan taze trombüs içine yayılırlar. Endotel hücreleri çekilen ve eriyen yüzeyleri kaplamak amacıyla trombüs ve damar arasında proliferer olur. Zamanla trombüs içine doğru vaskülarize bir bağ dokusu oluşur. Ve trombüsün rekanalize olmasıyla beraber dolaşım yeniden sağlanır. Hemodinamik prensiplere uygun olarak, proliferer endotelial hücreler, trombüs içine yürüyen kapillerler damarın tıkalı olmayan kısmına direk olarak bağlantı sağlayabilen vaskülarize kanallar ağının oluşturulmasında rol alırlar (48).

Santral retinal ven tıkanıklığında kesin patogenezi hala bilinmemekle beraber obstrüksiyonun lamina kribroza seviyesinde veya posteriorundaki bir trombüs sonucu olduğuna inanılmaktadır. Komşuluğundaki santral retina arterinde meydana gelen arteriosklerozun yol açtığı türbülant akım ve sonrasında endotel hasarı da suçlanmıştır. Gren ve arkadaşları 29 gözü histopatolojik olarak değerlendirdiği çalışmalarında lamina kribrozadan geçmekte olan venin dar segmentinde türbülant bir akım meydana geldiğini ve akımın venin retrolaminar kısmında hasara neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu hasarlı kısımda meydana gelen platelet agregasyonunun da lamina kribrosa arkasında bir trombüs oluşturduğunu bildirmişlerdir (50). Alternatif bir teoride santral retina veninde görülen trombozun muhtelif primer lezyonları müteakip bir son evre fenomeni olduğudur. Bu lezyonlar, oklüzif veya inflamatuvar optik disk veya orbita problemler, lamina kribrozada yapısal anomaliler veya hemodinamik değişikliklerdir (12) Retina venöz akımı izafi yüksek rezistans gösterdiğinden yani düşük akımlı sistem olduğundan hematolojik faktörlere özellikle hassastır. Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı

ve antitrombin III seviyeleri yanında diğer çalışmalar eleve hematokrit düzeyi, eleve homosistein düzeyi, artmış kan viskozitesi, lupus antikoagülanı veya diğer antifosfolipid varlığı ve aktive protein C eksikliği ile retina venöz hastalığı arasında ilişki saptanmıştır. Bu hematolojik faktörlerin tek başına SRVT'nı uyardığı yada sadece bir kofaktör olarak mı yer aldıkları bilinmemektedir (51-53).

Kan akımındaki değişikliğin arter ven çaprazlaşma yerinde duvar hasarına ve endotel proliferasyonuna neden olduğu belirtilmektedir (50) Normal gözlerde arter ven çaprazlaşma yerleri % 70 ila % 75 arasında arterlerin veni üstten çaprazlaması şeklindedir. Retinal ven dal tıkanıklıkları da sıklıkla bu noktalarda meydana gelmektedir (54). Çaprazlaşma yerinde arter ve ven ortak bir adventisyal kılıfla çevrilidir ve bu kılıfın kasılması ile ven lümeni daralmaktadır (50). Arter ve ven çaprazlaşmalarının üst temporal bölgede sık olmasından dolayı bu bölgede tıkanıklıklar sık görülür. Anatomik olarak nazal bölgedeki arter ve venler birbirine paralel olarak gittiğinden tıkanıklık en az bu bölgede görülür (55).



Şekil 16. Santral retinal ven tıkanıklığı (Süleyman Demirel Üniversitesi Göz Kliniği-2006)

Santral retinal ven tıkanıklığı olgularında primer açık açılı glokom izafi olarak sıktır. Glokom hikayesi olan hastalarda SRVT sıklığı olmayanlara göre, muhtemelen intraoküler basıncın lamina kribrozaya etkilerine bağlı olarak 5 kat daha fazladır (12). Armaly (56) göziçi basıncındaki kısa dönem artışlarının optik sinir başındaki kan akımında hızlı düşümlere neden olduğunu göstermiştir. Lamina kribrozaya baskı yapan bu etki SRVT'nin ortaya çıkmasına neden olabilir. Glokomun SRVT patogeneğinde predispozan faktörlerden biri olduğu Dryden (57) tarafından gösterilmiştir. 31 gözde yapmış olduğu histopatolojik çalışmasında 10 gözde kronik glokom öyküsü olduğunu göstermiştir.

Seitz (58) ve arkadaşları ise sundukları 7 vakanın ikisinde optik sinir başında büyük bir druzen rapor etmişlerdir. Brodrick(59) ile Boyce ve arkadaşları (60) ise bu büyük druzenin lamina kribroza düzeyinde santral retinal vene baskı yapabileceğini öne sürmüşlerdir. Green (50) ise 29 vakanın ikisinde büyük druzen rapor etmiş ve bu druzenin retinal vene baskısının akımın türbülansını azaltacağı, endotelial hasara yol açacağı ve trombozisle sonuçlanacağını öne sürmüştür.

Papilödem, subdural serebral hemoraji ve optik sinir hemorajisi gibi lokal faktörler de SRVT'na neden olabilir. Tüm bu faktörler vene bası yaparak akımın türbülansını değiştirerek endotelial hasara yol açar ve süreç trombozisle sonuçlanır (50).

1936 yılında Jenson (61) 23 SRVT hastasının 20 tanesinde santral retinal arterde arteriyoskleroz olduğunu tespit etmiştir. Paton (62) ve arkadaşları 118 vakada yaptıkları çalışmayla SRVT'nin patogeneğinde sadece proliferasyon ve trombotik oklüzyonun yer almadığını, arteriyel patolojilerinde ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Kapillerlerdeki azalmış kanın atonik dejenere bir vene ve müteakibinde tıkanmaya sebebiyet verebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu görüş arteriyel iskeminin SRVT patogeneğinde önemli rolü olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Wise (63) 4 vakada SRVT'den 3 ila 9

ay sonra retinal arter tıkanıklığı bildirmiştir. Yazar, obstrükte venin durgun drenaj alanında uzana arteriolün dış duvarında zararlı etkileri olduğunu ve bunun sekonder arteriosklerozla sonuçlanabileceğini savunmaktadır.

2.5.3 Etyoloji

Bugüne kadar sistemik ve oküler olarak iki grupta incelenmek üzere SRVT'ye neden olabilecek birçok risk faktörü tanımlanmıştır (64,65).

1. Sistemik
 - Hipertansiyon
 - Diyabet
 - Ateroskleroz
 - Hematolojik faktörler
 - İnflamatuvar nedenler
 - Gebelik
 - Oral kontraseptif kullanımı
2. Oküler
 - Göziçi Basınç Artışı
 - Hipermetropi
 - Optik disk patolojileri
 - Travma

2.5.3.1 Sistemik Nedenler

2.5.3.1.1 Hipertansiyon

Kan basıncı yüksekliği retinanın perfüzyon basıncını artırır ve retinaya gelen kan akımı artmış olur. Artan kan akımı otonöregülasyonla düzenlendiğinden vazokonstrüksiyonla arterlerin lümenlerinde daralma meydana gelir. Arka arkaya meydana gelen bu vazokonstrüksiyon atakları neticesinde arter duvarlarında fibrinoid nekroz ve skleroz ortaya çıkar. Sonuçta damar kalınlaşır ve sertleşir. Sertleşmiş arterin ven üzerine oluşturduğu bası neticesinde de ven tıkanıklığı ortaya çıkar (55).

Yapılan çalışmalarda retina ven tıkanıklığında görülen en sık risk faktörünün hipertansiyon olduğu saptanmıştır (66). SRVT oluşan genç bireylerin %25'inde hipertansiyon saptanırken yaşlı bireylerde bu oranın %60'lara çıktığı görülmüştür (49). Bir başka çalışmada ise hipertansiyon sıklığı SRVT'de %46.9 iken dal tıkanıklığında %58.4 olarak saptanmıştır (64).

2.5.3.1.2 Diyabetes Mellitus

Diyabetik hastalarda anormal eritrosit kümeleşmesinde artış mevcuttur. Kan glukoz yüksekliği; büyüme hormonu, fibrinojen ve alfa 2 makroglobulin gibi serum proteinlerinin sentezini artırarak hiperviskoziteye sebep olur. Meydana gelen bazal membran ve endotel hasarı da kan akımında değişikliklere neden olur (67). Appiah ve ark. (64) SRVT'li olgularda diyabetes mellitus sıklığını %13.8, dal tıkanıklığı olan olgularda ise %12.6

olarak bildirmişlerdir. Çalışma sonucunda dal tıkanıklığı ve SRVT olgularında diyabetes mellitus sıklığında anlamlı fark saptanamamıştır bir.

Hayreh ve ark. SRVT olan 50 yaşın altındaki olgularda diyabetes mellitus sıklığını % 3-9 arasında, 50 yaş üzerindeki olgularda ise % 4-34 arasında bildirmişlerdir (68).

2.5.3.1.3 Ateroskleroz

Ateroskleroz, damar lümeninde daralmaya yol açarak kan akımında düzensizliğe sebep olur. Özellikle yaşlı popülasyonda kan akımına meydana gelen bu değişiklikler pıhtı gelişimine neden olur (55). Appiah ve ark. (64) aterosklerotik kalp hastalığı sıklığını; SRVT'de % 22.1, dal tıkanıklığında % 23.4 olarak bildirmişlerdir.

2.5.3.1.4 Hiperkolesterolemi

Hiperkolesterolemi, aterosklerozun ortaya çıkmasında önemli bir risk etkenidir. SRVT'li olguların % 8.5'inde ve dal tıkanıklığı olan olguların % 10.2'sinde hiperkolesterolemi saptanmıştır.

2.5.3.1.5 Hematolojik Faktörler

Kan akışkanlığının sürdürülmesi, damar bütünlüğünün devamının sağlanması yada damar bütünlüğü ortadan kalktığında dışarı akışın engellenmesi ve düzgün bir hemostaz mekanizmasının varlığına bağlıdır. Pıhtılaşma ve bunu engelleyen sistemin uyumlu çalışması dokuların perfüzyonunda önemli rol üstlenir. Eritrositlerde şekil değişikliğine neden olan herediter sferositoz, orak hücreli anemi; kanın şekilli elemanlarında artış

(Lösemi, polisitemi), plazmada büyük moleküllerde artış (Hipergamaglobülinemi, multiple myeloma, hiperlipidemi, hiperfibrinojenemi) gibi hiperviskozite sebepleri retina ven dal tıkanıklığına neden olur. Ayrıca pıhtılaşma sistemi bozukluklarının (Proten C ve S eksikliği, protein C rezistansı, antitrombin 3 eksikliği) da retina ven dal tıkanıklığı gelişiminde önemli rolü olduğunu tespit etmişlerdir (55).

2.5.3.1.6 İnflamatuvar Nedenler

Retinal vende primer inflamasyon meydana gelmesi oldukça nadirdir. Genç yaşta ortaya çıkan SRVT olgularda periflebit tespit edilmiştir (55). Periflebit herhangi bir hastalık olmadan görülebildiği gibi, tüberküloz (69), sarkoidoz (70), sifiliz (71) gibi hastalıklarda da görülebilir. Ayrıca sistemik lupus eritematozus (72), graves hastalığı (64), hepatit B aşısı (73), kan α -2 globülin seviyeleri (74), karotikokavernöz fistül (75), HIV virusu (76) ile SRVT'li olgularda ilişki olduğu belirtilmiştir.

Dodson ve ark. (77), SRVT'li olgularda eritrosit sedimentasyon hızını, C-reaktif proteini ve serum viskozite düzeylerini yüksek bularak hastalarda inflamatuvar sürecin arttığını kaydetmişlerdir. Ayrıca Green ve ark. (50) 28 olguda yaptığı çalışmada olguların % 48'inde vende pıhtı bölgesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonunu göstermişler, artmış inflamasyonun etyolojide rolü olduğunu bildirmişlerdir.

Optik nörit, orbital selülit, retrobulber enfeksiyon (75), oftalmik herpes zoster, paranazal sinüzit, faysal erizipel, kavernöz sinüs trombozu (78) gibi göz çevresi dokularında ortaya çıkan inflamasyonun SRVT gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür.

2.5.3.1.7 Gebelik

Hamilelikte artan östrojen nedeniyle meydana gelen ven genişlemesine bağlı olarak kan akım bozukluğu pıhtı oluşturma riskini arttırmaktadır. Preeklampitik hamilelerde hipertansiyona bağlı olarak retina arterlerinde kalıcı değişiklikler oluşur (55).

2.5.3.1.8 Oral Kontraseptif Kullanımı

Uzun süreli oral kontraseptif kullanımının damar duvarının tunica intima tabakasında proliferasyona ve pıhtılaşma sisteminde anormalliklere yol açarak pıhtı oluşumuna neden olur (79). Östrojen içeren ilaçlar da venlerde genişlemeye yol açarak kan akımında düzensizliğe neden olur (54).

2.5.3.2 Oküler Nedenler

2.5.3.2.1 Göziçi Basınç Artışı

Göziçi basınç artışına neden olan faktörler (Primer açık açılı glokom, açı kapanması glokomu, oküler hipertansiyon) SRVT'ye neden olabilir. Göziçi basınç artışı sonucu retina veninde staz ve kan akımında yavaşlama meydana gelir. Retina damarlarının perfüzyon basıncı, kan basıncı ile göziçi basıncı arasındaki farka tekabül etmektedir. Süreğen bir göziçi basıncı yüksekliği optik diskte glial doku kaybı da meydana getirir. Dolayısıyla damarsal yapılar yer değiştirir ve santral retina veni lamina kribroza

tarafından basıya maruz kalır. Sonuç olarak da santral retina veninde meydana gelen staz sonucu pıhtı oluşur ve SRVT ortaya çıkabilir (80).

Yapılan birçok araştırmada glokomlu olgularda SRVT'nin sık olduğu tespit edilmiştir (80,81). Santral retinal ven tıkanıklığı olan olgularda primer açık açılı glokom sıklığı % 5.7 ile % 66 arasında değişen oranlarda geniş bir aralıkta tespit edilmiştir. Saatçi ve ark. (82) yaptığı çalışmada ise glokom sıklığı SRVT'li olgularda % 18.6, dal tıkanıklığında ise % 2.7 olarak kaydedilmiştir.

2.5.3.2.2 Hipermetropi

Göz aksiyal uzunluğunun normalden kısa olduğu olgularda sklera kanalı daha dar olur. Eğer komşu arterde sklerotik değişiklikler mevcutsa bu darlık venöz drenajı engeller (83). Johnston ve ark. (65) SRVT olan olgularda hipermetropi sıklığına dikkat çekmişlerdir.

2.5.3.2.3 Optik Disk Patolojileri

Bazı optik disk patolojilerinin de SRVT'ye neden olduğu saptanmıştır. Optik disk melanomu (84), optik disk drusen ve ödemi SRVT'ye neden olabilmektedir. Optik disk drusen ve ödemi lamina kribroza düzeyinde basıya neden olarak SRVT'ye neden olabilmektedir (12).

2.5.3.2.4 Travma

Göz travmaları sonrası ortaya çıkan SRVT'nin daha çok ani kan akımı durması sonucu meydana geldiği ileri sürülmüştür (55).

2.5.4 Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Sınıflandırması

Santral retinal ven tıkanıklığı, farklı prognoz ve tedavi yönetimleri içermek üzere 2 grupta sınıflandırılabilir.

- Non-İskemik Tip yada Venöz Staz Retinopatisi
- İskemik Tip yada Hemorajik Retinopati

Noniskemik tip, daha selim seyirlidir. Major komplikasyonu kistoid maküler ödeme sekonder gelişen kalıcı santral skotom sıklıdır. Bu tipte gelişen neovaskülarizasyonun prognozu kötü değildir. İskemik tip ise körlüğe neden olabilen ciddi bir hastalıktır. Major komplikasyonu anterior segment neovaskülarizasyonunun neden olduğu neovasküler glokomdur (85).

2.5.4.1 Non-İskemik Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

Santral retinal ven tıkanıklığı vakalarının yaklaşık % 75'inden sorumludur. Hastalarda hafif bir retina iskemisine işaret edecek şekilde Marcus- Gunn pupillası gözlenir. Santral venin tüm dallarında hafif derecede kıvrımlanma artışı ve dilatasyon gözlenir. Her dört kadrana da dağılmış durumda ve en çok periferde yer alacak şekilde hafiften orta dereceye dek değişen hemorajiler saptamıştır. Cotton – Wool spotlar görülse de az sayıdadır. Hafif yada orta derecede optik disk ödemi ve maküler ödem yaygındır (37).

2.5.4.2 İskemik Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

Non- iskemik SRVT'ye göre daha az yaygındır. Hastalığın ortaya çıkışı görme keskinliğinde genellikle 6/60'ın altına düşen ve sıklıkla parmak sayma yada daha alt seviyelere de inebilen büyük bir azalmayla birlikte olur. Marcus – Gunn pupillası belirgindir. Retinal venlerde bariz bir kıvrımlanma artışı ve şişme gözlenir. Hem periferik hem de arka kutbu içine alacak şekilde yaygın retina hemorajileri yer alır. Cotton – wool spotlar mevcut olabilir. Ağır optik disk ödemi ve hiperemisi bulunabilir (37).

2.5.5 Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Tanısında Fonksiyonel Testler

2.5.5.1 Görme Keskinliği

Olgularda görme keskinliği hastalığın başlangıç safhasından itibaren bariz şekilde düşmektedir. İskemik tipte görme keskinliği 20/200 (6/60) ile el hareketi arasına inebilirken non-iskemikte daha selim seyreder ancak bu seviyelere indiği vakalar da olabilmektedir (12). Çalışmalar SRVT'de görme keskinliği 20/200 (6/60)'dan daha kötü yada 30 veya üzeri disk alanı büyüklüğünde non-perfüzyon alanına sahip vakalarda hastaların yüksek riske sahip olduğunu ortaya koymaktadır (86).

2.5.5.2 Relatif Aferent Pupiller Defekt

Kısmi optik sinir lezyonu yada ağır retina hastalığı durumlarında ortaya çıkan klinik bir durumdur. Pupilla reaksiyonları arasındaki fark – her iki pupillanın hızlı bir şekilde ardı ardına uyarıldığı - “Sallanan fener testi” ile daha da artırılır. Anormal olan pupilla uyarıldığında her iki pupilla da

daralacağına genişler. Pupillanın ışığa karşı vermiş olduğu bu paradoksal reaksiyon, ışığın normal gözden çekilmesiyle oluşan pupilla dilatasyonunun, anormal gözün uyarılmasıyla oluşan daralma karşısında ağır basması yüzünden vuku bulmaktadır (37). Relatif aferent pupiller defekt, "Photographic Neutral Density Filters (Fotoğrafik Nötral Yoğunluk Filtreleri)" kullanarak derecelendirilebilir. 0.3, 0.6, 0.9 ve 1.2 log unit ışık geçiş yoğunluğuna sahip olan 4 adet filtre vardır. Bunlardan 0.3 log unit olandan başlamak üzere normal gözün üzerine koyarak teste başlanır. Problemlerli gözde hala dilatasyon oluyorsa diğer filtreler konur ve problemlerli gözde sallanan fener testinde pupil konstrüksiyonu elde edilinceye kadar test tekrarlanır. Sonuçta elde edilen değer relatif aferent pupiller defektin miktarıdır.

2.5.5.3 Görme Alanı

Perimetrik değerlendirmeler patolojinin görme alanında etkilediği alanların belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Ayrıca yine bu değerlendirmede hassasiyetini tamamen kaybetmiş alanlar ile, kısmen kaybetmiş alanlar ortaya çıkartılabilecek ve hastaların görsel prognozu hakkında fikir sahibi olunabilecektir. (87). Ayrıca iskemik SRVT ve non-iskemik SRVT ayırımında faydalı olabilir.

2.5.5.4 Elektoretinografi

Elektoretinografi, iskemik SRVT, non-iskemik SRVT ayırımında iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir. SRVT'de b-dalgası amplitüdü bir yada fazla standart deviasyon azalırsa büyük oranda iskemik SRVT'den söz etmek mümkündür (37).

2.5.6 Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Tanısında Morfolojik Testler

2.5.6.1 Oftalmoskopi

Santral retinal ven tıkanıklığı tanısında ve hastalığın tipinin belirlenmesinde kullanılan en eski yöntemlerden birisidir. Ancak özellikle hastalığın tipinin belirlenmesinde kesinleşmiş sınırlar yok gibidir. Deneyimli gözler bile iskemik, non-iskemik ayırımında sıkıntıya düşebilir. Genellikle iskemik SRVT bulguları olarak sık gördüğümüz yoğun retinal hemoraji ve cotton – wool sptlar spatanan bir gözde, normal periferel görme alanına sahip daha çok non –iskemik vakalarda gördüğümüz bulgularla karşılaşılabilir.

2.5.6.2 Fundus Flöresein Anjiyografi

Non-iskemik SRVT'de, fundus flöresein anjiyografide yüzeysel retinal kanamaların retinal ve koroidal flöresansı engellediği görülecektir. Ayrıca venlerde dolmada ve boşalmada gecikme gözlenir. Venler genişlemiştir, tortuosite kazanmış yer yerde bozulmuştur. Benzer şekilde disk kapillerlerinin de dilate olduğunu ve genişlediğini söylemek mümkündür. Kapillerlerde de genişleme vardır, ayrıca mikroanevrizmalar gözlemlenebilir. Retina orta yarısında kapiller non perfüze alanlar iskemik tipte daha sık görülmesine karşın gözlemlenebilir. Geç fazda önemli derecede ven duvarlarının boyandığı ve çevreleyen retinanın boyadan temizlendiği gözlemlenir. İskemik tipte ise yukarıdakilere ek olarak kapiller kapanmanın yoğun olduğu alanlar izlenir. İskemik değişiklikler genellikle maküler bölgeye yansır (88).

2.5.7 Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Komplikasyonlar

Non-iskemik SRVT'de uzun dönemde körlüğe götürücü semptomlar oldukça azdır. Non-iskemik tipte major komplikasyon kronik maküler ödemdir. Kronik maküler ödem, uzun dönemde kalıcı santral skotoma neden olan kistoid maküler dejenerasyona yol açar. Periferik görme alanı normal olarak kalır. Yaklaşık %12 vakada non-iskemik SRVT 18 ayda iskemik forma dönüşür. Dönüşüm yaşlılarda gençlere oranla daha fazladır (89).

İskemik SRVT'de birçok ciddi komplikasyon görülebilmektedir. Bunlar içerisinde en önemli komplikasyon oküler neovaskülarizasyon ve buna bağlı olarak gelişen neovasküler glokomdur. Hastalarda neovasküler membranların oluşması ve bunların vitreus tarafından traksiyonu sonrasında subretinal, retinal ve vitreus hemorajileri de ortaya çıkabilmektedir. Retina dekolmanı, maküla deliği, epiretinal membran, pigment proliferasyonu, seröz maküla dekolmanı hastalarda gelişmesi muhtemel diğer komplikasyonlar olarak sayılabilir (3-6).

2.5.8 Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Yönetim

Santral retinal ven tıkanıklığı tedavisinde kesinleşmiş bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte bu güne kadar birçok yöntem denenmiştir. Bunlar arasında antikoagülanlar, hemodilüsyon, kortikosteroidler, asetolazamid, fibrinolitik ajanlar, düşük moleküler ağırlıklı dekstran infüzyonu, korbondioksit inhalasyonu, vazodilatörler, hiperbarik oksijen, oküler hipotansif terapi, SRVT'nin cerrahi dekompresyonu, laser'in indüklediği koryoretinal anastomozlar, fotokoagülasyon sayılabilir.

Santral retinal ven tıkanıklığı tedavisinde en önemli basamağın hastalığın tipinin doğru olarak belirlenmesidir. Tedavinin medikal, cerrahi ve fotokoagülasyon olmak üzere üç ayağı vardır.

2.5.8.1 Medikal Tedaviler

2.5.8.1.1 Antikoagülan ve Antiplatelet Ajanlar

Antikoagülanlar, platelet agregasyonunu azaltıcı etkileri nedeniyle birçok sistemik venöz tromboembolik hastalığın tedavisinde kullanılır. Ancak bu ajanların SRVT'de kullanımında tereddütler vardır çünkü retinal hemoraji ve benzeri komplikasyon riskini artırdıkları savunulmaktadır. Ayrıca sistemik başka hastalıkları nedeniyle antikoagülan tedavi alan birçok hastada SRVT gelişmekte, dolayısıyla antikoagülan tedavinin SRVT'yi önlemede bariz etkisi yokmuş gibi görünmektedir. Dolayısıyla SRVT'li olgularda antiplatelet ve antikoagülan ajan kullanımında dikkatli olmak gerekmektedir (90).

2.5.8.1.2 Hemodilüsyon

Santral retinal ven tıkanıklığına anormal kan viskozitesini gösteren ve hemodilüsyon yönteminin faydalı olabileceğini savunan çalışmalar olsa da bu yöntemden elde edilen faydalar oldukça sınırlı gibi görünmektedir (91).

2.5.8.1.3 Sistemik Kortikosteroidler

Non-iskemik SRVT'de görsel rahatsızlığın en başta gelen sebebi maküler ödemdir. Bundan dolayı bt tür vakalarda maküler ödemin kontrolü hastalığın rehabilitasyonunda son derece önem taşır. Bilinen tedaviler içinde

maküler ödemin tamamıyla ortadan kaldırıldığı bir yöntem mevcut olmamakla beraber steroidler bu konuda en aktif ajanlar arasındadır. Yüksek dozlarda verilen tedavilerde (günlük 80 mg Prednisolon) maküler ödemin çözüldüğü gözlemlenmekle beraber, tedavinin dozunun azaltılmasıyla beraber (günlük 40 mg Prednisolone) ödem tekrar görülmeye başlar ve görme keskinliği düşer. Steroidlerin sistemik yan etkilerinin fazla olması nedeniyle sistemik tedavinin kullanımı sınırlıdır. Aynı zamanda her hastada aynı etkinliği göstermemektedir (92).

2.5.8.1.4 İntravitreal Steroidler

İntravitreal steroid uygulanması yine maküler ödemin ön planda olduğu hastalarda önemli tedavi alternatiflerinden birisi haline gelmiştir. Genellikle en çok tercih edilen 4 mg triamsinolon asetonit'tir (93). Schindler (94) triamsinolon'un insanda 41 günde kaybolduğunu bildirirken, Beer (95) intravitreal yarı ömrünü 18.6 gün olarak tespit etmiştir. Ancak injeksiyondan 1.5 yıl sonra bile aköz hümör içerisinde triamsinolon tespit edilmiştir (96). Tek enjeksiyonda etkinlik yaklaşık 7- 8 ay olabilmektedir (97). Maküler ödemin tekrarlaması halinde yeniden enjeksiyon yapılabilir.

İntravitreal steroidlerin yan etkileri arasında göziçi basıncı yükselmesi, katarakt gelişimi (98), endoftalmi (99), pseudoendoftalmi (98), retina dekolmanı (100), hemisantral ven oklüzyonu (101), preretinal hemoraji (102), pseudohipopiyon (102) ve vitreus hemorajisi (99) görülebilir.

2.5.8.1.5 Sistemik Asetazolamit

Non-iskemik SRVT ve maküler ödem olgularında sistemik asetazolamit bazı vakalarda maküler ödemi kontrol altına alabilir. Fakat bu genellikle

hastaya ilacı aldığı süre geçerlidir. Sistemik yan etkileri asetozalamidin devamlı kullanımını sınırlamaktadır (103).

2.5.8.1.6 Oküler Hipotansif Terapi

Topikal beta blokerler, sistemik karbonikanhidraz inhibitörleri gibi göziçi basıncını düşüren tedaviler retinal kan akımının artırılacağı düşüncesiyle hastalara verilebilir. Venöz dışarı atılımda meydana gelebilecek bir tıkanıklıkta göziçi basıncını düşürmenin retina kan akımına etkisi olmayacağı gibi SRVT'li hastalarda bilinmeyen mekanizmalarla göziçi basıncı düşmektedir. Dolayısıyla SRVT'li olgularda neovasküler glokom gelişinceye kadar göziçi basıncı düşük yada normal seyreder(103).

2.5.8.2 İnvaziv yada Cerrahi Tedaviler

2.5.8.2.1 Fibrinolitik yada Trombolitik Ajanlar

Bu konudaki teorik tedavi ilacın santral retinal ven içindeki trombüsü parçalaması esasına dayanır. Fakat bu konudaki yayınlarda tedavinin etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiştir (104). Ayrıca ilacın alınmasıyla vitreus ve serebral hemoraji gibi kanama riski artar. Sonuç olarak tedavinin güvenlik açısından SRVT'de kullanımını sınırlıdır.

2.5.8.2.2 Santral Retinal Venin Cerrahi Dekompresyonu

Santral retinal ven tıkanıklığında santral retinal venin cerrahi dekompresyonu Opremcak ve ark. tarafından "Radyal Optik Nörotomi" olarak

adlandırılmıştır (105). Bazı vakalarda etkili olsa da optik sinir başı ile santral retinal venin anatomik ilişkisi, trombozun ven içerisindeki yerleşimi trombüsün tamamen dekompresyonunu engelleyebileceğinden başarı sınırlıdır (106).

2.5.8.2.3 Lazer Uyaranlı Koryoretinal Anastomoz

Non-iskemik SRVT tedavisinde kullanılan girişimlerden birisidir. İlk olarak 1995 yılında (107) non-iskemik SRVT hastalarında fundusun alt kısmına optik diskten 3 disk çapı mesafede retinal vene yüksek dansiteli argon lazer fotokoagülasyon uygulanmasıyla karakterize bir tedavi yöntemiştir. McAllister ve ark. 5 seansta ancak 24 gözün sadece 8'inde başarılı koryoretinal anastomozlar oluşturmuşlardır. Yöntem retinal vende kanama, subretinal kanama ve koroidal kanama gibi komplikasyonları içermesi nedeniyle kullanımını sınırlamıştır. Koryoretinal anastomoz uygulanan olgularda geç dönemde segmental retinal iskemi, preretinal ve subretinal fibrozis gibi komplikasyonlara rastlanmaktadır (107). Sonuç olarak zararları faydasına göre daha fazla ağır basan bir yöntemdir. Kullanımı çok güvenilir değildir.

2.5.8.2.4 Fotokoagülasyon Tedavisi

Panretinal fotokoagülasyon SRVT tedavisinde genişçe kullanım alanı bulan bir tedavi yöntemidir. Panretinal fotokoagülasyon tedavisinin retina hastalıklarındaki can alıcı rolü neovaskülarizasyon gelişimini önlemektir. İskeminin olmadığı SRVT olgularında neovaskülarizasyon gelişme riski olmadığından bu olgulara fotokoagülasyon yapmayıp gözlemekte fayda vardır. Çünkü fotokoagülasyon yöntemi, periferal görme alanı defekti, gece görmede bozukluk gibi komplikasyonlara sebep olabilen bir girişimdir.

Laser fotokoagülasyon düşünölen olgularda dikkat edilmesi gereken parametreler arasında açıda neovaskölarizasyon, neovasköler glokom, retina yada optik diskte neovaskölarizasyon ve vitreus hemorajisi en önemlilerdir. İskemik SRVT'de panretinal fofokoagülasyon uygulanması iris ve açıda neovaskölarizasyon gelişimini tamamen engellemese de neovasköler glokom gelişimini engeller (108).

Maköla ödeminde ışık fotokoagülasyonunun 2 önemli amacı vardır. Bunlardan birisi ödemli maköla çevresinde çok sayıda koryoretina yapışıklarını oluşturup retinayı koryokapillarise yakın tutarak ödemin daha çok çözümlenmesini sağlamaktır. Diğer bir amacı ise iskemik retina bölgesindeki hücre sayısını azaltarak kalan hücrelerin daha iyi beslenmesini ve iskemik bölgedeki hücrelerden salgılanan vazoproiferatif maddeleri ve sonuçta gelişen yeni damarlanma riskini azaltmaktır. Fotokoagülasyonun en etkili olduğu grup iskemiden kaynaklanmayan maköla ödemi olan olgulardır. Maköla iskemik ise fotokoagülasyonun faydası yoktur. Fotokoagülasyon tedavisine başlamak için kanamanın çekilip retinanın tam olarak değerlendirilmesi gerekir. Dal tıkanıklığında 3-18 ay kadar beklenebilir(55). Kanamalar çekilmeden fotokoagülasyon uygulanırsa ganglion hücrelerinde hasara neden olur (109).

Fotokoagülasyon endikasyonları (8) řu şekilde sıralanabilir;

- Görme keskinliği 0.5 yada daha altındaysa
- Maköla ödemi 3 ay içinde iyileşmiyorsa
- Görme alanı defektinde artış varsa
- Takip sırasında mikrokistlerin birleşip makrokistler oluşturduğu fark edilirse
- Ödem ve kanamalarda artış varsa

Fotokoagülasyondan yaklaşık 1 ay kadar sonra maköla ödemi azalmaya başlar. 4-6 aylık süre boyunca bu devam eder. Görme keskinliği azalmaya devam ederse, metamorfopsi şikayeti ve fundus flöresein anjiyografide fovea bölgesinde sızıntı tespit edilirse fotokoagülasyon tekrarlanır (8).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Süleyman Demirel Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğine başvuran ve SRVT tanısı alan 57 olgu dahil edildi. Olgulara intravitreal triamsinolone asetonid (Kenakort®) tedavisi, yan etkileri ve komplikasyonları hakkında bilgi verilerek çalışmaya katılıp katılmayacakları soruldu. Olguların tümü çalışmaya katılmayı kabul ederek yan etki ve komplikasyonlardan doğabilecek sorumlulukları kabul ettiler.

Olguların öncelikle görme keskinlikleri değerlendirildi. Uzak görme keskinliği değerlendirmesinde Snellen eşeli 6 m' ye uyumlu Nidek Auto Chart® CP-670 projektör kullanıldı. Ayrıca mevcut kırılma kusurları dikkate alınarak düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri sağ, sol ve binoküler olarak değerlendirildi. Sonuçlar logMAR'a dönüştürülerek istatistiksel hesaplamalar yapıldı.

Olguların yakın görme keskinliği değerlendirilirken Rosenbaum Vision Screener® kullanıldı. 30 cm mesafeden hastaların refraktif ve presbiyopik kusurları ilave edilerek görme keskinliği sağ, sol ve binoküler olarak değerlendirildi.

Kontrast sensitivite "Rabin Contrast Sensitivity Test" ile değerlendirildi. Hastaların kırılma kusurlarının düzeltilmiş olmasına dikkat edildi. Karanlık bir odada 4 m mesafeden olgulara sağ, sol ve binoküler olmak üzere test uygulandı. Fark edilemeyen harf sayıları baz alınarak logaritmik değerler elde edildi.

Renkli görme değerlendirilirken "Ishihara kartları" (Ishihara's Test For Colour Blindness 38 Plates Edition 1986) kullanıldı. Hastaların kırılma ve presbiyopik kusurları düzeltilerek kartlar sırasıyla sağ, sol ve binoküler olmak üzere gösterildi. Yirmi bir kart üzerinden yapılan değerlendirmede hastaların

doğru olarak okuduğu kart sayısı (OKS), toplam kart sayısına (TKS) oranlanarak numerik değer elde edildi.

Stereopsis değerlendirilirken "Titmus Testi" (Stereo Tests Stero Optical Company®) kullanıldı. Olgular kırılma ve presbiyopik kusurları düzeltilmiş olarak teste tabi tutuldu. Test üzerindeki 9 gruptaki 4 halkadan üç boyutlu algıladıkları soruldu. Hastaların doğru verdiği her yanıtta bir sonraki gruba geçildi. Okuyamadığı gruba gelince, okuduğu grup sayısı titmus skalasından hastanın stereopsis değeri (Arc sec) olarak kaydedildi.

Fotostres testi uygulanmadan önce hastaların kırılma kusurlarının düzgün olmasına dikkat edildi. Teste monooküler olarak başlandı. Hastanın bir gözü kapatılarak ve diğer göz ışık kaynağı ile 10 s ışığa maruz bırakıldı. Daha sonra hastanın görme keskinliği hattında yer alan harflerden üç tanesini okuyabilinceye dek geçen zaman ölçüldü ve fotostres iyileşme zamanı olarak kaydedildi.

Maküla eşik testi, Humphrey perimetresi (Humphrey Instruments Field Analyzer® Model 750) kullanılarak, merkezi 5 derecede, beyaz zemin üzerinde kırmızı uyaranlı olarak değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak hesaplanırken "Defect Debt" skalasındaki hatalı algılamalar [desibel(dB)] toplandı ve sayısal değerler elde edildi.

Olguların göziçi basınçları air-puff tonometri (Canon® Tonometer Tx-10) kullanılarak değerlendirildi. Fundoskopik ve biyomikroskopik muayeneleri yapıldı. Tedavi başlamadan önce gözde intravitreal triamcinolone tedavisine engel teşkil edebilecek sorunlar (Bakteriyel, viral konjonktivit, göziçi basınç yüksekliği vb.) değerlendirildi. Bakteriyel konjonktiviti olan hastalara tedavileri başlandı ve iyileşmeden sonra intravitreal tedaviye geçildi.

Intravitreal triamsinolone enjeksiyonuna başlanmadan önce hastaların gözleri tropicamide (Tropamid®) ile dilate edildi. Hastaya ameliyathane

alınarak konjonktivası dilüe batikon solüsyonu ile yıkandı. Daha sonra kirpik, göz kapakları ve çevre dokular yine aynı solüsyonla boyandı. Gözdelikli steril örtü koyulduktan sonra kirpikler drape ile geri çekilerek göz kapaklarına blefarosta yerleştirildi. Ölçekle limbustan 3.5 mm perifer belirlenerek 27 G iğne ile 4mg vitreus içine enjekte edildi. İnjesiyondan hemen sonra enjesiyon alanına steril pamuk aplikatörle masaj uygulandı. Subkonjonktival gentamisin (Genta®) verildikten sonra göze tobramisin (Tobrex®) pomad şeklinde uygulandı. Hasta intravitreal enjesiyon sonrası yaşabileceği ağrı, intravitreal triamsinolon huzmesinin görülebileceği konularında bilgilendirildi. Tüm olgulara postoperatif bir hafta süre ile kullanması için Ciprofloxacın (Ciloxan®) %0.03 4x1 ve tobramicin (Tobrex®) 1x1 başlandı. Postoperatif 1,3 ve 7. günlerde kontrole çağrıldı. Bu kontrollerde hasta intravitreal steroid enjesiyonu sonrası gelişebilecek olan komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Olguların maküla fonksiyon değerlendirmeleri postoperatif 1. hafta ile 1,2,3,6 ve 12. aylarda yapıldı. Tüm sonuçlar dikkatle kayıt edilerek istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 13.0 Windows ile yapıldı. Olguların preoperatif değerleri baseline değerlendirildikten sonra nonparametrik ve parametrik olarak tüm veriler karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Kliniğine başvuran SRVT tanısı alan 57 (29 Erkek/28 Kadın) olgu katıldı. Olguların yaş ortalaması [Yaş ortalaması \pm Standart Deviasyon (SD)] 60.7 ± 8.5 (En düşük- en yüksek: 44 – 83) idi.

Olguların intravitreal triamsinolon enjeksiyonu öncesi yapılan göz muayenesinde 5 (%8) glokom, 5 (%8) katarakt tespit edildi. Olguların refraktif muayenelerinde 38 hipermetropi (% 66) (20 Saf hipermetropi-18 hipermetropik astigmatizma), 5 Miyopi (%8) (2 Saf miyopi – 3 miyopik astigmatizma) saptandı. Olguların fundoskopik bakılarında 15 olguda diyabetik retinopatiye rastlanırken (% 26) [Background (8), preproliferatif (2), proliferatif (5)], 20 olguda (%35) hipertansif retinopati [(10) Grade 1, (7) Grade II, (3) Grade III] görüldü (Tablo 1).

Olgular SRVT etyolojisinde rol alabilecek sistemik hastalıklar açısından sorgulandıklarında hipertansiyon 40 (%70), diyabetes mellitus 37 (64), hiperkolesterolemi 7 (%12), inflamatuvar hastalık 3 (%5) [(1) Sistemik lupus eritematozus, (1) romatoid artrit, (1) graves hastalığı] saptandı. Olgularda hematolojik hastalık öyküsü yoktu. 1 olguda ise koroner by pass hikayesi mevcuttu.

Tablo 1. Olguların enjeksiyon öncesi göz muayene bulguları

Göz Hastalıkları	Olgu Sayısı	%
Glokom	5	8
Katarakt	5	8
Hipermetropi	38	66
<i>Saf hipermetropi</i>	20	35
<i>Hipermetropik Astigmatizma</i>	18	31
Miyopi	5	8
<i>Saf Miyopi</i>	2	3
<i>Miyopik Astigmatizma</i>	3	5
Diyabetik Retinopati (DR)	15	26
<i>Background DR</i>	8	15
<i>Preproliferatif DR</i>	2	3
<i>Proliferatif DR</i>	5	8
Hipertansif Retinopati	20	35
<i>Grade 1</i>	10	17
<i>Grade 2</i>	7	13
<i>Grade 3</i>	3	5
<i>Grade 4</i>	0	0

Tablo 2. Olgu özellikleri ve etyoloji

SRVT Etiyoloji Öyküsü	Olgu Sayısı	%
Hipertansiyon	40	70
Diyabetes Mellitus	37	64
Hiperkolesterolemi	7	12
İnflamatuvar Hastalık	3	5
Glokom	5	8
Hipermetropi	38	66
Hematolojik Hastalık	0	0
Gebelik	0	0
Oral kontraseptif kullanımı	0	0

Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK) uzakta baseline 1.08 ± 0.47 (LogMAR \pm SD), sağlam göz ise 0.08 ± 0.47 ($p < 0.001$)'di. İntravitreal enjeksiyonu takiben birinci haftada ortalama 1.12 ± 0.44 ($p = 0.029$) ile anlamlı değişiklik görülmezken, 1. aydan [0.85 ± 0.43 ($p < 0.001$)] itibaren DEGK'de anlamlı artış kaydedildi. 6 [0.84 ± 0.46 ($p < 0.001$)] ve 12. [0.86 ± 0.46

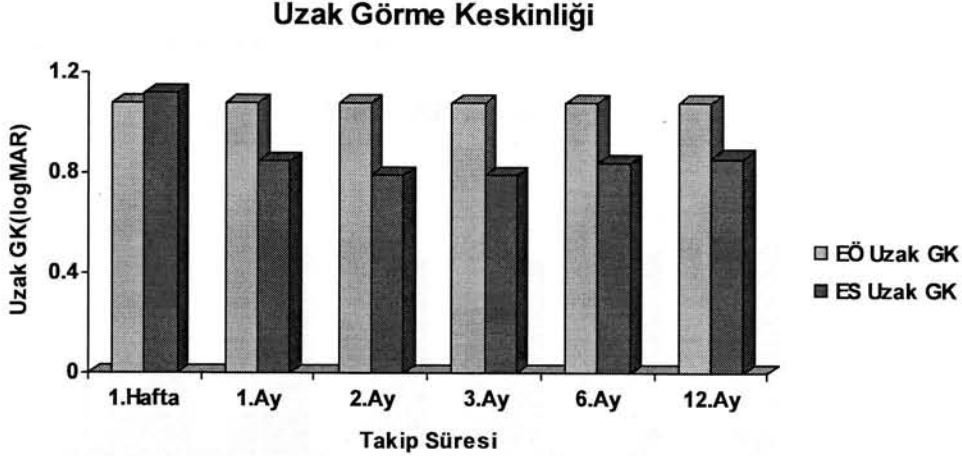
($p < 0.001$)] (Tablo 3, Grafik 1) aylarda enjeksiyon öncesine göre DEGK anlamlı bir şekilde iyi olsa da 1,2 ve 3. aylara nazaran geriledi.

Tablo 3. Olgulara uygulanan maküla fonksiyon testlerinin (ortalama değerler \pm Standart Deviasyon) takip sürelerine göre dağılımı

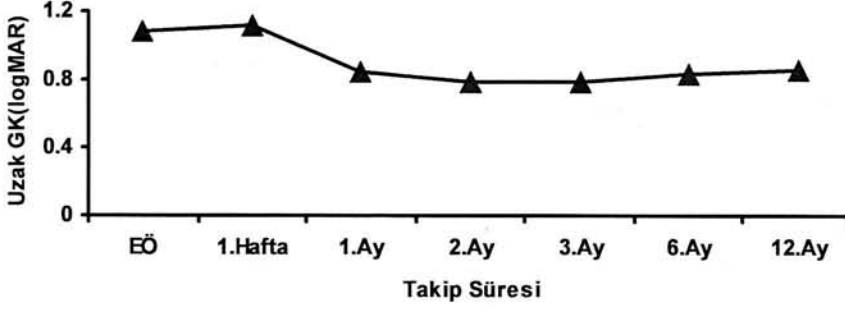
	EÖ	1.Hafta	p	1.ay	p	2.ay	p	3.ay	p	6.ay	p	12.ay	p
UGK	1.08 \pm 0.47	1.12 \pm 0.44	=.049	0.85 \pm 0.43	<.001	0.79 \pm 0.43	<.001	0.79 \pm 0.43	<.001	0.84 \pm 0.46	<.001	0.86 \pm 0.46	<.001
YGK	1.11 \pm 0.40	1.14 \pm 0.36	=.265	0.9 \pm 0.37	<.001	0.86 \pm 0.38	<.001	0.84 \pm 0.38	<.001	0.88 \pm 0.39	<.001	0.91 \pm 0.40	<.001
KD	0.12 \pm 0.23	0.08 \pm 0.16	=.02	0.20 \pm 0.32	=.001	0.22 \pm 0.32	<.001	0.23 \pm 0.32	<.001	0.22 \pm 0.30	<.001	0.21 \pm 0.30	<.001
RG	0.14 \pm 0.15	0.14 \pm 0.14	=.73	0.17 \pm 0.16	<.001	0.18 \pm 0.18	=.003	0.17 \pm 0.17	=.001	0.17 \pm 0.17	<.001	0.16 \pm 0.17	=.002
S	845.6 \pm 181	856.1 \pm 159	<.47	745.2 \pm 273	<.001	747.7 \pm 277.4	<.001	749.4 \pm 283	<.001	751.5 \pm 270	=.001	751.5 \pm 270	=.001
ME	65.4 \pm 23.4	61.8 \pm 22.4	=.014	45.8 \pm 25.6	<.001	44.7 \pm 31.7	<.001	44.8 \pm 31.8	<.001	44.8 \pm 31.4	<.001	45.3 \pm 31.7	<.001
FİZ	118.2 \pm 23.1	119.1 \pm 22.6	=.31	110.0 \pm 23.6	<.001	108.5 \pm 24.2	<.001	109.5 \pm 24.8	<.001	111.1 \pm 24.9	<.001	112.2 \pm 25.0	<.001

EÖ; enjeksiyon öncesi, UGK; uzak görme keskinliği (logMAR), YGK; yakın görme keskinliği (logMAR), KD; kontrast duyarlılık (logCS), RG; renkli görme (Okunan kart/Toplam kart), S; stereopsis (Anormal Retinal Korrespondans Saniye), ME; maküla eşiği (desibel), FİZ; fotostres iyileşme zamanı (Saniye).

Grafik 1. Uzak görme keskinliğinin takip süresi, boyunca değişiminin sütun grafiği



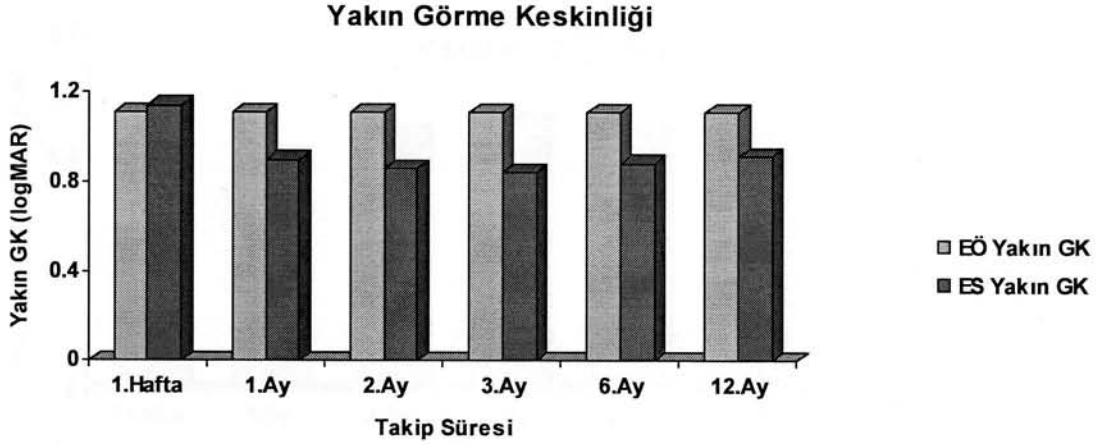
Grafik 1. (Devam) Uzak görme keskinliğinin takip süresi, boyunca değişiminin çizgi grafiği



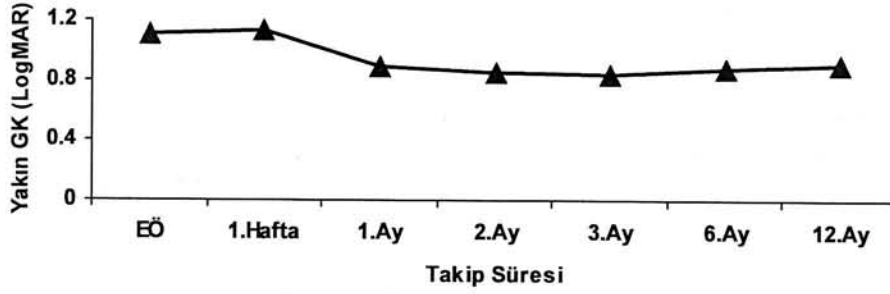
EÖ; enjeksiyon öncesi, ES; enjeksiyon sonrası, GK; görme keskinliği

Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği yakında baseline 1.11 ± 0.40 (LogMAR \pm SD) , sağlam göz ise 0.06 ± 0.14 ($p < 0.001$)'di. İntravitreal enjeksiyonu takiben birinci haftada ortalama 1.14 ± 0.36 ($p = 0.265$) ile anlamlı değişiklik görülmezken, 1. aydan [0.9 ± 0.37 ($p < 0.001$)] itibaren 3.aya kadar anlamlı artış kaydedildi. 6 [0.88 ± 0.39 ($p < 0.001$)] ve 12. [0.91 ± 0.40 ($p < 0.001$)] aylarda enjeksiyon öncesine göre DEGK yakında anlamlı bir şekilde iyi olsa da 1,2 ve 3. aylara nazaran geriledi (Tablo 3, Grafik 2).

Grafik 2. Yakın görme keskinliğinin takip süresi, boyunca değişiminin sütun grafiği



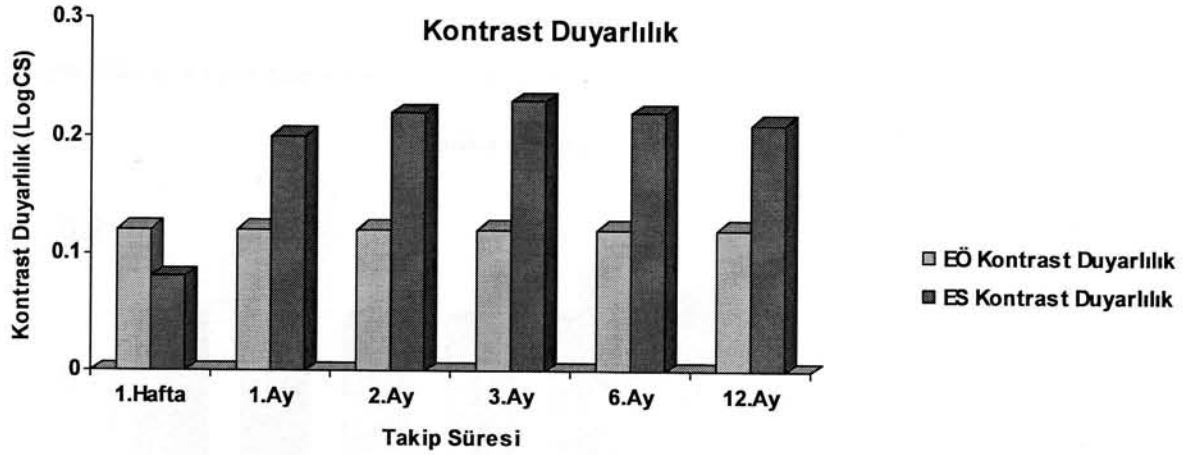
Grafik 2.(Devam) Yakın görme keskinliğinin takip süresi, boyunca değişiminin çizgi grafiği



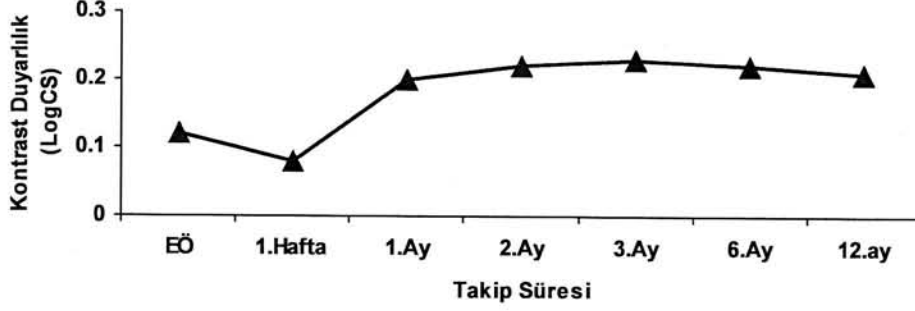
EÖ; enjeksiyon öncesi, ES; enjeksiyon sonrası, GK; görme keskinliği

Kontrast duyarlılığı baseline değerlendirdiğimizde SRVT'li gözlerde 0.1 ± 0.23 (logCS \pm SD), sağlam göz 1.32 ± 0.27 ($p < 0.001$) olarak tespit ettik. Birinci haftada 0.08 ± 0.16 ($p = 0.02$) iken 1.ayda 0.2 ± 0.32 ($p = 0.001$) idi. 2 ve 3. ayda artan kontrast duyarlılık 6 [0.22 ± 0.30 ($p < 0.001$)] ve 12. [0.21 ± 0.30 ($p < 0.001$)] ayda düşüş kaydetse de enjeksiyon öncesine göre anlamlı olarak artmış kaydedildi (Tablo 3, grafik 3).

Grafik 3. Kontrast duyarlılığın takip süresi boyunca değişiminin, sütun grafiği



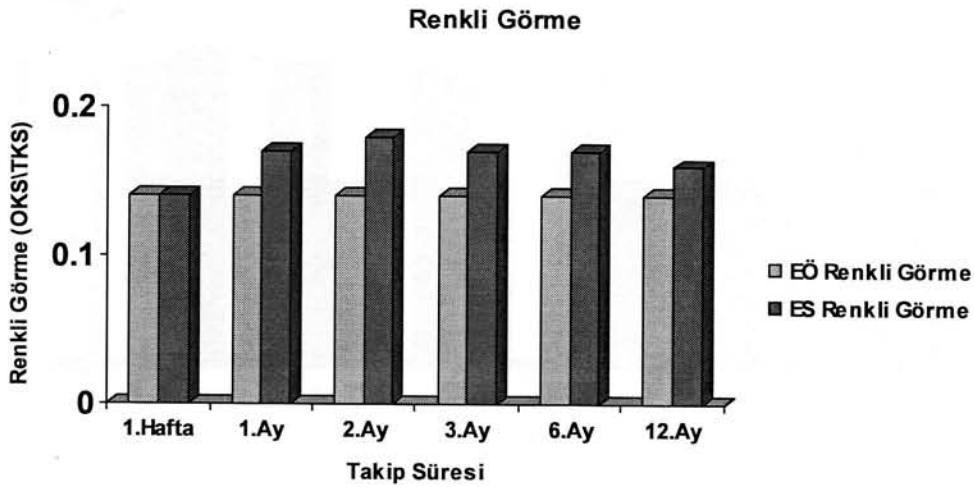
Grafik 3. (Devam) Kontrast duyarlılığın takip süresi boyunca değişiminin çizgi grafiği



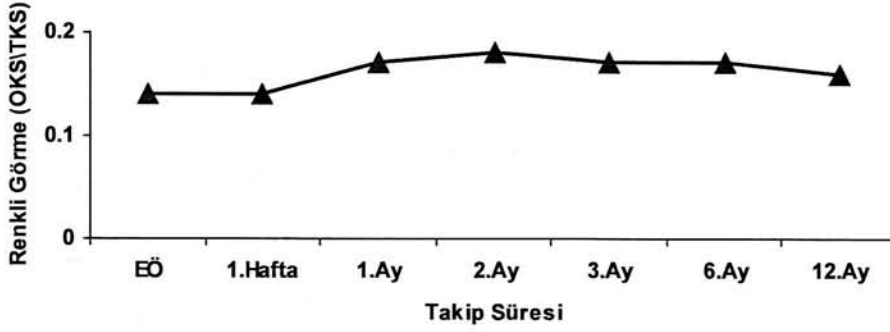
EÖ; enjeksiyon öncesi, ES; enjeksiyon sonrası, CS; contrast sensitivity

Renkli görme keskinliği baseline değerlendirildiğinde SRVT'li gözlerde ortalama 0.14 ± 0.16 (OKS/TKS \pm SD), sağlam gözde 0.97 ± 0.13 ($p < 0.001$) olarak tespit edildi. Birinci aydan itibaren artmaya başlayan renkli görme keskinliği 2. ayda en yüksek değerine 0.18 ± 0.18 ($p = 0.003$) ulaştı. Daha sonra azalmaya başlayarak 12. ayda 0.16 ± 0.17 ($p = 0.002$) değerine geriledi (Tablo 3, grafik 4).

Grafik 4. Renkli görmenin takip süresi boyunca değişiminin sütun grafiği.



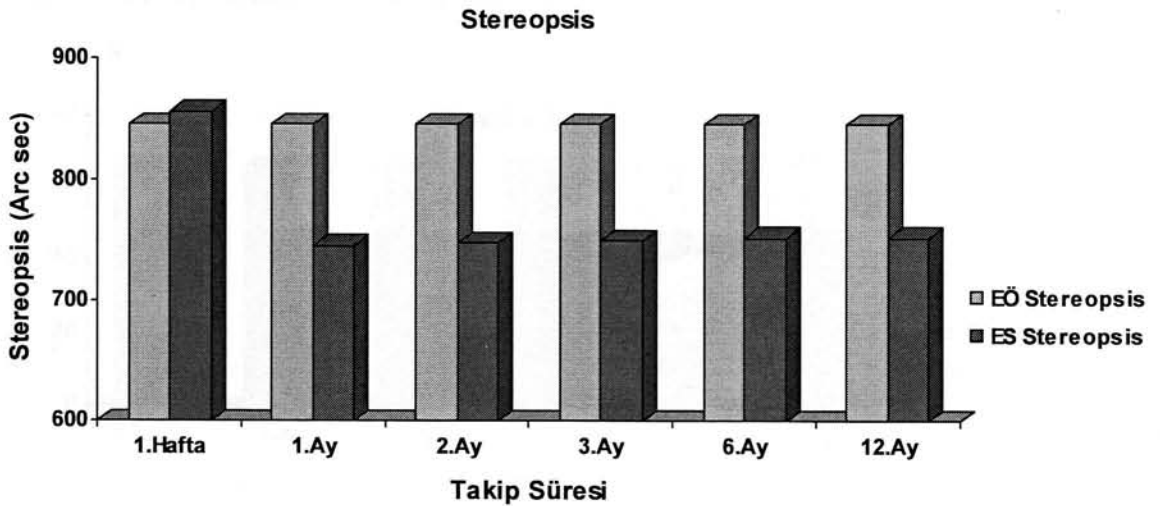
Grafik 4. (Devam) Renkli görmenin takip süresi boyunca değişiminin çizgi grafiği.



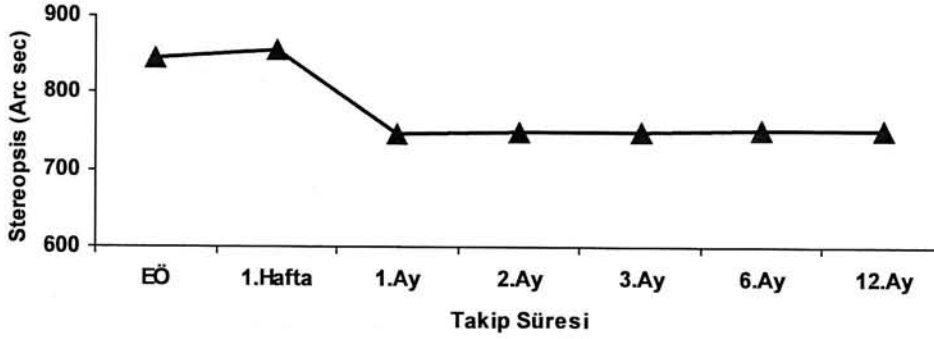
EÖ; enjeksiyon öncesi, ES; enjeksiyon sonrası, OKS; okunan kart sayısı, TKS; toplam kart sayısı

Stereopsis enjeksiyon öncesinde 845.6 ± 181 (arc sec \pm SD) iken enjeksiyon sonrası 1.haftada değişiklik göstermedi [856.1 ± 159 ($p=0.47$)]. 1.aydan itibaren artış kaydederek [745.2 ± 273 ($p<0.001$)] 3.aya kadar artışı [749.4 ± 283 ($p<0.001$)] sürdürdü. 12. ayda enjeksiyon sonrası en düşük değerine [751.5 ± 270 ($p=0.001$)] ulaştı (Tablo 3, grafik 5).

Grafik 5. Stereopsisin takip süresi boyunca değişiminin sütun grafiği.



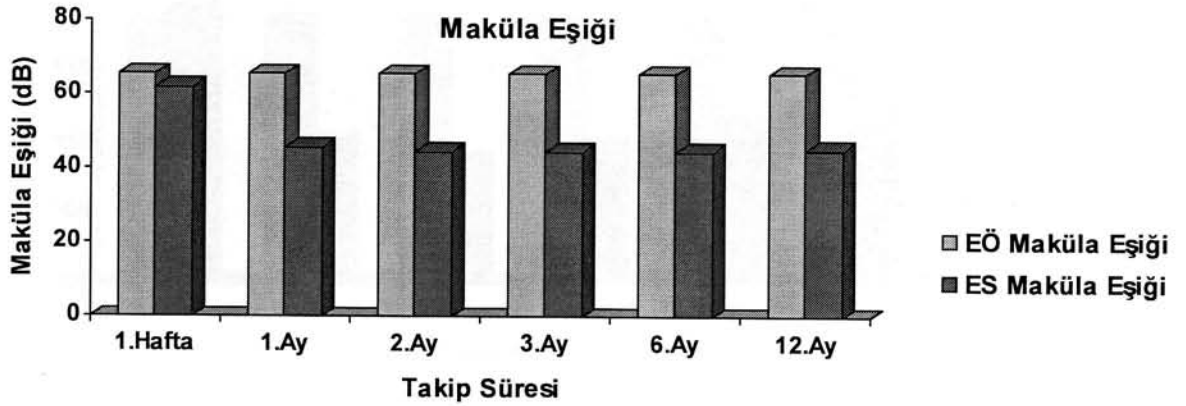
Grafik 5.(Devam) Stereopsisin takip süresi boyunca değişiminin çizgi grafiği



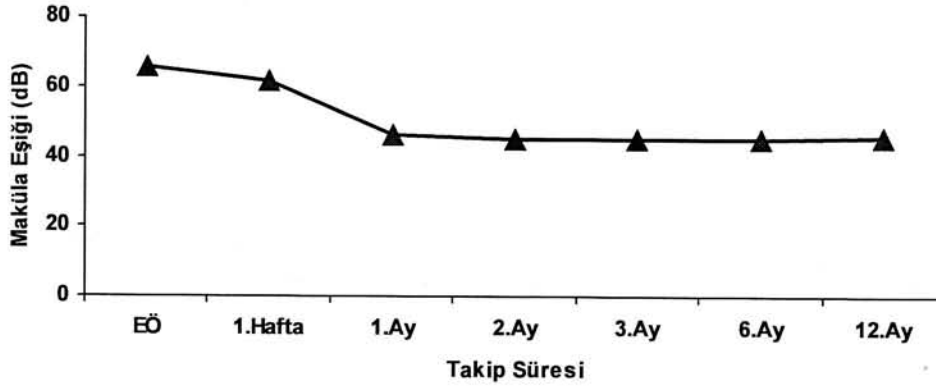
EÖ; enjeksiyon öncesi, ES; enjeksiyon sonrası, ARC SEC; anormal retinal correspondans second.

Maküler görme eşiklerinin baseline değerlendirmesinde SRVT'li gözlerde 61.82 ± 22.5 (dB \pm SD), sağlam gözlerde ise 2.14 ± 1.94 ($p < 0.001$) şeklinde bir veri elde ettik. Maküler hasarlanmada 1.aydan itibaren azalma görüldü [45.8 ± 25.6 ($p < 0.001$)]. Takibeden 2,3 ve 6. aylar boyunca hasarlanma durağan bir seyir [44.7 ± 31.7 ($p < 0.001$), 44.8 ± 31.8 ($p < 0.001$), 44.8 ± 31.4 ($p < 0.001$)] gösterdi. 12.ayda ise tekrar artış trendine [45.3 ± 31.7 ($p < 0.001$)] girdi (Tablo3, grafik 6).

Grafik 6. Maküla eşiğinin takip süresi boyunca değişiminin sütun grafiği.



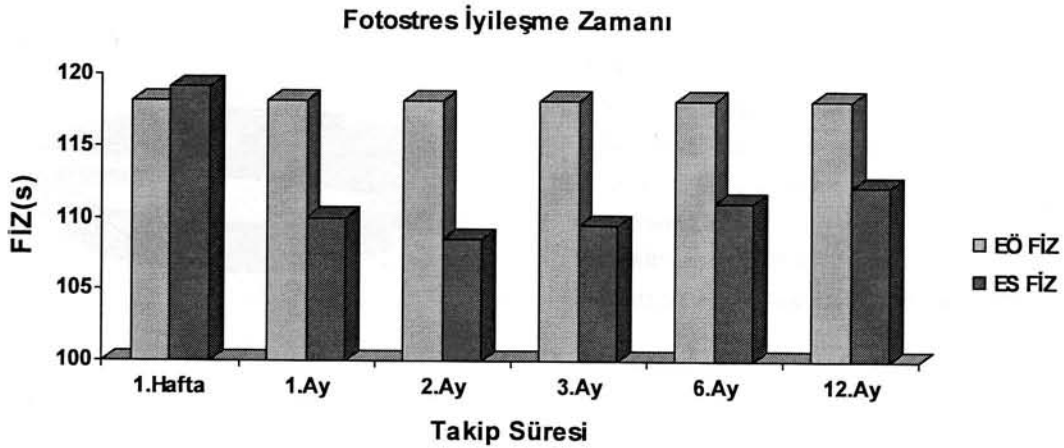
Grafik 6. (Devam) Maküla eşiğinin takip süresi boyunca değişiminin çizgi grafiği



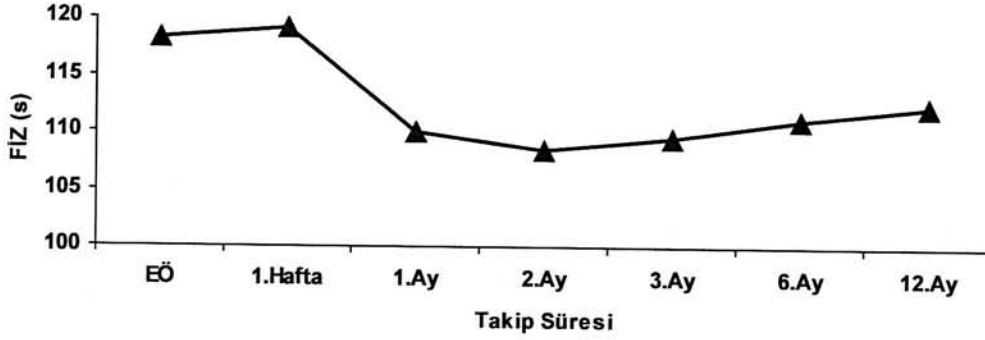
EÖ; enjeksiyon öncesi, ES; enjeksiyon sonrası, dB; desibel.

Fotostres iyileşme zamanı, baseline değerlendirmesinde SRVT'li gözlerde 118.2 ± 23.1 (dB \pm SD), sağlam gözlerde ise 55.9 ± 7.3 ($p < 0.001$) şeklindeydi. Testte 1. aydan itibaren görülen iyileşme [110 ± 23.6 ($p < 0.001$)] takibeden 2,3,6 ve 12. aylar boyunca küçük artışlar kaydetsede durağan bir seyir izledi [(12.ay) 112.2 ± 23.6 ($p < 0.001$)] (Tablo3, Grafik 7).

Grafik 7. Fotostres iyileşme zamanının takip süresi boyunca değişiminin sütun grafiği.



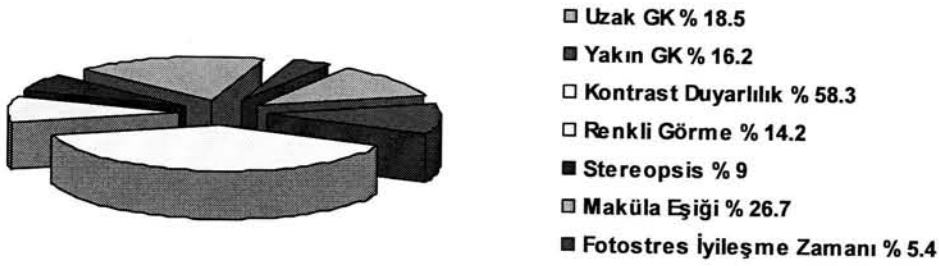
Grafik 7.(Devam) Fotostres iyileşme zamanının takip süresi boyunca değişiminin çizgi grafiği.



EÖ; enjeksiyon öncesi, ES; enjeksiyon sonrası, FİZ; fotostres iyileşme zamanı, S; saniye

Maküla fonksiyon testlerinde meydana gelen değişime genel olarak baktığımızda en fazla düzelmenin kontrast duyarlılıkta olduğunu gördük (%58.3). Bunu maküla eşiği (% 26.7), uzak görme keskinliği (%18.5), yakın görme keskinliği (% 16.2), renkli görme (% 14.2), stereopsis (%9) takip etti. En az düzelme fotostres iyileşme zamanında (%5.4) gözlemlendi (Grafik 8).

Grafik 8. Maküla fonksiyonlarındaki değişimler (%)



GK; görme keskinliği

Intravitreal triamsinolon enjeksiyonunu takiben 18 (%31) olguda katarakt, 15 (%26) olguda göziçi basınç artışı, 1(%1) olguda endoftalmi, 3(%3) olguda ise pseudoendoftalmi gelişimi gözlendi (Tablo 4). Katarakt gelişen olgulara fakoemülsifikasyon ve göziçi lensi implantasyonu uygulandı. Göziçi basınç artışı gelişen tüm olgular trabekülektomiye gitmeksizin ilaç tedavisi ile [Timolol maleat+Dorzolamit (Cosopt®)] göziçi basınçları kontrol altına alındı. Endoftalmi gelişen olgumuzda endoftalmi tedavisi [Topikal Siprofloksasin (Ciloxan®), fortufiye gentamisin, subtenon gentamisin (Genta®)] uygulandı. Tedaviye yanıt aldığımız olgu bir hafta sonra taburcu edildi. Pseudoendoftalmi gözlenen olgular medikal tedavi [Topikal Siprofloksasin (Ciloxan®), Deksametazon (Maxidex®), subtenon gentamisin (Genta®)+ deksametazon (Dekort®)] uygulanarak tedavi edildi.

Tablo 4. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Olgu Sayısı	%
Katarakt	18	31
Göziçi Basınç Artışı	15	26
Endoftalmi	1	1
Pseudoendoftalmi	3	5

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Santral retinal ven tıkanıklığı retinanın vasküler hastalıkları içerisinde diyabetik retinopatiden sonra önemli görme kaybına sebebiyet veren ikinci sıklıktaki hastalıktır (40). Bu itibarla hastaların tanılarının bir an önce koyulup tedavi sürecine başlamak gerekir. Santral retinal ven tıkanıklığında en çok korkulan iki hadise olan erken dönemde maküler ödem ve geç dönemde neovaskülarizasyon gelişimi hastaların prognozlarını etkileyen en önemli hadiseler olarak göze çarpmaktadır. Bu itibarla hastaların erken döneminde gelişen maküler ödemin süratle kontrol altına alınması gerekir. Maküler ödem gelişimi hastanın birçok görsel fonksiyonunun bozulmasına sebep olacaktır. Bunlar arasında görme keskinliğinin uzak ve yakında progresif azalması, kontrast duyarlılıkta ve renk algılamasında azalma, stereopsisde azalma en önde gelen şikayetlerdir.

Retinal ven tıkanıklığının meydana gelmesinden sonra retinal drenajın bozulması neticesinde interstisyel sıvıda artış meydana gelir. Bu artış görsel olarak çok önemli hücrelerin barındığı maküla ve çevre dokularda ödem ile sonuçlanır. Meydana gelen ödem burada bulunan, rod, koni, ganglion, amakrin, horizontal, bipolar, müller gibi birçok hücre yapısında deformasyona yol açar. Kabaca değerlendirilecek olursa ganglion hücrelerindeki hasarlanmalar görme keskinliğini primer etkilerken, koni hücrelerindeki hasarlanmalar renk algısını etkiler(12). Ayrıca bipolar hücrelerdeki fonksiyon azalmasının ise primer olarak kontrast duyarlılığı etkilediği belirtilmiştir (12).

Retinal ven tıkanıklığının tedavisinde antiplatelet ve antikoagulan ajanlar (84), hemodilüsyon (91), sistemik (92) ve intravitreal (93) steroidler, sistemik asetolozamid (103) oküler hipotansif terapi (103), fibrinolitik yada trombolitik ajanlar (104), santral retinal venin cerrahi dekompresyonu (105), lazer

uyaranlı koryoretinal anastomoz (107) ve fotokoagülasyon tedavisi (8) gibi birçok seçenek sunulmuş olsada bir çoğunun etkileri sınırlıdır ve kesin tedavi edici bir yöntem henüz mevcut değildir. Bu tedavi seçenekleri içerisinde günümüzde en çok kullanılan yöntem olan lazer fotokoagülasyon tedavisidir. Fotokoagülasyon maküla çevresinde çok sayıda koryoretina yapışıklarını oluşturarak retinayı koryokapillarisine yakın tutar ve ödemin daha çok çözülmesini sağlar. Ayrıca iskemik retina bölgesindeki hücre sayısını azaltarak kalan hücrelerin daha iyi beslenmesini sağlayarak iskemik bölgedeki hücrelerden salgılanan vazoproliferatif maddeleri ve sonuçta gelişen yeni damarlanma riskini azaltmaktadır. Fotokoagülasyonun en etkili olduğu grup iskemiden kaynaklanmayan maküla ödemi olan olgulardır. Maküla iskemik ise fotokoagülasyonun faydası yoktur. Burada en önemli sorun lazer fotokoagülasyonun sağlam dokuya da hasar vermesidir. Tedavi ile beraber yaklaşık 1 ay kadar sonra maküla ödemi azalmaya başlar. 4-6 aylık süre boyunca bu devam eder. Maküler ödemin düzelmesi ile beraber çoğu hastada görme keskinliğinin artması beklense de lazer fotokoagülasyonun retinada oluşturduğu hasar nedeni ile elde edilen görme keskinliği genellikle istenen düzeyde olmamaktadır.

Intravitreal triamsinolon tedavisi ise SRVT olgularında son dönemde sıkça tercih edilen bir tedavi seçeneği olmuştur. Güvenliği konusunda fikir birliği olmasa da hayvan deneyleri (110) ve insanlarda (111) yapılan bir çok çalışma kullanımında sakınca olmadığını bildirmektedir. Intravitreal triamsinolone insanlarda üveit ve diyabetik retinopatiye bağlı maküler ödemin tedavi edilmesinde kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahiptir. (111-113). Intravitreal steroidlerin komplikasyonları arasında göziçi basıncı yükselmesi, katarakt gelişimi (98), endoftalmi (99), pseudoendoftalmi (98), retina dekolmanı (100), hemisantral ven oklüzyonu (101), preretinal hemoraji (102), pseudohipopiyon (102) ve vitreus hemorajisi (99) sayılabilir.

Antcliff ve ark. (112) kronik üveite sekonder kistoid maküler ödemi olan 6 hastaya intravitreal triamsinolon asetat tedavisi uygulamışlar, olguların

5'inde optik koherens tomografi ile de gösterilmiş tam anatomik düzelme görüldüğünü bildirmişlerdir. Bir hastada trabekülektomi gerektiren göziçi basınç artışı dışında başka komplikasyonla karşılaşmadıklarını rapor etmişlerdir. Danis ve ark. (111) senil maküla dejenerasyonuna bağlı subfoveal koroidal neovaskülarizasyonu olan 16 olguda intravitreal triamsinolonun olası komplikasyonlarını incelemişler ve 6 aylık takip sonrasında 4 hastada gelişen hafif lens kesafeti ve aköz supresanları ile kontrol altına alınabilen göziçi basınç artışı dışında önemli bir komplikasyon bildirmemişlerdir. Jonas ve Sofker (113) diyabetik maküler ödem tedavisinde intravitreal triamsinolon kullandıkları çalışmasında yüksek göziçi basınç artışı ve ve lens kesafeti dışında komplikasyon bildirmemişlerdir. Bizim serimizde 10 olguda göziçi basınç artışı, 11 olguda arka subkapsüler katarakt, 1 olguda endoftalmi, 3 olguda pseudoendoftalmi gelişirken başka komplikasyon gözlenmedi. Göziçi basınç artışları trabekülektomi gerektirmeden aköz supresan damlalar ile kontrol altına alındı.

Intravitreal steroid tedavisini takiben gelişen endoftalmilerde genellikle kültür negatiftir. Hastalar genellikle intravitreal antibiyotik tedavisi gerektirmeden hızla toparlanır, görme keskinliği artmaya başlar (114). Serimizde endoftalmi gelişen olguda bir haftalık tedaviyi takiben düzeldi. Intravitreal antibiyotik kullanılmadı.

Çalışmamızdaki elde ettiğimiz en önemli bulgulardan birisi de maküler ödemin intravitreal enjeksiyonun hemen sonrasında iyileşmesini müteakip geç dönemlerde yeniden nüks etmesi ve hastanın görsel konforunu yeniden bozmasıdır. Maküler ödemin nüks etmesinde triamsinolonun vitreus içerisinde azalması önemli bir faktör olabilir. Nitekim triamsinolonun göziçi yarılanma ömrü ve ortadan kayboluş süresi ile hastaların maküler ödemlerinin nüksü ve görsel fonksiyonun bozulması aynı dönemlere tekabül etmektedir. Olgularımızda genellikle 1. ayda tüm görsel fonksiyonlarda iyileşmeler tespit etmemize rağmen bunlar korunamadı ve 3. aydan itibaren

kötüleşti. Son takipte preoperatif döneme göre görsel fonksiyonlar kısmen iyi olsada hiçbir zaman 1. ay seviyesine ulaşamadı.

Retinal ven tıkanıklığında arka vitreus dekolmanı olmaması persistan maküla ödemi oluşmasına neden olabilir (115,116). Saika ve ark. (117) retinal ven tıkanıklığı olan 16 olgudan 7 tanesine tıkanıklık gelişiminden üç ay sonra vitrektomi uygulayarak cerrahi arka vitreus dekolmanı oluşturmuşlar ve arka vitreus dekolmanının maküler ödeminin devamlılığını azaltmada etkin bir rol oynadığını bildirmişlerdir. Serimizede arka vitreus dekolmanı olan olguların preoperatif görsel fonksiyonları olmayanlara oranla daha iyiydi tedaviye yanıtları ise yine aynı şekilde çabuk oldu.

Retina ven tıkanıklığında geç dönemde gelişmesinden korkulan en önemli komplikasyon neovaskülarizasyon gelişimidir. Neovaskülarizasyon gelişimi, glokomdan körlüğe kadar uzanan kaskadın başını teşkil eder. Bundan dolayı neovaskülarizasyon gelişimini önlemek SRVT hastalarında hayati önem arz eder. Yapılan çalışmalarda SRVT'li olguların aköz hümörü içerisinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) ve interlökin-6 (İL-6) düzeyi yüksek saptanmıştır. (118-120). SRVT yada dal tıkanıklığı olan olgularda ortaya çıkan hipoksi VEBF ekspresyonunu artırarak hücreler arası sıkı bağlantıların gevşemesine yol açıp endotelial geçirgenliği artırmaktadır. Bu kan retina bariyerinin bozulmasına ve vasküler geçirgenliğin artmasına yol açar. Böylece vazojenik maküler ödemin gelişiminde VEBF rol alır (121,122). VEBF'nin yetişkin primatlara intravitreal enjeksiyonunda retina ödemi, dilate ve tortüöz damarlar ile kapiller kapanma gözlenmiştir. Artmış olan VEBF zamanla yeni damar gelişimini başlatacak ve bu noktadan sonra geri dönüşümü oldukça güç olan süreç başlayacaktır (123). Neovaskülarizasyon gelişiminin durdurulmasında lazer fotokoagülasyon tedavisi ile intravitreal triamsinolon'un birbirine üstünlüğü yok gibidir.

Intravitreal steroid tedavisini takiben olguların görme keskinlikleri değerlendirildiğinde birinci haftada genellikle değişiklik olmadığı yada sınırlı değişiklikler olduğu gözlenmektedir. Görmede kötüye gitme yada değişiklik olmamasını intravitreal triamsinolon'un vitreusu bulandırmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Birinci ayda pik yaparak artan görme keskinliği tedavinin sonlarına doğru özellikle triamsinolonun intravitreal eliminasyonundan sonraki süreçte düşüşe geçmiş son takipte ise genellikle tedavi öncesine göre daha iyi bir seviyede kalmıştır. Ancak hiç tedavi edilmeyen bir olguda da aynı dönemdeki görme keskinliği seviyesi muallakta olduğundan intravitreal triamsinolonun görme keskinliğine sarih katkısı net olarak anlaşılamayacaktır. Intravitreal triamsinolon tatbikinin görme keskinliğine etkisi maküler ödemin çözülmesiyle ilintilidir. Dolayısıyla maküler ödemin tedavisi ganglion hücreleri ve destekçilerinin toparlanmasına sebep olmakta ve sonuç olarak görme keskinliği artış kaydetmektedir. Uzak ve yakın görme keskinliklerinde meydana gelen değişikliklerde uzak ve yakın görme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kontrast duyarlılık önemli bir maküla fonksiyonu olması hasebiyle SRVT olgularında meydana gelecek maküler ödem bunu negatif yönde etkileyecektir. Retina hücreleri içerisinde kontrastın algılanmasında primer işlev gören hücre bipolar hücrelerdir (12). Bipolar hücreler retinanın iç ve dış segmentleri arasında uzanmaktadır. Bipolar hücreler subretinal alandaki ödeme dış segmentte gelişene oranla daha duyarlıdır. Dolayısıyla dış segment patolojilerinde gelişen ödemlerde ödemin tedavisi kontrast duyarlılığın görme keskinliği ile beraber artışına neden olurken, subretinal ödemi olan hastalarda daha bağımsız hareket edecektir. Bizim serimizde kontrast duyarlılıktaki artış ve azalmaların paralel seyretmesi sebebiyle olgulardaki maküler ödemin tüm katmanları tutan boyutlarda olduğunu düşünmekteyiz.

Renkli görme fonksiyonu L, M ve S olmak üzere 3 ayrı koni tipinin girift ilişkileri neticesinde ortaya çıkar (26). Ortaya çıkan maküler ödem bu hücreleri de etkileyerek renkli görme fonksiyonunda bozulmalara yol açacaktır. Hue-100 yada Hue-15 gibi testler olmadığından çalışmamızda renkli görme fonksiyonunu Ishihara kartları ile değerlendirdik. Dolayısıyla numerik veriler sağlıklı değerlendirme yapma imkanı vermemiş olabilir. Ancak görsel fonksiyonda düzelmeye paralel renkli görmelerinde de artış olduğunu tespit ettik. Ayrıca hastaların belli renk düzeninde özellikle kırmızı – yeşil eksenindeki kartları okuyamadığını fark ettik. Oysa maküler patolojilerde genellikle mavi-sarı eksen bozuklukları ortaya çıktığı bilinmektedir (11). Buradan S tipi koni hücrelerinin ödeme diğerlerine oranla daha fazla mukavemet gösterebildiği sonucu kabaca çıkarılabilir.

Stereopsis, iki gözde foveadaki korrespondan noktalar üzerine düşmesi ve bu düşen görüntülerin beyinde birbirine birleştirilmesi esasına dayanır (30). Gelişen maküla ödemi korrespondan noktaların hassasiyetini bozacağından stereopsis düzeyinde azalma olması kaçınılmazdır. Çalışmamızda ödemin tedavisi ile beraber stereopsis düzeylerinde küçük artışlar kaydettik. Ancak stereopsis düzeyindeki artış görme keskinliğindeki artışa göre sınırlı seyretti. Burada istenilen stereopsis düzeyinin elde edilemeyişi korrespondan noktaların gelişen ödem sonucu yapısal bozukluğa uğraması (intersellüler mesafe artışı) ile ilişkilendirmekteyiz. Muhtemelen hastalarda tam görme keskinliği elde edilebilse bile tam stereopsis düzeyine ulaşmak zor gibi görünmektedir.

Maküler görme alanındaki değerlendirme olguların hasara maruz kalan maküla bölgesindeki hücrelerinin 5 °'lik açıda bir iz düşümünü verebilir. Özellikle kistoid maküler ödem gelişen olgularda santral skotom sıktır (85). Çalışmamızda tedaviyi takibeden süreçte maküler bölgedeki iyileşmenin

görme keskinliğindeki iyileşmeyle paralel seyrettiğini tespit ettik. Maküla hasar derinliği maküler ödemin azalması nisbetinde azalmaktadır.

Fotostres testi başını rod hücrelerinin çektiği aydınlık - karanlık arasındaki uyumun ölçüldüğü bir testtir (37). Maküler ödemle birlikte RPE, koroid, koryokapiller, ve dış retina tabakalarında meydana gelen küçük değişiklikler görme keskinliğinde azalmayla sonuçlandığı gibi gece görüşünde de güçlük meydana gelir. Bu test bir nevi rod fonksiyonlarını kabaca değerlendiren bir testtir (37). Çalışmamızda olguların fotostres iyileşme zamanlarında görme keskinliğindeki artışa paralel düzelmeler saptansa da ilk aydan sonraki değişimler durağan seyretmiştir. Maküla ödemindeki gerileme fotostres testini istenilen düzeyde etkilememektedir. Maküla ödemi rod hücrelerinde geri dönüşümsüz hasarlanmalar ortaya çıkarıyor olabilir. Bir başka hipotez ise maküler ödemin görme pigmentini sentezini sekteye uğratması olasılığıdır. Maküler ödemin hücre içi ve dışı dengeleri bozması ATP sentezinde düzensizliğe yol açabilir. ATP sentezindeki dengesizlik görme pigment sentezini etkileyecektir.

Santral retinal ven trombozunda intravitreal triamsinolon enjeksiyonu erken dönemde uzak, yakın görme keskinliği, kontrast duyarlılık gibi maküla fonksiyonlarını anlamlı kabul edilebilecek bir düzeyde etkilerken geç dönemde triamsinolonun etkinliğinin azalmasıyla beraber etkinliğin bir miktar azaldığı tesbit edilmiştir.

ÖZET**SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA İNTRAVİTREAL
TRİAMSİNOLON ENJEKSİYONUNUN MAKÜLA FONKSİYONLARINA
ETKİLERİ**

Bu çalışmada amacımız santral retinal ven tıkanıklığı olan olgularda intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun maküla fonksiyonları üzerine olan etkisini araştırmaktı.

Santral retinal ven tıkanıklığı olan 57 olgunun 57 gözüne (ortalama yaş 60, EK:29/28) intravitreal triamsinolon enjeksiyonu (4 mg) uygulandı. Tüm olgular maküla fonksiyonları açısından görme keskinliği (Uzak [Snellen Eşeli], yakın [Rosenbaum Vision Screener]), kontrast duyarlılık (Rabin Contrast Sensitivity Test), renkli görme (Ishihara kartları), stereopsis (Titmus test), 5° maküler görme (Humphrey Field Analyzer) ve fotostres iyileşme zamanına bakılarak değerlendirildi. Olguların tedavi uygulanan ve sağlam gözleri intravitreal enjeksiyondan 24 saat önce ve 1 hafta, 1,2,3,6 ve 12 ay sonra kontrol edildi.

Maküla fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz tüm parametrelerde enjeksiyon sonrası 1. aydan itibaren bariz düzelme kaydedildi ($p<0.001$). Ortalama tüm değerler 6 ve 12. ayda enjeksiyon öncesine göre iyi olmasına rağmen 1,2 ve 3. aylara nazaran kötüleşme eğilimi gösterdi.

Intravitreal triamsinolon enjeksiyonu santral ven tıkanıklığı olan hastalarda maküla fonksiyonlarına müspet etkileri bakımından güvenli ve etkin bir tedavi yöntemi olabilir.

SUMMARY

EFFECTS of TRIAMCINOLONE INJECTION on MACULAR FUNCTIONS in RETINAL VEIN OCCLUSION

The aim of this study was to investigate the effects of intravitreal triamcinolone injection on macular functions in patients with central retinal vein occlusion.

Intravitreal triamcinolone (4mg) injection was applied to 57 eyes of 57 subjects (Mean age 60, M/F:29/28) with central retinal vein occlusion. All patients were assessed for visual acuity (distant [Snellen] and near [Rosenbaum Vision Screener]), contrast sensitivity (Robin Contrast Sensitivity Test), colour vision (Ishihara charts), stereopsis (Titmus test), 5-degree macular threshold (Humphrey Field Analyser) and photostress time. Measurements were performed in treated and fellow eyes within 24 hours before and 1 week, 1, 2, 3 months after injection.

All parameters we assessed improved at 1st month after injection significantly ($p < 0.001$). Mean of all values was improved at 6th and 12th month after injection but they were deteriorated if they are compared to 1st, 2nd and 3rd months.

Intravitreal triamcinolone injection may be safe and effective treatment for the patients with central retinal vein occlusion because of its positive effects on macular functions.

KAYNAKLAR

1. ORTH DH, PATZ A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 1978;22:357-376.
2. DAVID R, ZANGWILL L, BADARNA M, YASSUR Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increase intraocular pressure. *Ophthalmologica* 1988;197:69-74.
3. BAUMAL CR, BROWN GC. Treatment of central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:590-600.
4. BEARELLY S, FEKRAT S. Controversy in the management of retinal venous occlusive disease. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:85-102.
5. MARKOWITZ SN, MORIN JD. Endothelium in primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984;98:103-104.
6. ÖZDEMİR H, KARAÇORLU M, KARAÇORLU S. Serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:561-563.
7. ÇEKİÇ O, CHANG S, TSENG JJ, BARILE GR, WEISSMAN H, DEL PRIORE RV, SCHIFF WM, WEISS M, KLANCNIK JM JR. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemicentral vein occlusion. *Retina* 2005;25:846-50.
8. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
9. KOLB H. THE NEURAL ORGANIZATION of THE HUMAN RETINA in "PRINCIPLES and PRACTICES of CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY of VISION" Mosby Year Book Inc., St. Louis, 1991; p.:25-52.
10. SNELL RS, LEMP MA. CLINICAL ANATOMY of THE EYE. Blackwell Scientific Publications, Inc. USA, 1989; p.:158-176.
11. SPALTON DJ, HITCHINGS RA, HUNTER PA. ATLAS OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY. 3 rd Edition, Elsevier Limited. Philadelphia, USA, 2005; p.:398-601.
12. YANOFF M, DUKER JS. OPHTHALMOLOGY. Mosby International Ltd. London, UK, 1999 Chapter 8.1.2-11.2.3.
13. HAYREH SS. Anatomy and physiology of optic nerve head. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1974;78:240-254.
14. ONDA E, CIOFFI GA, BACON DR, VAN BURSKIRK EM. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:92-102.
15. CIOFFI GA, VAN BURSKIRK EM. Microvasculature of the anterior optic nerve. *Surv Ophthalmol.* 1994;38:107-117.
16. ROCHON – DUVIGNEAUD A. Reserchers sur la fovea de la retina humaine et particulierement sur le bouquet des cones centraux. *Arch Anat Microsc.* 1907;9:315-342.
17. KREBS W, KREBS I. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. *Am J Anat.* 1989;184:225-236.
18. FINE BS, YANOFF M. OCULAR HISTOLOGY. A TEXT AND ATLAS. New York: Harper & Row;1979;p.:111-124.
19. SHIMIZU K, KAZUYOSHI U. STRUCTURE OF OCULAR VESSELS. New York: Igaku – Shoin;1978.
20. ZINN K, MARMOR MF, eds. THE RETINAL PIGMENT EPITHELIUM. Cambridge:Harvard University Pres;1979.

21. MARMOR MF, WOLFENBERGER TW, eds. THE RETINAL PIGMENT EPITHELIUM. CURRENT ASPECTS OF FUNCTION AND DISEASE. New York: Oxford University Press; 1998.
22. HOGAN MJ, ALVARO JA, WEDDELL JE. HISTOLOGY OF HUMAN EYE. Philadelphia: WB Saunders; 1971:405-423.
23. FEENEY – BURNS L, HILDEBRAND ES, ELDRIDGE S. Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25:195-200.
24. CUNHA – VAZ J. The blood – ocular barriers. *Surv Ophthalmol.* 1979; 23:279-296.
25. HIRSCH J, HYLTON R. Quality of primate photoreceptor lattice and limits of spatial vision. *Vision Res* 1984; 24:347-355.
26. VERRIEST G. VAN LAETHEM J., UVIJEL A. A new assessment of the normal ranges of the Farnsworth-Munsell 100 hue test scores. *Am J Ophthalmol* 1982;93:635-642.
27. DANIEL MA, JAKOBIEC FA. PRINCIPLES AND PRACTICE OF OPHTHALMOLOGY BASIC SCIENCES. W.B. Saunders Company, USA 1994;p.:285-306.
28. GUYTON AC, BASIC NEUROSCIENCE, ANATOMY AND PHYSIOLOGY W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1987;p.:287-299.
29. HERING E. OUTLINES OF A THEORY OF THE LIGHT SENSE. Translated by L.M. Hurvich, D. Jameson. Cambridge. MA: Harvard University Press; 1964.
30. HOWARD IP, ROGERS BJ. BINOCULAR VISION AND STEREOPSIS New York: Oxford University Press.; 1995.
31. MISHKIN M, UNGERLEIDER LG, MACKO KA. Object vision and spatial vision: Two central pathways. *Trends in Neuroscience*, 1983;6:414-417.
32. JULESZ B. FOUNDATIONS OF CYCLOPEAN PERCEPTION. Chicago University of Chicago Press.; 1971
33. MAFFEI L, FIORENTIN A. The visual cortex as a spatial frequency analyzer. *Vis Res* 1973;13:1255-1267.
34. VAN NES FL, BOUMAN MA. Spatial modulation transfer in the human eye. *J Opt Soc Am.* 1967;57:401-406.
35. BAILEY IL, LOVIE JE. New design principles for visual acuity letter charts. *Am. J Optom* 1976;53;740-745.
36. FERRIS FL, KASSOFF A, BRESNICK GH, WILEY IL. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:91-96.
37. KANSKI JJ. CLINICAL OPHTHALMOLOGY. Butterworth – Heinemann, Great Britain Glasgow, 1999;p.:395-524.
38. FAYE EE. Contrast sensitivity tests in predicting visual function. *International Congress Series* 2005;1282:521-524.
39. COLENBRANDER A, FLETCHER DC. The mixed contrast reading card, new screening test for contrast sensitivity. *International Congress Series* 2005;1282:492-497.
40. RATH EZ, FRANK RN, SHIN DH, KIM C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology.* 1992;99:509-514.
41. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE, MEUER SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:138-143.
42. MICHEL J. Thrombose der Vena centralis des Opticus. *Graefe's Arch Ophthalmol* 1878;24:37-70.
43. VERHOEFF FH. Obstruction of the central retinal vein. *Ophthalmol Rev* 1906;25:353-357.

44. VERHOEFF FH. Obstruction of the central retinal vein. *Arch Ophthalmol* 1907;36:1-36.
45. ENNEMA MC, ZEEMAN WPC. Venous occlusions in the retina. *Ophthalmologica*. 1953;126:229-347.
46. WOLTER JR. Retinal pathology after central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1961;45:683-694.
47. ASHFORD TP, FREIMAN DG. The role of the endothelium in the initial phases of thrombosis: An electron microscopic study. *Am J Pathol* 1967; 50:257-273.
48. FREIMAN DG: DISORDERS OF THE CIRCULATION: THROMBOSIS, EMBOLISM, INFARCTION. In Bronson and Goll (eds): Concepts of Disease, a Textbook of Human Pathology. New York MacMillan 1971;p.:313-334.
49. PRISCO D, MARCUCCI R. Retinal vein thrombosis: Risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:308-311.
50. GREEN WR, CHAN CC, HUTCHINS GM, TERRY JM. Central retinal vein occlusion: A prospective histopathological study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:371-422.
51. DHOTE R, BACHMEYER C, HORELLOU MH, TOULON P, CHRISTOFOROV B. Central retinal vein thrombosis associated with resistance to activated protein C. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(3):388-389.
52. GLACET – BERNARD A, CHABANEL A, LELONG F, SAMAMA MM, COSCAS G. Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors. *Ophthalmology.* 1994;101:1483-1487.
53. VINE AK. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for central retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:453-503.
54. THOMAS JH Pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombosis. *Am J Surg* 1990;160:547-551.
55. ÖZYOL E, ATMACA LS. Retina ven tıkanıklığı. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007;16:56-66.
56. ARMALY MF, ARAKI M: Optic nerve circulation and ocular pressure. *Invest Ophthalmol* 1975;14:724-731.
57. DRYDEN RM: Central retinal vein occlusion and chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1965;73:659-663.
58. SEITZ R, KERSTING G. Die Drusen der Schnervenpapilla und des pigmentepitels. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1962;140:75-82.
59. BRODRICK JD: Drusen of the disc and retinal haemorrhages. *Br J Ophthalmol* 1973;57:299-306.
60. BOYCE SW, PLATIA EV, GREEN WR. Drusen of the optic nerve head. *Ann Ophthalmol* 1978;10:695-704.
61. JENSEN VA: Clinical studies of tributary thrombosis in the central retinal vein. *Acta Ophthalmol Suppl* 1936;10:1-193.
62. PATON A, RUBINSTEIN K, SMITH VH. Arterial insufficiency in the retinal venous occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1964; 84:559-586.
63. WISE GW: Arteriosclerosis secondary to retinal vein obstruction. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1958;56:361-382.
64. APPIAH AP, TREMPE CL. Risk factors associated with branch v.s. central retinal vein occlusion. *Ann. Ophthalmol* 1989;21:153-155,157.
65. JOHNSTON RL, BRUCKER AJ, STEINMANN W, HOFFMAN ME, HOLMES JH. Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1831-1832.

66. TATLIPINAR S, GÜNGEN Ş, YILDIRIM C, YAYLALI V, ÖZDEN S. Retina ven tıkanıklığı olgularımızdaki klinik özellikler ve risk faktörleri. *Türk Geriatri Dergisi* 2005;8(3):120-122.
67. LITTLE HL. Alterations in blood elements in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981;88:647-654.
68. HAYREH SS, ZIMMERMAN B, MCCARTHY MJ, PODHAJSKY P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.
69. FOUNTAIN JA, WERNER RB. Tuberculous retinal vasculitis. *Retina* 1984;4:48-50.
70. SANDERS MD, SHILLING JS. Retinal, choroidal and optic disc involvement in sarcoidosis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1976; 96:140-144.
71. SMITH JL. Acute blindness in early syphilis. *Arch Ophthalmol* 1973; 90:256-258.
72. LAROCHE L, SARAUX H. Unilateral central retinal vein occlusion in systemic lupus erythematosus. *Ophthalmologica* 1984;189:128-129.
73. DEVIN F, ROGUES G, DISDIER P, RODOR F, WEILLER PJ. Occlusion of central retinal vein after hepatitis B vaccination. *Lancet* 1996;347:1626.
74. The eye Disease Case – Control Study Group: Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993;116:286-296.
75. GUTMAN FA. Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:481-483.
76. TEICH SA, SONNABEND J. Central retinal vein occlusion in a patient with AIDS. Case Report. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1508-1509.
77. DODSON PM, SHINE B. Retinal vein occlusion: C- reactive protein and arterial hypertension. *Acta Ophthalmol* 1984;62:123-130.
78. WILLIAMSON TH. Central retinal vein occlusion: What's the story? *Br J Ophthalmol* 1997;81:698-704.
79. MCGRATH MA, WECHSLER F, HUNYOR AB, PENNY R. Systemic factors contributory for retinal vein occlusion. *Arch Intern Med* 1978;138:216-20.
80. FRUCHT J, SHAPIRO A, MERİN S. Intraocular pressure in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1984;68:26-28.
81. APPIAH AP, TREMPE CL. Differences in contributory factors among hemicentral, central and branch retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 1989;96:364-6
82. SAATÇI OA, FERLIEL ST, FERLIEL M, KAYNAK S, ERGİN MH. Pseudoexfoliation and glaucoma in eyes with retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 1999;23:75-78.
83. ARITÜRK N, ÖGE Y, ERKAN D, SULLU Y, MOHAJERY F. Relation between retinal vein occlusions and axial length. *Br J Ophthalmol* 1996;80:633-636.
84. AGARWAL S, SHANMUGAM MP, GOPAL L, KRISHNAKUMAR S, BISWAS J. Necrotic melanocytoma of optic disc with central vascular obstruction. *Retina* 2005;25:364-367.
85. HAYREH SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:458-74.
86. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of the central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:486-491.
87. IMASAWA M, IJIMA H, MORIMOTO T. Perimetric sensitivity and retinal thickness in eyes with macular edema resulting from branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:55-60.

88. SHETTY NS, SHARMA T, SHANMUGAM MP, BHENDE MP, GOPAL L, SAMANT P, GOPAL L. THE SANKARA NETHRALAYA ATLAS OF FUNDUS FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY. Jaypee Brothers MP Ltd. New Delhi 2004;p.:193.
89. HAYREH SS, ZIMMERMAN MB, PODHAJSKY P: Incidence of various type of retinal vein occlusion and their recurrent and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117:429-441.
90. HAYREH SS, ZIMMERMAN MB, PODHAJSKY P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:180-96.
91. HAYREH SS. Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2003;217:167-188.
92. YOUNG S, LARKIN G, BRANLEY M, LIGHTMAN S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular edema in uveitis, *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:2-6.
93. AUDREN F, LECLEIRE-COLLET A, ERGINAY A, HAOUCHINE B, BENOSMAN R, BERGMAN JF, GAUDRIC A, MASSIN P. Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Diffuse Diabetic Macular Edema: Phase 2 Trial Comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794-799.
94. SCHINDLER RH, CHANDLER D, THRESHER R, MACHEMER R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide, *Am J Ophthalmol* 1982;93:415-417.
95. BEER PM, BAKRI SJ, SINGH RJ, LIU W, PETERS GB 3RD, MILLER M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection, *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
96. JONAS JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection, *Am J Ophthalmol* 2004;137:560-562.
97. JONAS JB, DEGENRING RF, KAMPETER BA, KREISSIG I, AKKOYUN I. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema, *Am J Ophthalmol* 2004;138:158-160.
98. ROTH DB, CHIEH J, SPIRN MJ, GREEN SN, YARIAN DL, CHAUDHRY NA. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection, *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-1282.
99. MOSHFEGHI DM, KAISER PK, SCOTT IU, SEARS JE, BENZ M, SINESTERRA JP, KAISER RS, BAKRI SJ, MATURI RK, BELMONT J, BEER PM, MURRAY TG, QUIROZ-MERCADO H, MIELER WF. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection, *Am J Ophthalmol* 2003;136: 791-796.
100. JONAS JB, SOFKER A, HAYLER J, DEGENRING RF. Intravitreal crystalline triamcinolone acetonide as an additional tool in pars plana vitrectomy for complicated proliferative vitreoretinopathy?, *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:663-665.
101. GILLIES MC, SIMPSON JM, BILLSON FA, LUO W, PENFOLD P, CHUA W, MITCHELL P, ZHU M, HUNYOR AB. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone, *Arch Ophthalmol* 2004;122:336-340.
102. JONAS JB, HAYLER A, SOFKER JK, PANDA-JONAS S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy, *Am J Ophthalmol* 2001;131:468-471.
103. HAYREH SS, ZIMMERMAN B, BERI M, PODHAJSKY P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004;111:133-141.
104. HAYREH SS: Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2003;217:167-188.

105. OPREMCAK ME, BRUCE RA, LOMELO MD, RIDENOUR CD, LETSON AD, REHMAR AJ. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina* 2001;21:408-415.
106. HAYREH SS. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina* 2002;22:374-377,827.
107. MCALLISTER IL, CONSTABLE IJ. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1998;116:43-52.
108. The Central Retinal Vein Occlusion Group: A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion – The central vein occlusion study group N report. *Ophthalmology* 1995;102:1434-44.
109. MILLER SD. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;16:526-9, 532-3.
110. MCCUEN BW, BRESSLER M, TANO Y, CHANDLER D, MACHEMER R. The lack of toxicity of intravitreal administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-788.
111. DANIS RP, CIULLA TA, PRATT LM, ANLIKER W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-250.
112. ANTCLIFF RJ, SPALTON DJ, STANFORD MR, GRAHAM EM, FFYTCH T, MARSHALL J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-772.
113. JONAS JB, SOFKER A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-427.
114. PARK CH, JAFFE GJ, FEKRAT S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136:419-425.
115. OTANI T, KISHI S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000;129:487-494.
116. OTANI T, KISHI S, MARUYAMA Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688-693.
117. SAIKA S, TANAKA T, MIYAMOTO T, OHNISHI Y. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retinal tomography and visual outcome*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:729-732.
118. AIELLO LP, AVERY RL, ARRIGG PG, KEYT BA, JAMPEL HD, SHAH ST, PASQUALE LR, THIEME H, IWAMOTO MA, PARK JE. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-1487.
119. CHEN KH, WU CC, ROY S, LEE SM, LIU JH. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2627-2632.
120. PE'ER J, FOLBERG R, ITIN A, GNESSIN H, HEMO I, KESHET E. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998;105:412-416.
121. VINOES SA, DEREVJANIK NL, OZAKI H, OKAMOTO N, CAMPOCHIARO PA. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999;97:217-228.
122. GARDNER TW, ANTONETTI DA, BARBER AJ, LIETH E, TARBELL JA. The molecular structure and function of the inner blood-retinal barrier. *Doc Ophthalmol* 1999;97:229-237.

123. TOLENTINO MJ, MILLER JW, GRAGOUDAS ES, JAKOBIEC FA, FLYNN E, CHATZISTAFENAU K, FERRARA N, ADAMIS AP. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate, *Ophthalmology* 1996;103:1820-1828.