

T. C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**RETİNAL VEN TIKANIKLIKLARINDA
SERUM ENDOCAN, VEGF VE
ANJİOPOETİN 1- 2 DÜZEYLERİ**

Dr. Mustafa YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Orhan ATEŞ

ERZURUM-2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 18.02.2016 tarih ve 42190979-302.14.05-E.1600042949 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr.Mustafa YILDIRIM'ın "Retinal Ven Tıkanıklıklarında Serum Endocan, VEGF ve Angiopoetin 1-2 Düzeyleri" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 25.02.2016 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Bilgilerinize arz ederiz. 25.02.2016

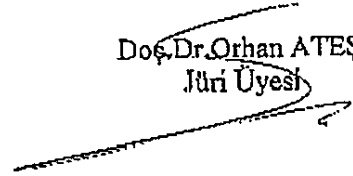


Prof.Dr.Orhan BAYKAL
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Hakkı BİRİNCİ
Jüri Üyesi



Doç.Dr.Orhan ATEŞ
Jüri Üyesi



İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÖNSÖZ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Retina Embriyolojisi	4
2.2. Retina Anatomisi	4
2.2.1. Maküla	7
2.2.1.1. Fovea	7
2.2.1.2. Foveola	8
2.2.1.3. Parafovea.....	9
2.2.1.4. Perifovea	9
2.2.2. Periferik Retina	9
2.2.3. Kan-Retina Bariyeri.....	10
2.2.3.1. Dış Kan-Retina Bariyeri.....	10
2.2.3.2. İç Kan- Retina Bariyeri	10
2.2.4. Retinal Arterler	10
2.2.4.1. Santral Retinal Arter	10
2.2.4.2. Siliyoretinal Arter.....	10
2.2.5. Retinal Venler	11
2.3. Retinal Ven Tıkanıklıkları	11
2.3.1. Retinal Ven Tıkanıklığının Sınıflaması	11
2.3.1.1. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı	11
2.3.1.2. Retinal Ven Dal Tıkanıklığı	12
2.3.1.3. Hemisfer Ven Dal Tıkanıklığı.....	13
2.3.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	13
2.3.3. Patogenez	14

2.3.4. Retina Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular ve Teşhis	20
2.3.5. Tanı	21
2.3.6. Tedavi	22
2.3.6.1. Laser Fotokoagülasyon	23
2.3.6.2. Antiagregan Tedavi ve Fibrinoliz	23
2.3.6.3. Hemodilüsyon	23
2.3.6.4. Intravitreal Tedaviler.....	23
2.3.6.5. Cerrahi Tedaviler	25
2.3.7. Prognoz	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. İstatistiksel Analizler.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik olarak karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.2. RVT'si olan hastalarla, kontrol grubunun serum Ang-1,Ang-2, VEGF, ECM-1 düzeyleri	31
Tablo 4.3. VEGF, Ang-1,Ang-2 ve ESM-1 serum seviyelerinin iskemik ve noniskemik RVT'li hastalarda karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.4. VEGF, Ang-1,Ang-2 ve ESM-1 serum seviyelerinin SRVT ve RVDT'si olan hastalarda karşılaştırılması.	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Retinanın histolojik olarak görüntüsü.....	5
Şekil 2.2. Retinal Tabakaların OCT görüntüsü	5
Şekil 2.3. Makülanın görünümü... ..	7
Şekil 2.4. Retinal ven kök tıkanıklığı.....	12
Şekil 2.5. İskemik tip retinal ven kök tıkanıklığı olan hastanın FFA görüntüsü.	12
Şekil 2.6. Üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı	12
Şekil 2.7. Üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı olan olguda FFA görüntüsü	12
Şekil 2.8. Alt hemisfer ven tıkanıklığı	13
Şekil 4.1. Hasta grubunda Ang-1 ile ESM-1 arasındaki korelasyon grafiği (Ang-1:Angiopoietin1, ESM-1: Endothelial cell- specific molecule- 1).....	33
Şekil 4.2. Hasta grubunda VEGF ile Ang-2 arasındaki korelasyon grafiği. (VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Ang-2:Angiopoietin- 2)	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RVDT	: Retina ven dal tıkanıklığı
RVO	: Retinal vein occlusion
SRVT	: Santral retinal ven tıkanıklığı
YBMD	: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
RPE	: Retina pigment epiteli
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
OKT	: Optikal koherens tomografi
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
ESM-1	: Endotelyal hücre- spesifik molekül- 1(Endocan)
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü
Ang-1	: Angiopoietin- 1
Ang-2	: Angiopoietin- 2
LFK	: Laser fotokoagülasyon
PPV	: Pars plana vitrektomi
NV	: Neovaskülarizasyon
NVG	: Neovasküler Glokom
DRP	: Diabetik Retinopati
PRF	: Panretinal Fotokoagülasyon
IVTA	: Intravitreal triamsinolon asetonid
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
VCAM- 1	: Vasküler hücre adezyon molekülü
ICAM- 1	: Hücre içi adezyon molekülü- 1
VLA- 4	: Very late antigen- 4
LFA- 1	: Leukocyte function- associated antigen
HIF- 1	: Hypoxia inducible factor-

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresi içinde yetişmemde büyük emeği olan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, yanında çalışmaktan gurur duyduğum hocalarım Prof. Dr. Orhan Baykal'a, Prof. Dr. İbrahim Koçer'e, Doç. Dr. İlknur Akyol Salman'a ve Yard. Doç. Dr. Sadullah Keleş'e,

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen, candan ve samimi yaklaşımıyla bana hocalığının yanında bir ağabey gibi davranan tez hocam Doç. Dr. Orhan Ateş'e,

Asistanlık süresi boyunca her türlü mutluluğumu ve sıkıntımı paylaştığım birbirinden kıymetli değerli doktor arkadaşlarıma,

Çalışma ortamımızda bize her türlü kolaylığı sağlayan, özverili ve çalışkan bütün hemşirelerimize ve personellerimize,

Tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Yard. Doç. Dr. Nurunnisa Öztürk'e,

Eğitim hayatımın başından bugüne kadar maddi manevi her türlü desteği veren ve bu günleri görmeme vesile olan annem Hatice Yıldırım ve babam Muhammet Yıldırım'a,

Asistanlık hayatımın en zor ve yoğun zamanlarında yanımda olup her türlü sıkıntıma fedakarca göğüs geren, sadece hayat arkadaşım değil canyoldaşım olan sevgili eşim Esra Odabaş Yıldırım'a,

Tez yazım süresince yaşamış olduğum stresi, melek yüzünü görerek unuttuğum hayat enerjim, canım oğlum Eymen'e,

Teşekkür ederim...

Dr. Mustafa YILDIRIM

ÖZET

Amaç: Retinal ven tıkanıklığı (RVT) olgularında serumda Angiopoietin-1(Ang-1), Angiopoietin- 2 (Ang-2),Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve Endocan (ESM-1) düzeylerinin kontrol grubuyla ve bu markerların klinik hastalık aktivitesi açısından karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1 Haziran 2015 - 1 Eylül 2015 tarihleri arasında başvuran 43 retinal ven tıkanıklığı olan hastalardan ve sistemik herhangi bir hastalığı olmayan 43 sağlıklı bireyden venöz kan örnekleri alındı. Bunların 31'inde retinal ven dal tıkanıklığı, 12'sinde retina ven kök tıkanıklığı mevcuttu.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları $62,23 \pm 10,19$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $60,27 \pm 5,53$ idi. Hastaların 24'ünde (%54,5) sağ göz, 19'nda (%43,2) sol göz tutulumu mevcuttu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Olguların hepsinde hipertansiyon, 15'inde Diabetes Mellitus mevcuttu. Hastaların 30'unda (%68,2) iskemik tip RVT, 13 'ünde (%29,5) noniskemik tip RVT mevcuttu. 31 (%70,5) hastada retinal ven dal tıkanıklığı(RVDT), 12 (%27,3) hastada retina ven kök tıkanıklığı(SRVT) mevcuttu. Serum Ang-1, Ang-2, VEGF ve ESM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında hastalarda ve kontrol grubuna arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p < 0.05$). Hasta grubunda iskemik ve noniskemik gruplar karşılaştırıldığında ESM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark vardı ($p = 0,003$). Hasta grubu için ESM-1 ile Ang-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir pozitif korelasyon vardı ($p = 0,026$, $r = 0,335$). Yine hasta grubu için VEGF ve Ang-2 arasında istatistiksel anlamlı zayıf bir pozitif korelasyon vardı ($p = 0,046$, $r = 0,305$).

Sonuç: RVT'de serum ESM-1 düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hastalığın şiddetini göstermede yol gösterici bir parametre olabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Retina ven tıkanıklığı, Ang-1,Ang-2, VEGF, ESM-1.

ABSTRACT

Objectives: We aimed to evaluate the serum Ang-1,Ang-2,VEGF and Endocan(ESM-1) levels in patients with retinal vein occlusion(RVO) and compare it with control group, correlation of markers to illness activity.

Materials and Methods: Venous blood samples were taken 43 patients with RVO and 43 healthy subjects who were apply to Atatürk Univesity Medical Faculty Eye Diseases Policlinic between 1 June 2015 and 1 September 2015. 31 of 43 patients were branch RVO,12 patients were central RVO.

Results: The mean patients age was $62\pm 10,19$ and $60,27\pm 5,53$ control group. 24 of 43 patients (%54,5) with RVO suffered from right eyes, 19 patients (%43,2) were suffered from left eyes. There was no statically significant differences in age and sex between patients and control group. All patients had hipertansion,15 patients had diabetes mellitus. 30 patients(%68,2) had RVO with ischemic type,13 patients(%29,5) had RVO with nonischemic type. 31 patients(%70,5) had branch RVO,12 patients(%27,3) central RVO. There was statically significant differences in serum level of Ang-1, Ang-2,VEGF, ESM-1 between patients and control group ($p<0.05$). When compare with ischemic and non ischemic type of RVO in patients group, there was statically significant differences in serum ESM-1 level between each other ($p=0,003$). For patients group between level of ESM-1 and Ang-1, which is statically significant and poor positive correlation ($p=0,026$, $r=0,335$). And again in patients group between VEGF and Ang-2 which was statically significant between each other and poor positive correlation ($p=0,046$, $r=0,305$).

Conclusion: When the serum ESM-1 levels in RVO compared with the control group, it was thought that can be a guiding parameter for showing the severity of disease.

Key words: Ang-1,Ang2,VEGF, ESM-1,RVO.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopatinin (DRP) ardından en sık görülen retinal damar hastalığıdır. (1) Toplumun %0. 7- 1. 6'sında saptanır. Bu durum ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. RVT temelde üç alt başlıkta incelenmektedir; retina ven dal tıkanıklığı (RVDT), santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve hemisfer ven tıkanıklığı. SRVT farklı klinik özellik gösteren non-iskemik SRVT, iskemik SRVT ve papilloflebit şeklinde üç farklı gruba ayrılır. Maküla ödemi, RVDT 'lerde görme kaybının en önemli nedenidir. Başka hastalıklarda görülen iskemi, metabolik bozukluk, inflamasyon gibi durumlar ve hidrostatik, mekanik ve farmakotoksik etkilere bağlı oluşan bir tablodur. RVDT'na bağlı maküla ödemi, Starling yasasına göre iç kan retina bariyerinin bozulması ve bunun neticesinde damardan dokuya sıvı sızıntısı sonucu gelişmektedir (2)Maküla ödemi retinal hipoksi ile, görme keskinliğindeki azalma ise foveadaki hipoksi ile ilişkilidir. Hipoksi varlığı uzun süre devam ederse makülada irreversibl hasara, bu durum da kalıcı görme kaybına neden olur. RVDT'de genellikle 6- 12 ay içinde maküla ödemi ve hemorajiler kendiliğinden kaybolur. Ancak bu vakalarda genellikle yeni kolletaral gelişimi gözlenir (3).

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerine özel olan bir büyüme faktörüdür. Vaskülogenez ve anjiogenezi düzenlenmesinde rol alır. Damar geçirgenliğini de artırır. Ayrıca endotel hücrelerinde sitokin salınımı ve sentezinde, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında görev alır. Küçük kan damarlarında vasküler geçirgenliği artırıcı özelliği bulunmaktadır. Bu geçirgenliğin neticesinde plazma proteinleri damar dışına çıkar ve damar dışında fibrin jel oluşumu meydana gelir. Bu oluşum, endotel hücre büyümesine uygun zemin hazırlar. VEGF, iskemik damar hastalığında kollateral gelişimini arttırmakta ve hasarlı dokunun onarımını hızlandırmaktadır. (4) Olgunlaşmamış kan damarlarının gelişme döneminde ve bazı özel durumlarda VEGF etkileri gözlenmektedir. Bunlar yara iyileşmesi, kanser gibi anormal anjiyogenezin görüldüğü durumlardır. VEGF gibi büyüme sinyalleri olmadığında, immatür kan damarlarındaki endotel hücreleri programlı ölüme (apoptozis) gitmektedir. VEGF, olgunlaşmamış kan damarlarındaki apoptozisi önler

böylece hayatta kalmalarını sağlar. Bunun tersi olarak matür kan damarlarının hayatta kalması için VEGF'ye ihtiyacı bulunmamaktadır.

VEGF, damar tıkanıklığı sonrası kollateral gelişimini hızlandırır. Bu işlem için de nitrik oksite ihtiyaç duyar. (5) Tıkanıklık sonrası iskemi gelişen alanda HIF-1(hypoxia inducible factor- 1) salgılanır. Bunun sonucunda VEGF geninin hipoksiye yanıt veren kısmı indüklenir ve VEGF transkripsiyonu artar. VEGF reseptörleri endotel hücrelerinde bulunmaktadır. (5) VEGF, damarların daha fazla zarar görmesini engeller. Aynı zamanda dilatasyona yol açarak iskemik dokulara kan gidişini hızlandırır.

VEGF oftalmolojide özellikle; Diabetik maküla ödemi, Yaşa bağlı maküla dejenerasansı(YBMD), SRVT, RVDT, proliferatif diyabetik retinopati (PDR), psödotakik kistoid maküla ödemi gibi vasküler permeabilitenin arttığı ve oküler neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıklarda rolü olduğu düşünülen anjiogenik bir faktördür.

Anjiopoietinler, anjiogenezin ana düzenleyicileridirler. Anjiopoietinler patolojik ve fizyolojik anjiogenezin çeşitli basamaklarında farklı şekillerde rol alırlar. Anjiogenezin haricinde inflamasyonda da rolleri vardır. 4 adet izoformu olmasına rağmen içlerinde en iyi bilinenler Angiopoietin- 1 (Ang-1) ve Angiopoietin- 2 (Ang-2)'dir.

Ang-1; antiinflamatuvar özellik gösterir, endotelial hücre geçirgenliğini azaltırlar ve perisitlerdeki iyileşme aracılığıyla vasküler stabilizeyi artırır ve düz kaslarda kan hücrelerinin büyümesini uyarır. Ang-1; Tie-2 reseptör agonisti olup bu reseptör üzerinde fosforilasyon yapar,damar yapısının ve fonksiyonlarının korunmasında görev alır. Bununla birlikte anti- apoptotik ve anti- inflamatuvar özelliklere de sahiptir. Lökositlerin endotele adezyonu ve endotelden geçişini, sitokin üretimini, adezyon molekül salınımını ve damar geçirgenliğini inhibe etmektedir. (6,7)

Ang-2 ise Ang-1'in antagonisti gibi çalışır. Ang-2, Tie-2 reseptörlerinde fosforilasyon yapmaz. Ang-2, bu reseptör üzerinde inhibisyon yaparak vasküler denge halini bozar. Böylece Ang-1'in vasküler stabilizasyon ve olgunlaştırıcı etkisini ortadan kaldırmış olur. Endotel bütünlüğün bozulmasına sebep olarak endotelin geçirgenliğini ve anjogenik maddelere karşı endotel duyarlılığının artmasına sebep olur. Ang-2, inflamasyonu tetikler, vasküler regresyona, permeabilite artışına ve anjiogenezin filizlenmesine aracı olurlar. (8)

Endocan kendine has çözünebilir bir endotelial dermatan sülfat proteoglikandır. (9) Endocan, Endotelial hücre- spesifik molekül- 1 (ESM-1) olarak da adlandırılır ve ilk olarak 1996 da endotelial hücre kültürlerinde tanımlanmıştır. (10) Endocan endotel hücre markerı olarak kabul edilir. Endocan kansereden kardiyovasküler hastalıklara kadar endotel bağımlı patolojik hastalıklarda rol oynayan endotel disfonksiyonunu gösteren bir biyomarkerdir. ESM-1 özellikle inflame endotelden salgılanır. ESM-1, inflamatuvar ve vasküler hadiselerde, aterosklerozun gelişmesinde görev alır. Serum ESM-1 düzeyleri diğer biomarkerlarla birlikte veya tek başına bazı hastalıklarda(kanserler, kardiyovasküler hastalıklar vb.) değerlendirilmiştir. (11) Serum ESM-1 düzeyleri, hastalıkların şiddeti ve bunların sonuçlarıyla bağlantılıdır. (12,13) Çalışmalar, inflamatuvar ve tümör progresyonu olan hastaların plazmalarında ESM-1 düzeylerinin arttığını göstermektedir. Bu durum da ESM-1'in endotel hücre aktivasyonu veya disfonksiyonunda potansiyel bir indikatör olabileceğini düşüncesini önermektedir. (14) ESM-1; vasküler hastalıklar, organ spesifik enflamasyon ve endotel bağımlı patolojik bozukluklarda rol oynadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda RVT li hastaların serum ESM-1 düzeyi ile diğer anjiogenik biyomarkerlar(Ang-1,Ang-2 ve VEGF) arasındaki bağlantıyı göstermeyi ve yine serum ESM-1 düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi

Retina, intrauterin hayatın ilk ayında optik vezikülün kendi içine gömülür. Bunun neticesinde ikincil optik vezikül ya da optik çanak yapısı oluşur. Optik çanağı oluşturan iki yaprak vardır; bu yapraklardan dıştaki RPE'yi oluştururken, içteki nörosensöryal retina tabakasını oluşturur. (15)

2.2. Retina Anatomisi

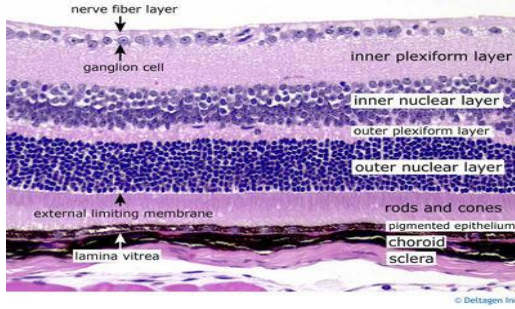
Retina gözün en iç tabakasıdır. İç yüzeyi vitreusla temastadır, dış yüzeyi ise RPE' den potansiyel bir boşlukla ayrılmıştır. Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Retina ekvatorunda 0,2 mm, ora serratada 0,1 mm, optik sinir çevresinde ise yaklaşık 0,56 mm kalınlığındadır (16).

Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6.1 mm, nazalde 5.9 mm, üstte 5.0 mm ve altta 4.9 mm geride bulunur. Sinir lifi tabakası haricindeki bütün retina tabakaları optik disk başında sonlanmaktadır. Retina, pigment epiteli vasıtasıyla altındaki skleranın şeklini alır ve burada sadece iki bölgede optik disk ve ora serratada sıkı yapışma vardır. (16)

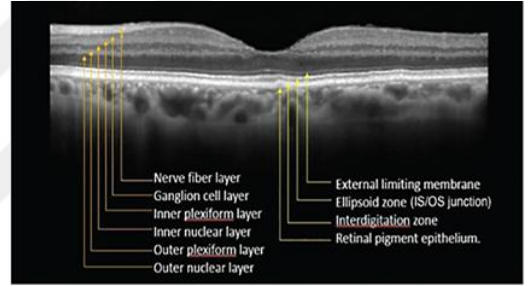
Histolojik olarak incelendiğinde nörosensöryal retinanın 9 katmandan oluştuğu görülmektedir. (Şekil- 1)(17)

Bu tabakalar dıştan içe doğru:

- 1- Fotreseptör hücreler (koni ve basiller)
- 2- Dış limitan membran
- 3- Dış nükleer tabaka
- 4- Dış pleksiform tabaka
- 5- İç nükleer tabaka
- 6- İç pleksiform tabaka
- 7- Ganglion hücreleri
- 8- Sinir lifleri
- 9- İç limitan membran (ILM)



Şekil 2.1. Retinanın histolojik olarak görüntüsü



Şekil 2.2. Retinal Tabakaların OCT Görüntüsü (18)

ILM, Müller hücrelerinin hyaloid membranına bağlantılarıyla oluşur. ILM, Müller hücrelerinin bazal membranıdır. Optik disk dahil tüm retina üzerinde yer alır. Fovea yüzeyi, optik disk yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Bu noktalarda vitreye bakan yüzü düz, sinir liflerine bakan kısmı ise pürüzlüdür.

Duyusal retina 3 adet nükleer ve 3 adet fibriler tabakadan meydana gelmektedir. Bu üç nükleer tabakadan; dış nükleer tabakada fotoreseptör hücre nükleusları, iç nükleer tabakada moderatör hücre ve müller hücrelerinin nükleusları, ganglion hücre tabakasında da ganglion hücre nükleusları yer almaktadır. Moderatör hücreler; bipolar horizontal ve amakrin hücreler olup, görme sinyallerini düzenlemekle görevlidirler. Fibriler tabakalar ise; kon ve rodların, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı dış pleksiform tabaka, bipolar, amakrin ve

ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı iç pleksiform tabaka, ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu sinir lifleri tabakasıdır.

Moderatör hücrelerden olan amakrin hücrelerin, görme impulslarının bütünleştirilmesinde inhibisyon yapıcı rolde olduğu düşünülmektedir. Ganglion hücreleri fovea santralinde 5- 7 kat, periferik retinada ise tek kat olarak bulunan ve iletimden sorumlu hücrelerdir. (16).

Müller hücreleri ise retinada tüm tabakalara yayılan glial hücrelerden özelleşmiş göz fizyolojisi için temel olan ve reseptörlerin depolarizasyonu sırasında görev alan yapısal hücrelerdir. (19)

RPE, tek katlı hücre tabakasından oluşmaktadır. Pigment granülleri, melanoprotein ve lipofusindir. Görevleri; ışığın fazlasını absorbe etmek, koroid ve reseptörler arasında metabolit transportu sağlamak, vizüel pigmentleri yenilemek ve reseptör dış segmentlerini fagosite etmektir (19)

Fotoreseptör hücre tabakasında fotoreseptörler ışığı nöronal sinyallere dönüştürürler. Makülada konlar, periferde rodolar olmak üzere iki tip fotoreseptör hücre mevcuttur. Bütün retinada yaklaşık 7 milyon koni ve 130 milyon rod bulunmaktadır.

Sinir lifi tabakası, ganglion hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur. Fovea santralisten çıkan aksonlar, direk mediale uzanarak optik sinire katılır, temporaldeki lifler ise bu liflerin alt ve üst kısmından geçerek radyal tarzda optik sinire katılırlar. Santral retinal arter ve venin ana dalları bu tabakada yer alır.

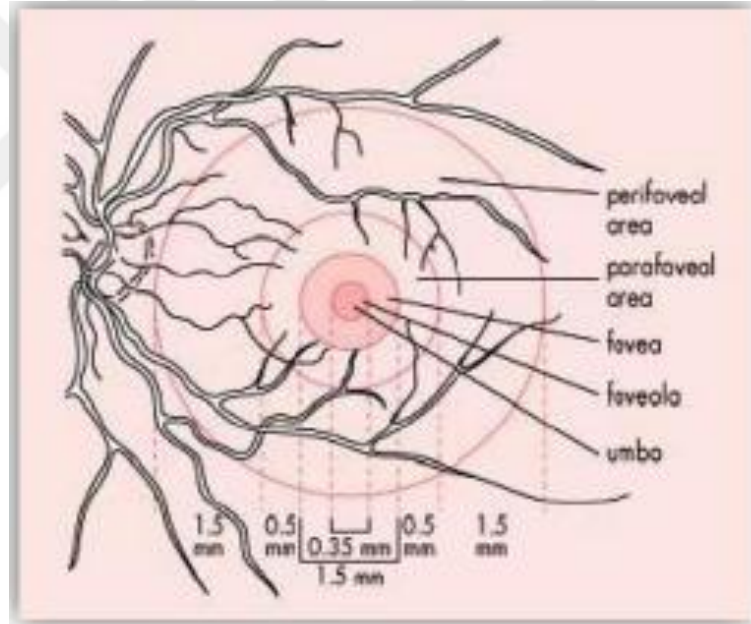
Dış limitan membran; Müller ve fotoreseptör hücrelerinden oluşan bağlantı komplekslerinden oluşur ve iç bağlantı liflerinin olduğu yerde yerleşir.

Bruch's membranı RPE ile koryokapillaris arasında yer alan bir membrandır. (19)

Retina, bölgesel olarak santral ve periferik olarak ikiye ayrılabilir. Santral retina; umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea yapılarının hepsinin birlikte oluşturduğu makula bölgesidir. Bu bölgenin periferik retinadan farkı ganglion hücre tabakasının bu bölgede birkaç kat daha fazla olmasıdır.

2.2.1. Maküla

Retinanın yaklaşık 5,5- 6 mm çapındaki, optik diskin hafif altında ve temporalinde yer alan büyük damar yayı içindeki merkezi bölgesidir. Maküler alan dört bölgeye ayrılabilir: foveola, fovea, parafovea ve perifovea. En içte umbo ve foveola, çevresinde fovea ve en dışta parafoveal ve perifoveal alanlar bulunur. Bu yapının şematik görünümü Şekil- 3 'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Makulanın görünümü.

2.2.1.1. Fovea

Yaklaşık 1500 mikron çapında ve 0,25 mm kalınlığında olan,retinanın merkezindeki bölgedir. Optik disk başının merkezinin yaklaşık 4 mm temporalinde

ve 0,8 mm aşağısında yer alır. 22* lik bir eğime sahip(klivus) ince bir tabana ve kalın bir kenara sahiptir. (8) Bu eğim ikinci ve üçüncü nöronların kenara bağlı itilmesi sonucunda oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabaka yoktur. Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptörler katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme düzeyi için spesifikleşmiş hücrelerdir.

Foveal çukurluğun merkezinde (0,57 mm çaplı bölge) sadece koniler bulunmaktadır. Bu konilerin özelliği yüksek görme keskinliği için özelleşmiş olmalarıdır. Ayrıca bu koniler yüksek rezolüsyon sağlayabilmek amacıyla sıkı dizilim gösterirler.

Vitreus ile ILM kalınlığı yapışıklıkları bu bölgede ters orantı göstermektedir. Dolayısıyla adezyon foveolada en kuvvetlidir ve bu yüzden fovea merkezinde travmatik maküler delikler sık gözlenir.

2.2.1.2. Foveola

Foveola, yaklaşık 350 mikron çapında ve 150 mikron kalınlığındadır. Sadece konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Yaklaşık olarak 0. 35 mm çapındadır. Kırmızı – yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz. (20) Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250- 600 mikron genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar.

Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150- 200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Umbo fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveola reflesidir. Bu bölgede mm² de 385. 000 koni mevcuttur.

Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce ILM'ye paralel seyredir. Bunun sonucunda dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşur.

2.2.1.3. Parafovea

Yaklaşık 0,5 mm genişliğindeki bu alan, foveanın hemen çevresinde bulunmaktadır. (21) İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Parafoveada tabakalar regülerdir. 4- 6 tabaka ganglion hücresi, 7- 11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir. Her 100 mikronda yaklaşık 100 koni bulunur ve komşu koniler boşlukta ise bir tek basil bulunur. Koni- basil oranı 1/1'dir.

2.2.1.4. Perifovea

Makülanın en periferdeki zonudur. Yaklaşık 1,5 mm çapındadır ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. (21) Ganglion hücre tabakası açısından periferik retinada olduğu gibi bu perifoveada da ganglion hücre tabakası tek nükleuslu tabaka halindedir. Bu bölgede koni- rod oranı 1/2' dir.

2.2.2. Periferik Retina

Periferik fundus, ekvatoryal bölge ve ora serrata olmak üzere iki alt bölgeye ayrılır. (22) Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça incilir ve bu noktadan sonra pars plana non pigmente epiteli ile devam eder. Temel olarak rod hücrelerin yer aldığı, ana damar yayı dışında kalan retina bölgesidir. (16) Ora serrata, retinanın ön ucu olup gören retina ile görme işlevi olmayan pars plananın birleşimidir. (22) Dişli görünüme sahip olduğundan bu isim verilmiştir. Bu görünüm en yoğun üst nazal kadranlarda görülür, diğer kadranlarda yoğunluk azalır.. Ora serrata; temporalde 2,1 mm, nazalde 0,7 mm genişliğindedir. Limbustan yaklaşık 6- 8 mm uzaklıktadır. (16) Ora serratadan optik sinire olan mesafe temporalde 32,5 mm nazalde 27 mm, üst ve altta 31 m'dir.

2.2.3. Kan-Retina Bariyeri

2.2.3.1. Dış Kan-Retina Bariyeri

RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (zonula occludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.

2.2.3.2. İç Kan- Retina Bariyeri

Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. (19) Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar.

2.2.4. Retinal Arterler

2.2.4.1. Santral Retinal Arter

Oftalmik arterin bir dalıdır. Koryokapillaris ile beslenen fotoreseptörler dışındaki nöral retinayı besler. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Arka polde, sinir lifi tabakası ve dış pleksiform tabakada bir kapiller ağ mevcutken, periferde ise iç nükleer tabakada kapiller ağ mevcuttur. Kapiller endotel, sıkı hücreler arası bağlantıları sayesinde iç retina bariyerini düzenlemektedir. (19) Dış pleksiform tabakadan itibaren dış retina katlarında kapillerler bulunmaz. Bu tabakalar koroidin zengin kapiller desteği tarafından beslenirler.

2.2.4.2. Siliyoretinal Arter

Koroidden gelen Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papillanın temporal kenarından çıkarak maküla alanı besler. FFA'da, retina arterlerinden önce koroid ile beraber boyanır. Siliyoretinal arter, olguların ancak %6- 20'sinde bulunur. (23)

2.2.5. Retinal Venler

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederek. Daha sonra papillada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Arterler ve venler genellikle aynı dağılımı izlerler. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter venin üzerinden geçer. Santral retinal ven, önce oftalmik vene daha sonra da kavernöz sinüse dökülür. Venlerin çapı ise arterlere göre kıyasla daha geniştir. Arter- ven kalınlık oranı 2/3 olarak bulunur. (16)

2.3. Retinal Ven Tıkanıklıkları

Retina ven tıkanıklığı, DRP'den sonra ikinci sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır (1) Cinsiyet farklılığı gözlenmez. Genellikle 50 yaş üzeri bireyler etkilenir. RVDT, SRVT'ye göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür. (24)

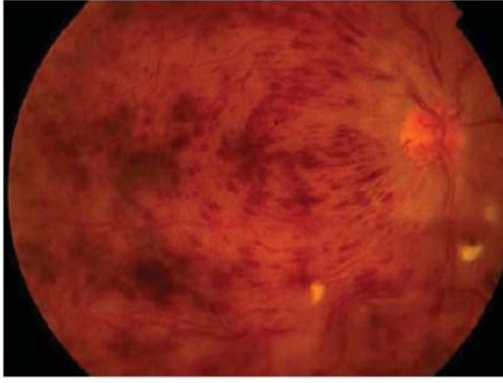
2.3.1. Retinal Ven Tıkanıklığının Sınıflaması

2.3.1.1. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

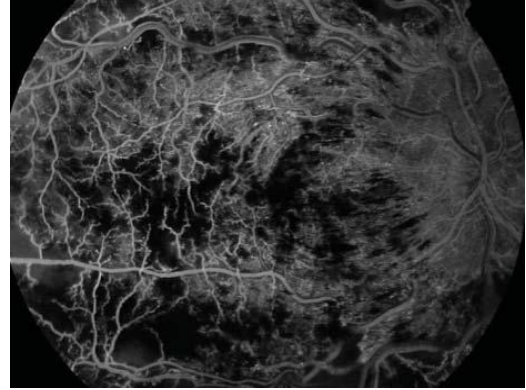
Klinik olarak üç alt gruba ayrılır:

- a- İskemik olmayan SRVT (venöz staz retinopati – perfüze tip)
- b- İskemik SRVT (perfüze olmayan tip)
- c- Papilloflebit

Vakaların çoğunluğu iskemik olmayan tiptir. Ara formların %80'i iskemik tipe döner. (25) Maküla tutulumu sonucu ortaya çıkan ödeme bağlı görme düzeyi oldukça düşüktür. Afferent pupil defekti mevcuttur. Fundus Floresein Anjiografide (FFA) 10 disk çapından fazla perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip lehine değerlendirilir. (26)



Şekil 2.4. Retinal ven kök tıkanıklığı(27)



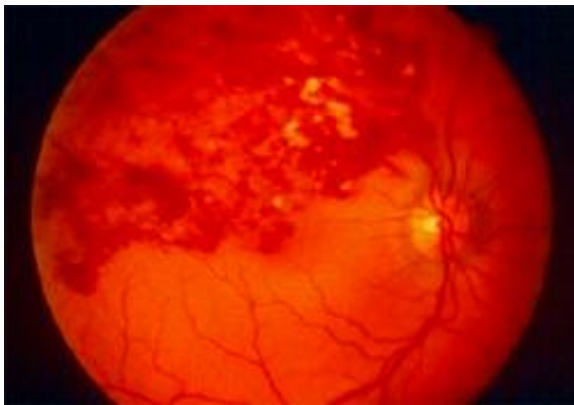
Şekil 2.5. İskemik tip retinal ven kök tıkanıklığı olan hastanın FFA görüntüsü. (27)

Papilloflebit ise özellikle genç bireylerde görülen SRVT tablosudur. Enflamasyona bağlı optik disk ödemi belirgindir. (28)

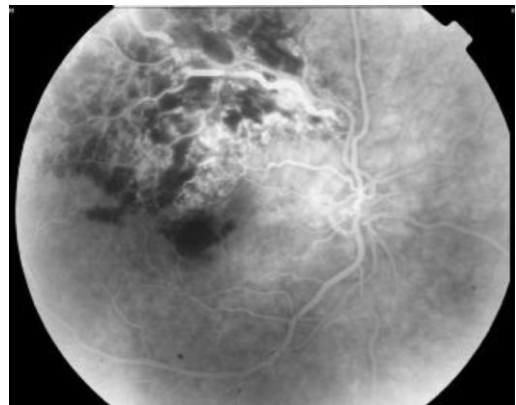
2.3.1.2. Retinal Ven Dal Tıkanıklığı

RVDT tıkanıklık yerine göre periferik ve maküla ven dal tıkanıklığı, perfüzyon durumuna göre ise iskemik ve non- iskemik olarak sınıflandırılır.

İskemik tip, RVDT'nin %20- 30'unu oluşturur. FFA'da 5 disk çapından daha geniş perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip lehine olarak değerlendirilir. (29)



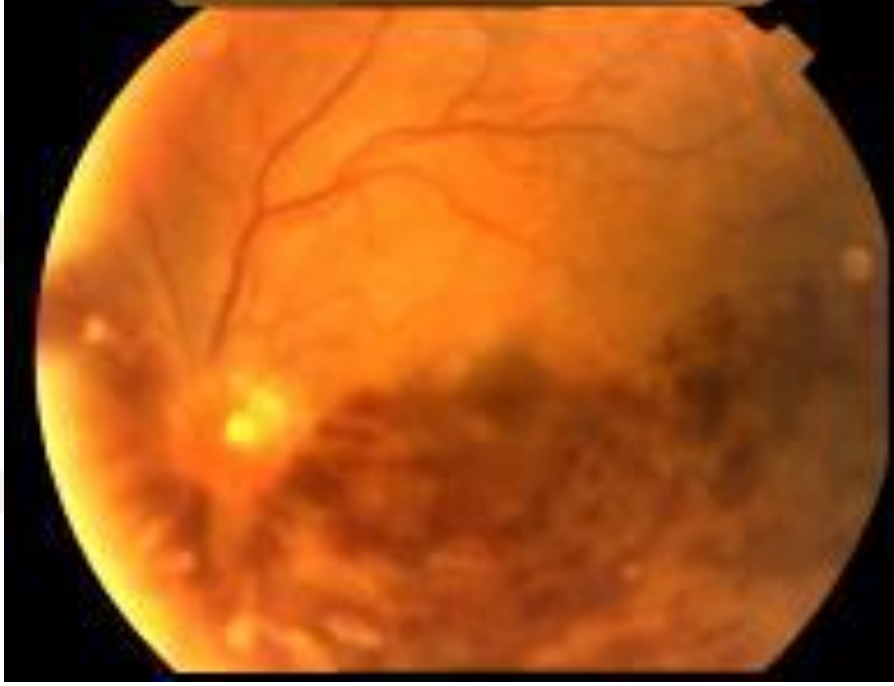
Şekil 2.6. Üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı



Şekil 2.7. Üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı olan olguda FFA görüntüsü

2 3.1.3. Hemisfer Ven Dal Tıkanıklığı

Santral retinal ven gözlerin %20'sinde, lamina kribrosa posteriorunda birleşmeden evvel optik sinire superior ve inferior olmak üzere iki ayrı dal halinde girer. Bu gözlerde dallardan biri optik sinir içinde tıkanırsa hemisfer ven dal tıkanıklığı ortaya çıkar. Bu tıkanıklığın gelişme şekli SRVT'ye, klinik seyri ise RVDT'ye benzer. (17)



Şekil 2.8. Alt hemisfer ven tıkanıklığı

2.3.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Sistemik hipertansiyon(HT), retinal ven tıkanıklıklarında en önemli risk faktörüdür. (30). Bunun haricindeki diğer sistemik risk faktörleri (29)(30)

- Diabetes Mellitus(DM),kardiovasküler hastalıklar gibi sistemik damar hastalıkları,
- Orak hücre hastalığı, polisitemia vera, lenfoma, lösemi gibi kan diskrazileri,

- Multipl myeloma, tip- 2 hiperlipoproteinemi ve krioglobulinemi gibi disproteinemiler,
- Eales hastalığı, Behçet hastalığı, Sifiliz ve Sarkoidozun yol açtığı vaskülitler,
- Sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıklar,
- Antitrombin 3 eksikliği, protein C ve S eksikliği, aktive protein C rezistansı, faktör V Leiden mutasyonu, hiperhomosisteinemi gibi hiperviskozite sendromları etiyolojiden sorumludur.

SRVT olgularının %50- 70'inde HT, DM ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik damar hastalıkları bulunur.

Kadınlarda oral kontraseptiflerin neden olduğu tromboembolik olaylar ve bazı diüretikler SRVT gelişimine neden olabilir. Alkol kullanımı, fiziksel aktivite ve östrojen kullanımı SRVT gelişim riskini azaltır. Ven dal tıkanıklığı geçiren olgularda 10 yıl sonra koroner kalp hastalığı gelişme riskinin arttığı bulunmuştur.

Glokom, göz ile alakalı en önemli risk faktörüdür. Glokom, SRVT riskini 5 kat artırır. Santral retinal ven tıkanıklığının gelişmesinde glokom, ven dal tıkanıklığına göre daha fazla risk oluşturmaktadır.

Göz ile ilgili diğer nedenler: (29,30)

- Primer açık açılı glokom (PAAG),
- Hipermetropi,
- Kısa aksiyal uzunluk,
- Travma,
- Optik disk lezyonları(druzen, optik nevrit)

2.3.3. Patogenez

SRVT, lamina kribroza seviyesinde veya hemen arkasında trombüs oluşumu ile meydana gelir. Burada santral retinal arter ile ortak adventisyal kılıfı paylaşan

santral retinal ven, aterosklerotik arter tarafından basıya maruz kalır. Zaten sistemik damar hastalığı nedeniyle damar duvarı problemleri olan bu hastalarda venin endotel ve intima tabakaları hasara uğrar. Ayrıca kan akımı bozuklukları, inflamatuvar ve tıkaçıcı optik disk veya orbita patolojileri, lamina kribrozada yapısal anomaliler, hiperviskozite ve damar anomalileri ile oluşan endotel hasarı ve intima hiperplazisi kan akımında türbülansa yol açar ve trombüs gelişimi ile SRVT ortaya çıkar.

Santral retinal ven, bitişiğindeki santral retinal arterin aterosklerozundan ve retinal venöz dolaşım düşük akımlı olduğundan hematolojik ve hemodinamik değişikliklerden fazlasıyla etkilenmektedir. Dolaşımda bulunan hücre sayısının artması (lösemi, polistemi) veya hücre bozuklukları (orak hücre anemisi) ile plazma proteinlerindeki değişiklikler hiperviskoziteye neden olarak nadiren RVT'ye neden olabilirler.

Histopatolojik olarak RVT ile retinada hemorajik nekroz gelişir. Venöz ve kapiller hidrostatik basınç artışı ile kan akımı durur, ortaya çıkan hipoksi sonucunda kapiller endotelyal hücre hasarı ile damar geçirgenliği artar, sonucunda ödem ve kanamalar ortaya çıkar. Doku basıncının yükselmesiyle dolaşım daha fazla etkilenir. Bu durum hipoksinin artmasına yol açarak kısır döngüye neden olur ve tablo daha ağır bir hal alır. (25)

Green ve arkadaşları, SRVT sonrası enükleasyon yapılan 29 gözde yaptıkları çalışmada lamina kribrosa bölgesinde vende trombüs gelişimini göstermişlerdir. (31)

Frangieh ve arkadaşları ise ven dal tıkanıklığı olan olgularda yaptıkları histopatolojik incelemelerinde, dal tıkanıklıklarının genellikle arter- ven çaprazlaşma bölgesinde oluştuğunu belirtmişlerdir. Tıkanıklık gelişmesinde primer nedenin kapiller ve arteriyel değişikliğe bağlı olarak venöz sistemde trombüs gelişimi olduğunu ileri sürmüşlerdir (32)

Klinik ve hayvan çalışmaları ile elde edilen sonuçlar iskemik olmayan SRVT'nin lamina kribrozanın arkasında yerleşik pıhtıya bağlı oluştuğunu, iskemik SRVT'nin ise ciddi retina arter hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (33) Sağlıklı

gözlerde arter- ven çaprazlaşma yerlerinin yaklaşık %75'inde arterler venleri üstten çaprazlar. Retinal ven dal tıkanıklıkları da bu çaprazlaşan bölgede meydana gelir. (34)

Ven dal tıkanıklıklarının %98'i temporal kadranda meydana gelirken, bunların yaklaşık %65'i de arter- ven çaprazlaşmalarının sık görüldüğü üst temporal kadranda görülür. Vakaların %5- 10'unda diğer gözde de retinal ven tıkanıklığı gelişir. (34)

VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerine özel olan bir büyüme faktörüdür. Vaskülogenez ve anjiogenezi düzenler, damar geçirgenliğini de artırır. Endotel hücrelerinde sitokin salınımı ve sentezi, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonunda ve düz kas hiperplazisinde rol alır. Retinada, VEGF'in ana kaynağı RPE, müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir. (35). Retina hastalıklarında göz içerisinde neovaskülarizasyonun gelişmesi ve vasküler permeabilitenin artmasında rol oynayan en önemli anjiyojenik faktörün VEGF olduğu gösterilmiştir. (36,37)

VEGF'in yapılan gen analizinde 8 ekzon ve 7 introndan oluştuğu gösterilmiştir. (38,39) VEGF geni, 14kb'lık kodlama bölgesine yerleşmiş olup 6. kromozom (6p21. 3) üzerinde yer alır. VEGF molekülü 45kDa'lık ağırlığa sahip, homodimerik, heparin- bağımlı glikoprotein yapısında bir maddedir.) VEGF'nin çeşitli alt grupları tespit edilmiştir. Bunlar; VEGF A,B,C,D,E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 ve gibi izoformlardır.

VEGF, tirozin kinaz yapısında olan üç adet reseptörle biyolojik aktivasyonunu gerçekleştirir. Bunlar; VEGF- R1 (flt- 1), VEGFR2 (flk- 1/KDR) ve VEGF- R3 (flt- 4)'dür. VEGF- R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde yer alırlarken VEGF- R3 lenf damarları üzerinde yerleşmiştir. (40) VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz- C, fosfoinositol- 3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerinin fosforilasyonu ile gerçekleştirilir. Bu fosforilasyon sonrası endotel hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu, ve diferansiyasyonu

sağlanır. (41) Yapılan araştırmalar, hipoksiye bağlı retinal iskeminin VEGF sentezinde artışa yol açtığını göstermiştir. (42,43)

VEGF, damar tıkanıklığı sonrası kollateral gelişimini hızlandırır. Bu işlem için de nitrik oksite ihtiyaç duyar. (5) Tıkanıklık sonrası iskemi gelişen alanda HIF-1(hypoxia inducible factor- 1) salgılanır. Bunun sonucunda VEGF geninin hipoksiye yanıt veren kısmı indüklenir ve VEGF transkripsiyonu artar. VEGF, damarların daha fazla zarar görmesini engeller. Aynı zamanda dilatasyona yol açarak iskemik dokulara kan gidişini hızlandırır.

1994 yılında proliferatif DRP olgularının aköz ve vitreuslarında yapılan incelemede VEGF seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. (44,45) VEGF; kan retina bariyerinin bozulmasına ve buna sekonder damar geçirgenliğini artırarak retinal ödeme neden olmakta, ayrıca endotel hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyon gelişimine neden olmaktadır. (46,47)

Bu bilgiler ışığında VEGF; Diabetik maküla ödemi, YBMD, SRVT, RVDT, proliferatif DRP, psödofakik kistoid maküla ödemi gibi vasküler permeabilitenin arttığı ve oküler neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıklarda rolü olduğu düşünölen anjiogenik bir faktördür.

Anjiopietinler: Anjiopietinler, anjiogenezin ana düzenleyicileridirler. Anjiopoetinler patolojik ve fizyolojik anjiogenezin çeşitli basamaklarında farklı şekillerde rol alırlar. Anjiogenezin haricinde inflamasyonda da rolleri vardır. Bu grup içerisinde arasında en iyi bilinenler Angiopietin- 1 (Ang-1) ve Angiopietin- 1 (Ang-2)'dir. Perisitler kılcal damarların çevresinde bulunan mezenşimal hücrelerdir ve perisitlerden Ang-1, endotel hücrelerinden Ang-2 salgılanmaktadır(48). Ang-1; perisitler, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve bazı tümör hücrelerinde bulunur. (49,50)

Ang-1; Tie-2 reseptör agonisti olup damar yapısının ve fonksiyonlarının korunmasında görev alır. Bununla birlikte anti- apoptotik ve anti- inflamatuvar özelliklere de sahiptir. Lökositlerin endotele adezyonu ve endotelden geçişini, sitokin üretimini, adezyon molekül salınımını ve damar geçirgenliğini inhibe

etmektedir(51,52). Nükleer faktör- kappa B (NF- κ B); doku faktörü, intracelüler adezyon molekülü (ICAM- 1), vasküler hücre adezyon molekülü(VCAM- 1) gibi molekülleri kodlayan inflamatuvar genleri kontrol eden transkripsiyon faktörüdür. Ang-1, NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek inflamatuvar sitokin üretiminin azalmasını sağlar ve inflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'nın etkisine zıt yönde etki eder. Ang-1, düşük TNF- α varlığında kontrolsüz bir inflamatuvar yanıtı engel olur. (53)

Bununla beraber, adezyon molekül salınmasının azaltarak eozinofil infiltrasyonunu inhibe eder (54). Ayrıca Ang-1 aracılı Tie-2 fosforilasyonu ile hücre yaşam süresinin uzamasını sağlayan protein kinaz B (PKB)- Akt yolağının aktivasyonu gerçekleşmektedir. Akt sinyali Ang-2 ekspresyonunun potent bir uyarıcısı olan forkhead transcription factor (FKHR)- 1'in aktivasyonunu önleyerek Ang-2 sekresyonunun engellenmesine neden olur(55,56). Bu nedenle Ang-1 aracılı PKB- Akt sinyali direk olarak endotel hücre apoptozunu önler ve Ang-2 salınmasını önleyerek endotel aktivasyonunu engellemektedir. Tie-2'nin aktive olması A20-binding inhibitor of nuclear factor (ABIN) 25,(NF)- κ B in artmasına sebep olur. Bunun neticesinde de NF- κ B yolağının engellenmesine neden olmaktadır. Bu durum, apoptoz ve inflamatuvar yanıtlara karşı endotelin korunmasını sağlar. (53)

Ang-2 ise Ang-1'in aksine tam ters etkilere sahiptir. Angiopoietin- 1'in aksine Ang-2, Tie-2 reseptörlerinde fosforilasyon yapmaz. Ang-2, bu reseptör üzerinde inhibisyon yaparak vasküler denge halini bozar. Böylece Ang-1'in vasküler stabilizasyon ve olgunlaştırıcı etkisini ortadan kaldırmış olur. Angiopoietin- 2, endotel hücreleri ile damar çevresinde yerleşen destek hücreleri ve ekstraselüler matriks arasındaki bağları gevşeterek mikrovasküler permeabiliteyi artırır. Etkisi lökosit adezyon basamağında başlar. Daha sonra endoteli aktive ederek ve neticesinde endotel geçirgenliğini artırarak inflamatuvar yanıtı kuvvetlendirir. Endotel stabilizasyonunu bozarak ve dış etkenlere karşı endoteli özellikle VEGF gibi anjiogenik maddelere, TNF- α ve IL- 1 β gibi inflamatuvar sitokinlere karşı daha duyarlı hale gelmesine neden olur. (57,58)

Özetle Ang-1; antiinflamatuvar özellik gösterir, endotel hücre geçirgenliğini azaltır ve perisitlerdeki iyileşme aracılığıyla vasküler stabiliteyi artırır ve düz kaslarda kan hücrelerinin büyümesini uyarır. Ang-2 ise, inflamasyonu tetikler, vasküler regresyona, permeabilite artışına ve anjiogenezin filizlenmesine aracı olurlar. (8)

Endocan: Endocan kendine has çözünebilir bir endotelial dermatan sülfat proteoglikandır. (9) Endocan, Endotelial hücre- spesifik molekül- 1 (ESM-1) olarak da adlandırılır ve ilk olarak 1996 da endotelial hücre kültürlerinde tanımlanmıştır. (10)

ESM-1 dolaşımında tespit edilebilir bir maddedir. Endotel hücre aktivasyonunun ve anjiogenezin gösteren bir biyomarkerdir. (9). ESM-1 son zamanlarda özellikle kötü yaşam sonuçları olan akciğer, over ve hepatoselüler kanserler gibi kötü prognozlu hastalarda iyi bir prediktör olarak ortaya çıkmıştır(59). Bazı araştırmacılar ESM-1'in yeni tanı almış hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve psöriazis vulgaris gibi çeşitli hastalıklarda endotel disfonksiyonunu ve inflamasyonunu gösteren yeni bir biomarker olduğunu kabul etmişlerdir. (60,61)

Sağlıklı ve hasta çeşitli hücre tiplerinin adezyonunun, migrasyonunun, diferansiyasyonunun ve proliferasyonunun düzenlenmesinde rol alır. Ayrıca hücreler arası sinyal iletimi ve adezyonla ilişkisi olan etki spektrumu geniş bir biyomoleküldür. (62) ESM-1'in dokular üzerindeki endotelial adezyonun ve migrasyonunun gerçekleşmesinde VEGF, E- selektin, İnterselüler Adezyon Molekül- 1(ICAM- 1), VCAM- 1, VLA- 4 (very late antigen- 4), LFA- 1(Leukocyte function- associated antigen) gibi çeşitli adezyon molekülleri rol alır. (63) ESM-1, endotel hücrelerindeki VEGF- A'nın reseptörü üzerindeki etkisini kolaylaştırır ve endotelial geçirgenlik artır. Adezyon moleküllerinin eş zamanlı artışı nötrofil ve monositlerden salgılanan interlökin- 8 (IL- 8) and monosit kemoatraktan protein- 1 (MCP- 1) ile olur. (64) ESM-1 bu yolla, aktive olmuş vasküler endotele, lökositlerin adezyonunu ve migrasyonunu sağlar. Lökosit integrin molekülü olan LFA- 1 'in doza bağımlı olarak spesifik endotel bağlanma reseptörü olan ICAM- 1 molekülüne bağlanır. ICAM- 1 molekülü endotelde LFA- 1' e bağlanır, bu bağlantının engellenmesi inflamatuvar

alana LFA- 1 bağımlı hücrel adezyon ve migrasyonu engelleyebilir. Bu moleküller lökosit ve endotel etkileşimini ve inflamatuvar alana mononükleer hücrelerin transmigrasyonunu düzenler. (65)

ICAM- 1 ve LFA- 1 molekülleri arasındaki ilişki sitotoksik lenfositlerin ve natürel killer (NK) hücrelerinin de inflamatuvar alana bağlanmasında etkilidir. En son yapılan çalışmaların birinde, ESM-1'in doza bağımlı olarak vasküler endotelde normalde de bulunan NK hücrelerinin bu alana transmigrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. (66)

ESM-1, endotel hücre markeri olarak kabul edilir. ESM-1, kanserden kardiyovasküler hastalıklara kadar endotel bağımlı patolojik hastalıklarda rol oynayan endotel disfonksiyonunu gösteren bir biyomarkerdir. ESM-1, vasküler hastalıklar, organ spesifik enflamasyon ve endotel bağımlı patolojik bozukluklarda rol oynadığı düşünülmektedir.

2.3.4. Retina Ven Tıkanıklığında Klinik Bulgular ve Teşhis

Hastalar ani, ağrısız görme azalması, metamorfopsi şikayetleri ile başvururlar. Görme alanı defektleri eşlik eder. Görme tam ve ışık hissi arasında değişebilir. Maküla etkilenmemişse merkezi görme korunur.

SRVT'de afferent pupil defekti mevcuttur. Dört kadranda da kanamalar görülebilir. Bu kanamalar retinanın değerlendirilmesini engelleyebilecek boyutta olabilir. Akut dönemde fundusta tıkalı vende genişleme ve kıvrım artışı ile venin dağılım alanı ile sınırlı alanda retinal ödem, intraretinal kanamalar ve yumuşak eksudalarla tipik bir görünüm mevcuttur. Optik disk ödemi görülebilir. Bu durumda disk sınırları silik olarak görülür. RVT'de tıkanan venin drene ettiği retina bölgesinde mum alevi şeklindeki kanamalar görülmesi karakteristiktir. İskemik tipte kanamalar daha şiddetlidir ve pamuk yığını eksudalar daha sık ve çok sayıda görülebilir. Tıkanıklıktan önceki ven bölümü zamanla sklerotik hale gelebilir. Mikroanevrizmalar, retinal damarlarda incelmeye ve kılıflanma, sert eksudalar ve kistoid maküla ödemi kronik dönemde görülen diğer bulgulardır.

Akut RVDT'de görülen mum alevi şeklinde kanamalar bu durum için en belirgin bulgudur. Şayet kanamalar foveayı etkilemişse erken dönemde görme kaybına neden olur. Kanamalar 3- 6 ay içerisinde kaybolur. Tıkalı ven proksimalinde ven sklerotik hale gelir, karşılığındaki arter daralır ve kılıflanır. Kollateraller RVT'de kronik dönemi işaret eden tipik bulgularındandır. Kronik dönemdeki yeni damarlanmalar retina yüzeyi ve vitreusta kanamalara neden olabilir. Mikrovasküler anomaliler, kapiller kompensasyon ve kollateral damarlarla akım yeniden başlar, ödem çözülür ve görme yeniden artar. Makülada iskemisi olan gözlerde görme kaybı düzelmez. RVDT olgularının %70'inde 5 disk çapından az retinal iskemik alan görülür. Bu olgular noniskemik RVDT olgularıdır. Hastaların %20- 30'unda retinal iskemik alan 5 disk çapından daha fazla olup; iskemik(non- perfüze) olarak adlandırılan bu olguların %40'ında genellikle 6- 12 ay içinde retinal ve/veya optik disk neovaskülarizasyonu gelişir. RVDT'ye eşlik eden bir iskemik bir hastalık yoksa ön segmentte neovaskülarizasyon görülmez. (67)Retina ven tıkanıklığında görülen komplikasyonlar: (17)

1. Neovasküler glokom (NVG),
2. Makula ödemi; Yapılan çalışmalarda kistoid makula ödemi sıklığının %25 ile %90 arasında değiştiği bildirilmektedir. : (17)

Makula ödemi perfüzyon yokluğunda iskemik olabilir.

3. Vitreus hemorajisi,
4. Retina dekolmanı,
5. Makula deliği,
6. Epiretinal membran,
7. Seröz makula dekolmanı.

2.3.5. Tanı

Akut dönemde dilate fundus muayenesi ve hikaye ile tanı konulur. Ayrıca görüntüleme yöntemlerinden FFA retinanın perfüzyon durumunu(iskemik-noniskemik ayırımı), Optik Koherans Tomografi(OKT) ile retina kalınlığı, makula ödemi, epiretinal membran varlığı değerlendirilir.

Fundus Floresein Anjiografi (FFA): Tanının belgelenmesi ve takibi için gereklidir. Erken dönemde kanamaların yol açtığı blokaj nedeniyle hipofloresans görülür. Geç dönemde çekilen FFA'da iskemik tip SRVT'de retinada iskemik alanlar, kollateral damarlar, neovaskularizasyon (NV), makülda ve optik diskte yaygın floresein kaçacağı ile perivenöz boyanma saptanır. Noniskemik tip SRVT'de ise venlerde boyanma ve mikroanevrizmalara ait hiperflöresans görülür.

FFA'da en az 10 disk çapı iskemik alanı bulunan olgular iskemik tip SRVT olarak kabul edilir. Bunlarda ön segmentte NV gelişme riski fazladır, dolayısıyla yakın takip ve tedavi gerektirirler.

2.3.6. Tedavi

SRVT'nin kanıtlanmış bir tedavisi yoktur. Venöz dışı akımın sağlanması için antikoagülanlar, fibrinolitik ajanlar, düşük molekül ağırlıklı dekstran, vazodilatatörler, hiperbarik oksijen, oküler hipotansifler ve SRV'nin dekompresyonu tedavi seçenekleridir. Ayrıca NVG'nin önlenmesi ve maküler ödemin tedavisi için laser fotokoagülasyon(LFK), pars plana vitrektomi (PPV)+ internal limitan membran soyulması ve intravitreal ilaç enjeksiyonları başarı oranları sınırlı tedavi seçenekleridir. (68) RVDT olgularında parafoveal kapiller bütünlüğün bozulmamış olması, görmenin artacağını gösteren en önemli işarettir. Bu hastalarda görme keskinliği ve maküla ödemi 3 ay içerisinde kendiliğinden düzelebilir. Bu sürenin sonunda görme keskinliği hala 5/10 ve altındaysa çekilecek FFA ile tıkanıklık alanı ve makülanın durumu değerlendirilir. Foveada kanama veya iskemi varsa tedavi önerilmez. FFA 'da en az 5 disk çapında iskemi varsa NV gelişimi yönünden sık takip edilir. NV gelişmeden yapılacak laser tedavisinin hastaya yararı yoktur. (69)

SRVT'nin ve RVDT'nin komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek için NV gelişmişse LFK, glokom gelişmişse tıbbi/cerrahi tedavi uygulanır. Hastanın diğer gözünü korumak amacıyla HT, DM, hiperkolesterolemi, trombofili gibi hastalıkların kontrolleri ve tedavisi yapılır.

2.3.6.1. Laser Fotokoagülasyon

SRVT'ye bağılı gelişen maküla ödeminde grid laser ödemi azaltmakla birlikte görmede artış sağlamadığından önerilmez. İskemik SRVT olguları NV gelişimi yönünden erken dönemde sık takip edilir. İriste, pupil kenarında ve açıda NV görülmesi hastaya acil olarak panretinal fotokoagülasyon (PRF) uygulanmasını gerektiren durumlardır. Ancak yakın takip edilemeyecek, kontrollere düzenli gelemeyecek ve çok geniş iskemik alanları olan belirgin iskemik SRVT olgularında iriste NV gelişimini beklemeden, profilaktik PRF uygulanır. Bu olgularda erken laser uygulansa bile hastaların %20'sinde yine de iriste NV gelişebilmektedir. Ön segment NV'si PRF sonrası geriler, hatta tamamen kaybolabilir. (70,71)

2.3.6.2. Antiagregan Tedavi ve Fibrinoliz

Sistemik heparin, intravenöz tromboliz ve asetilsalisilik asit tedavileri SRVT için faydasızdır. Genellikle üst temporal retinal vene optik sinir yakınından, retinal ven kanülasyonu ile doku plazminojen aktivatörü (tPA) enjeksiyonu sonucu SRVT olgularında görmenin arttığı bildirilmiştir. Ancak teknik olarak zorluğu, komplikasyon riskinin yüksek olması sebebiyle henüz etkinliği ispatlanamamıştır. (72)

2.3.6.3. Hemodilüsyon

Bazı çalışmalarda izovolemik hemodilüsyonla görme keskinliğinde artış gösterilmiştir. Ancak günümüzde gücel tedavi protokolleri içerisinde yer almaz. (71)

2.3.6.4. Intravitreal Tedaviler

Vasküler tıkanma sonucu meydana gelen iskemi, retinadan VEGF salınmasına ve buna bağılı kan- retina bariyerinin bozulmasına yol açar. İç kan- retina bariyerinin bozulması ile damardan dokuya sıvı kaçağı olur ve maküler ödem gelişir. Ödem ve hipoksinin uzun süre devam etmesi makülada geri dönüşümsüz anatomik değişiklikler oluşmasına ve kalıcı görme kaybına sebep olur. Tedavinin temel hedefi

kan- retina bariyerinin yıkımını azaltarak ödem süresini kısaltmak ve bu sayede fotoreseptör hasarını en aza indirmektedir. (73)

a. Triamsinolon Asetonid: İntravitreal triamsinolon (IVTA) enjeksiyonu, RVT sonucu gelişen maküla ödemi tedavisinde, grid laser tedavisine yanıt vermeyen olgularda erken dönemde kullanılır. IVTA, maküler ödemi azaltır ve görmeyi artırır. Ancak bu etki geçici olup çoğunlukla tekrar tedavi gerekir. Tekrar IVTA enjeksiyonu endikasyonu koyarken steroide bağlı göz içi basınç artışı, katarakt, endoftalmi, retina dekolmanı gibi komplikasyonları dikkate almak gerekir. Perioküler enjeksiyon tedavisi de IVTA tedavisine alternatif olmakla birlikte etkinliği daha azdır. (74)

b. Uzun salınlı intravitreal steroid: Uzun salınlı intravitreal steroid veren implantlar, steroid enjeksiyonlarının yüz güldüren sonuçlar vermesi neticesinde geliştirilmiştir. İntravitreal steroid enjeksiyonlarına göre artışı uzun etkili olması ve sabit ilaç seviyesini sağlamasıdır. Deksametazon intravitreal implant 23-gauge enjektör sistemi ile göze yerleştirilmektedir. Bu implant ile 4- 5 ay boyunca arka segmente deksametazon salınımı sağlanmaktadır. Daha sonra bu implant zaman içerisinde hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır. (75)

c. Anti-VEGF Tedavisi: Monoklonal VEGF antikoru olan ranizumab, bevacizumab, pegaptanip sodyum, RVT'ye bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde kullanılan ajanlardır. Moleküler düzeyde ödemin nedenine yönelik bir tedavi olarak kullanılmaktadır. İntravitreal anti- VEGF enjeksiyonları ile kapiller kaçak azaltılarak maküla ödemi geriler, santral maküla kalınlığı azalır. Buna bağlı olarak foveal ve perifoveal bölgenin biyoelektriksel aktivitesi artarak sonuçta görme iyileşir. Ayrıca retinanın iskemik hasarı sonucu artan VEGF üretimini de azaltarak NV oluşumunu inhibe eder, böylece NVG gelişimini de engellemiş olur. Başlangıç tedavi 4- 6 hafta ara ile 3 doz intravitreal enjeksiyon şeklindedir. OKT ile maküla ödemi takip edilebilir. Tedavi sonrası ilk ayda en iyi görme keskinliği elde edilmesine rağmen çoğunlukla görme keskinliğinin stabilizasyonu için tekrarlayan enjeksiyonlar gerekir. Tedavi sonrası erken dönemde göz içi basıncı kısa süreli artar, topikal antiglokomatöz veya sistemik asetozolamid verilerek tansiyon düşürülebilir.

Tansiyon oküler ertesi gün tekrar normale döner. Anti- VEGF enjeksiyonlarla birlikte maküla ödeme veya iskemik retina bölgelerine yönelik laser uygulaması, özellikle dirençli RVT'li olgularda tedavisinin etkisini artırabilir. Intravitreal anti-VEGF tedavisi ile önceden laser/IVTA uygulanmış, fayda sağlanamamış hastalarda etkili sonuçlar elde edilmektedir. (73)

2.3.6.5. Cerrahi Tedaviler

Pars plana vitrektomi (PPV)'nin retinal iskemiye azalttığı, ILM soyulmasının arka kutup oksijenlenmesini artırdığı bilinmektedir.

Radial Optik Nörotomi(RON) ile, optik disk nazalindeki lamina kribroza bölgesinde posterior skleral ringin kesilmesi ve SRVT'nin cerrahi olarak dekompresyonu amaçlanır. Sonuçları iyi olarak bildirilse de özellikle retina dekolmanı, santral retinal arter/ven laserasyonu, optik sinir hasarı, glob perforasyonu, koroido- vitreal NV, subretinal ve vitreus hemorajisi gibi çok ciddi komplikasyonları bulunmaktadır. (76)

Retinal- koroidal venöz anastomoz; Argon ve/veya Neodymium(Nd):YAG laserle veya özel bıçakla cerrahi olarak tıkalı venden bağımsız bir koroidal dışa akım yolu oluşturulması işlemidir. Laserle ven rüptüre edilerek anastomoz oluşması sağlanır veya PPV ve arka hyaloidin alınması sonrası özel bıçakla venden skleranın iç katlarına insizyon yapılır. Retinal perfüzyon iyileşerek maküla ödemi azalır ve görme artar. Ancak intraretinal/subretinal veya vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı, koroidal NV gelişebilme risklerinden dolayı bu tedavi metodu da rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. (77)

PPV+Arteriovenöz Kılıf Diseksiyonu: RVDT olgularında arteriovenöz kılıf diseksiyonu ile birlikte veya tek başına PPV yapılmasının retinada oksijenlenmeyi artırdığı gösterilmiş, maküla ödemi azaltarak görme artışını sağladığı bildirilmiştir. Maküla iskemisi olan veya yaygın ve kalıcı maküla kanaması nedeniyle laser yapılamayan olgularda ve RVDT'ye bağlı maküla ödemi olup laser tedavisine dirençli hastalarda PPV tanımlandıktan sonra arteriovenöz bileşkeye ulaşıp arter-

ven ortak adventisyal kılıfı kesilerek arterin ven üzerindeki baskısı ortadan kaldırılmaktadır. Bu cerrahiye ek olarak tPA'nın intravenöz olarak uygulanması ile maküla ödeminde iyileşme olmakta ve görme artışı fazlalaşmaktadır. Ancak bu cerrahiler katarakt gelişimi, kanama, retinal yırtık oluşumu, retina dekolmanı, postoperatif gliosis gibi ciddi komplikasyonları da beraberinde getirmektedir(67,69).

RVT'ye bağlı emilmeyen vitreus kanamalarında ve/veya retina dekolmanlarında PPV/skleral çökertme endikasyonu vardır.

2.3.7. Prognoz

İleri yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden sistemik hastalık sayısının fazlalığı, başlangıç görme düzeyinin düşük olması, makula tutulumu, kollateral gelişimi ve uygulanan tedavi prognozu etkileyen faktörlerdir. (78)

Başlangıçta 1/10'dan daha iyi görmesi olan SRVT olgularının ilk 6 ay boyunca ayda bir, stabilizasyon sağlandıktan sonra ise 6- 12 ayda bir muayene edilmesi gerekmektedir. Başlangıç görmesi 1/10 ve daha az olan olgular ilk 6 ay ayda bir, sonrasında ise 2 ayda bir ve daha sonra 2 yıla kadar 4 ayda bir kontrollerle takip edilmelidir. İlk 6- 12 ay içinde non- iskemik SRVT olgularının iskemik tipe dönebileceği; bir gözden SRVT geçirmiş hastaların %7'sinde 2- 4 yıl içinde diğer gözde RVT gelişme riski bulunduğu unutulmamalıdır. Hastalar görmenin daha kötüye gitmesinin önemi konusunda önceden bilgilendirilmedi. İskemik tip SRVT olgularında NVG gelişme riski yüksek olduğundan prognoz bunlarda daha kötüdür, dolayısıyla daha yakın takip gerektirirler. İskemik tipte hastaların 2/3'ünde iriste NV ve NVG gelişebilmektedir. En az %90 hastada 1/10 ve daha az düzeyde görme vardır. Noniskemik SRVT olgularında %10 hastada görme 10/10 seviyesine ulaşır, 50'sinde 1/10 civarında kalır, ancak büyük bir kısmında 4/10 ve daha iyi görme seviyesi elde edilir

RVDT olguları 3- 4 aylık aralarla takip edilmelidir. Bir yıl sonra hastaların yaklaşık 1/3'ünde tedavisiz,1/3'nde tedavi ile görme 5/10 ve üstüne çıkar. Ancak 1/3 hastada makula ödemi ve iskemisi, retina altında fibrozis gelişimi, epiretinal

membran oluşumu ve vitreus kanamasına bağlı olarak vizyon kaybı ortaya çıkar. İşkemik tip olguların yarısında NV gelişebilir. Bu hastalara uygulanacak sektörel laser tedavisi vitreusa kanama riskini %30- 50 azaltır(67,70).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubu üyeleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalardan seçildi. 43 bireyin retinal ven tıkanıklığı (kök ve dal) olan 43 gözü hasta grubu, 43 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu Göz Polikliniğine başvuran ve sistemik herhangi bir rahatsızlığı olmayan 50-75 yaş arası bireylerden seçildi. Kontrol grubunda 19 kadın 24 erkek toplam 43 hasta bulunuyordu.

Hasta grubu 50- 80 yaş arası 18'i kadın 25'i erkek bireylerden oluşturuldu. Hastaların 24'ünde (%54,5) sağ göz, 19'nda (%43,2) ise sol göz tutulumu vardı. Hastaların diğer gözlerinde geçirilmiş ven tıkanıklığı veya DM' ye bağlı retinal değişiklikler görülmedi. Hastaların hepsinde Hipertansiyon hikayesi, 15'inde DM mevcuttu. Bunların 31'inde(%70,5) RVDT, 12'sinde(%27,3) SRVT mevcuttu. Hastaların 30'u(%68,2) iskemik, 13'ü(%29,5) noniskemik tip RVT'liydi.

Göz polikliniğe görme kaybı şikayeti ile gelen bu hastalardan anamnez alındı. Hastaların vizyon düzeyi, tansiyon oküler düzeyi(Pnömotometre), biyomikroskop ile ön segment ve panfundoskop (Volk, USA) ile fundus muayeneleri ayrıntılı olarak aynı hekim tarafından yapıldı.

Hastaların iskemik ve noniskemik mi olduğunu değerlendirmek amacıyla FFA çekilmesine karar verildi. İşlem öncesi hastaların tansiyon ve şeker düzeyleri poliklinikte değerlendirildi. Hastalara 10'ar dakika arayla her iki gözüne 3 sefer Siklopentolat damla döküldü. Çekim işlemi aynı doktor tarafından yapıldı. FFA çekimi için açılan damar yolundan her hastadan 4 cc venöz kan alındı.. Çekim sonrası hastaların şeker ve tansiyon kontrolleri tekrar yapıldı, bulantı- kusma gibi şikayetleri önlemek amacıyla bol sıvı alımı önerildi. Hastalardan deneyimli personel tarafından alınan kan örnekleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında uygun koşullarda santrüfuj edilerek serum örnekleri analiz edilinceye kadar - 80 °C de saklandı. Analiz için uygun koşullarda serum örnekleri

özdürölerek serum Ang-1 (R&D systems, Cat no:DANG10, Abingdon,UK), Ang-2 (R&D systems, Cat no: DANG20, Abingdon,UK), VEGF (R&D systems, Cat no: DVE00, Abingdon, UK) ve ESM-1 (CUSABIO,Cat no:CSB- E16530h, CHINA) düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

3.1. İstatistiksel Analizler

İstatistik analizleri SPSS 20. 0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değeriendirildi. Hasta ve kontrollere ait serum Ang-1, Ang-2,VEGF ve ESM-1 değeriilerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklemlerde t- testi (independent- testi, Student t testi) ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon pearson korelasyon analizi ile değeriendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verildi. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Kontrol grubunun yapılan oftalmolojik muayenelerinde vizyon düzeylerinin bilateral 10/10, tansiyon oküler düzeylerinin normal aralıkta, ön segment muayenesinde 15 hastada geçirilmiş katarakt operasyonuna sekonder arka kamara IOL mevcuttu. Fundus muayenesinde retina normal olarak değerlendirildi.

Hasta grubunun yapılan oftalmolojik muayenesinde vizyon düzeyleri en kötü el hareketleri seviyesin (EHS) ile en iyi olan 6/10 düzeyleri arasında idi. Tansiyon oküler bütün hastalarda normal olarak ölçüldü. 20 hastanın etkilenen gözlerinden geçirilmiş katarakt operasyonuna sekonder arka kamara IOL olduğu belirlendi. Hastaların yapılan fundus muayenelerinde SRVT olgularında yaygın mum alevi şeklinde intraretinal kanamalar, yumuşak eksudalar, maküler ödem ve optik diskte hafif- orta düzeyde ödem görülürken, RVDT olgularında tıkalı venlerde genişleme ve kıvrımlanma artışı, intraretinal kanamalar ve yumuşak eksudalar görüldü. Hastalarda RVT düşünülerek FFA çekilmesine, maküler ödem varlığını daha net görebilmek amacıyla da OKT çekilmesine karar verildi. OKT’de hastalarda kök tıkanıklıklarında daha fazla olmakla birlikte çeşitli düzeylerde kistoid maküler ödem olduğu tespit edildi.

FFA’ da etkilenen venlerde dolun gecikmesine bağlı hipofloresans, etkilenen damarda venöz dolun gecikme ve kapillerlerde kıvrımlanma artışı görüldü. İlerleyen fazlarda maküler alanda sıvı kaçağına bağlı hiperflöresans görünüm mevcuttu.

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler ve istatistiksel anlamlılık anlamlılık düzeyleri Tablo-1’de görülmektedir. Hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik olarak karşılaştırılması.

Parametre	Hasta	Kontrol	p
Yaş	62,23 ± 10,19	60,27 ± 5,53	0,267
Cinsiyet (E/K)	25 / 18	24 / 19	0,977
Sistemik hastalık	43 HT/ 15 DM	Yok	

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus.

Hastaların 24'ünde (%54,5) sağ göz, 19'unda (%43,2) sol göz tutulumu mevcuttu. Hasta grubunda 31 RVDT (%70,5), 12 (%27,3) SRVT mevcuttu. Bunların 30'u (%68,2) iskemik, 13'ü (%29,5) noniskemik tip RVT hastalarıydı.

Hasta ve kontrol grubuna ait serum Ang-1, Ang-2, VEGF ve ESM-1 düzeyleri ve anlamlılık düzeyleri Tablo-2 'de görülmektedir. Hasta grubunda serum Ang-1, Ang-2, VEGF ve ESM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olarak belirlendi.

Tablo 4.2. RVT'si olan hastalarla, kontrol grubunun serum Ang-1,Ang-2, VEGF, ECM-1 düzeyleri

Parametre	Hasta	Kontrol	p
Ang-1 (pg/ml)	49832,96 ± 8162	40355,03 ±15891,7	0,008
Ang-2 (pg/ml)	3508,35 ± 1333,14	2329,08 ± 893,35	0,001
VEGF (pg/ml)	289,53 ± 92,58	204,51 ± 34,46	0,002
ESM-1 (ng/ml)	10,54 ± 2,99	7,36 ± 1,62	0,001

Ang-1: Angiopoietin- 1, Ang-2: Angiopoietin- 2, VEGF: Vaskuler endothelial growth factor, ESM-1: Endothelial cell- specific molecule- 1.

VEGF, Ang-1, Ang-2 ve ESM-1 serum düzeyleri iskemik ve noniskemik RVT'lerde karşılaştırıldı. İskemik tipte ESM-1 düzeyleri anlamlı yüksek görüldü (p=0,003). Sonuçlar Tablo-3'te gösterildi.

Tablo 4.3. VEGF, Ang-1,Ang-2 ve ESM-1 serum seviyelerinin iskemik ve noniskemik RVT’li hastalarda karşılaştırılması.

Parametre	İskemik RVT	Noniskemik RVT	p
VEGF (pg/ml)	289,04 ± 98,38	283,92 ± 81,52	0,974
ESM-1 (ng/ml)	11,22±2,72	8,67±2,79	0,003
Ang-1 (pg/ml)	52378,60 ± 17630,14	42309,64 ± 11658,85	0,146
Ang-2 (pg/ml)	3480,01 ± 1432,92	3547,83 ± 1180,40	0,983

VEGF: Vaskuler endothelial growth factor, ESM-1: Endothelial cell- specific molecule- 1, Ang-1: Angiopoietin- 1, Ang-2: Angiopoietin- 2.

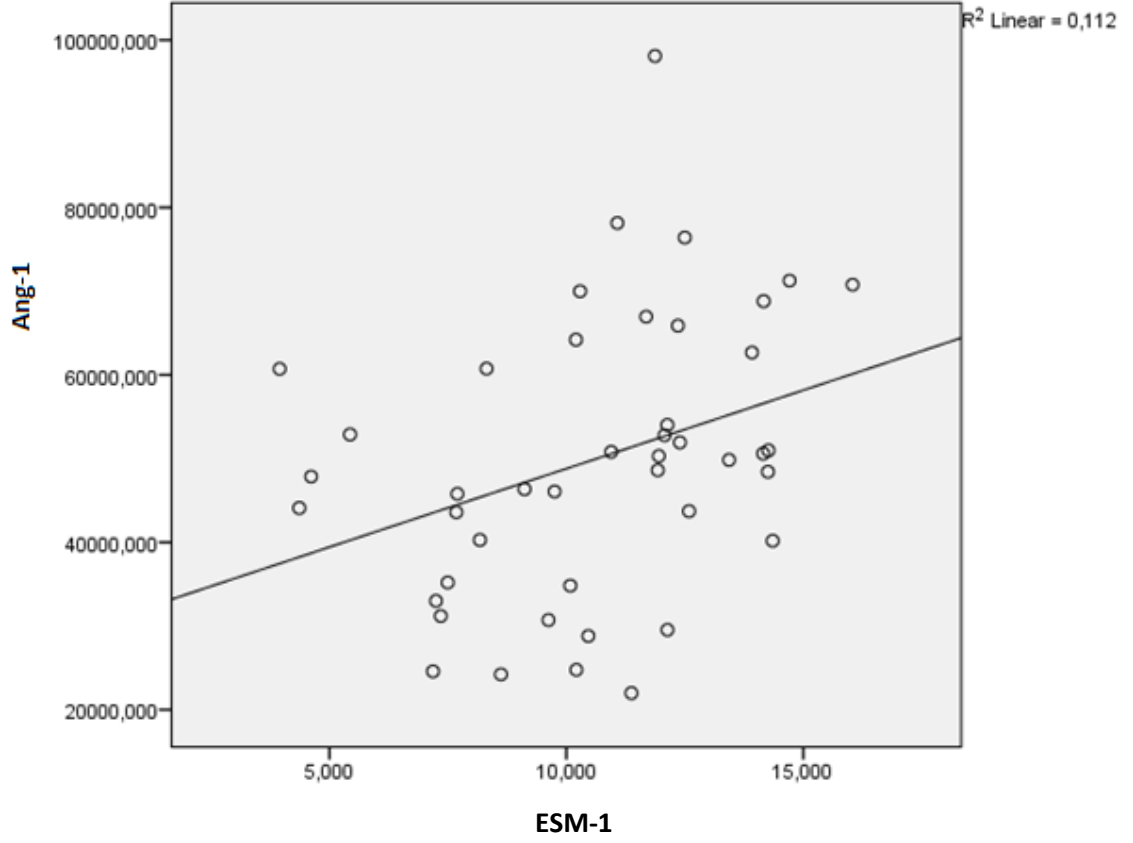
VEGF, Ang-1, Ang-2 ve ESM-1 serum düzeyleri SRVT ve RVDT’ler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirlendi (p>0,05). Sonuçlar Tablo-4’te gösterildi.

Tablo 4.4. VEGF, Ang-1,Ang-2 ve ESM-1 serum seviyelerinin SRVT ve RVDT’si olan hastalarda karşılaştırılması.

Parametre	RVDT	SRVT	P
VEGF (pg/ml)	294,19 ± 101,52	270,18 ± 64,99	0,570
ESM-1 (ng/ml)	9,93±3,04	11,78±2,31	0,054
Ang-1 (pg/ml)	49653,86 ± 16938,77	48509,47 ± 16363,81	0,977
Ang-2 (pg/ml)	3689,90 ± 1489,95	3011,27 ± 721,37	0,185

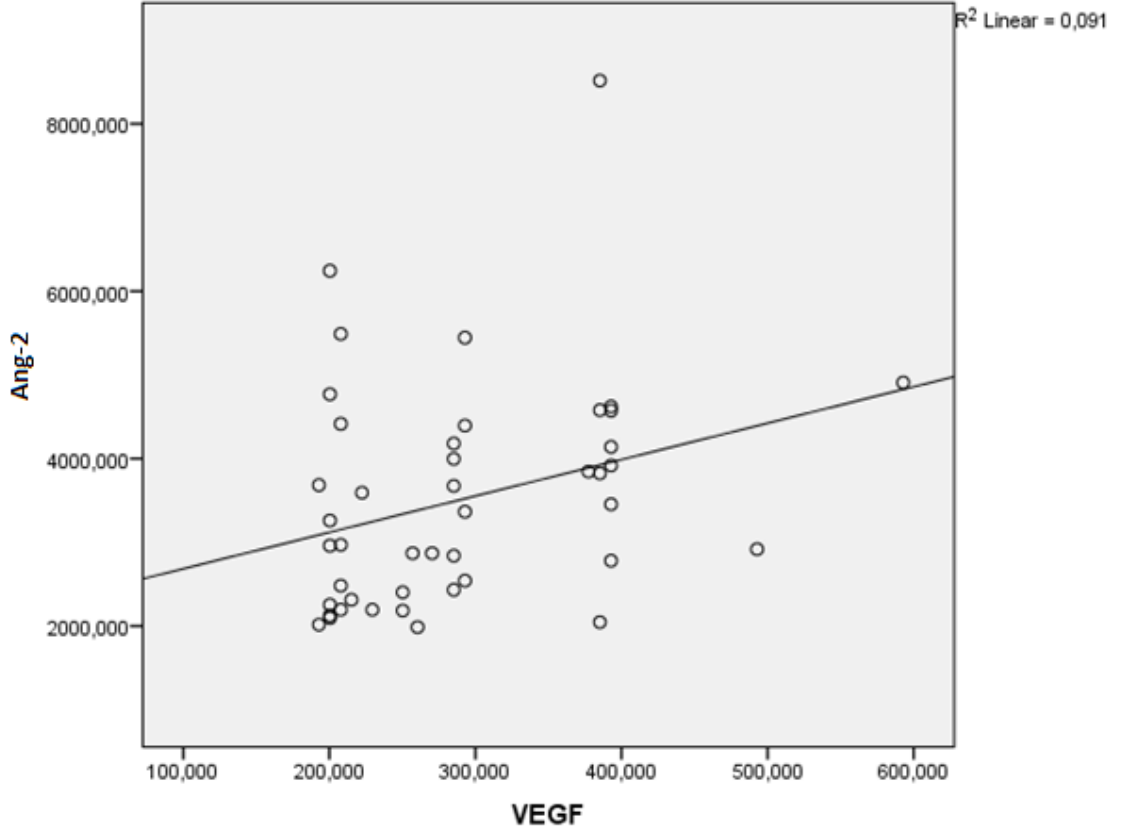
VEGF: Vaskuler endothelial growth factor, ESM-1: Endothelial cell- specific molecule- 1, Ang-1: Angiopoietin- 1, Ang-2: Angiopoietin- 2.

Hasta grubu için serum ESM-1 ile Ang-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir pozitif korelasyon vardı (p=0,026, r=0,335). (Şekil 1)



Şekil 4.1. Hasta grubunda Ang-1 ile ESM-1 arasındaki korelasyon grafiği (Ang-1:Angiopietin1, ESM-1: Endothelial cell- specific molecule- 1)

Hasta grubu için serum VEGF ve Ang-2 değerleri arasında istatistiksel anlamlı zayıf bir pozitif korelasyon olduğu belirlendi ($p=0,046$, $r=0,305$) (Şekil 2). Diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon belirlenemedi ($p>0,05$).



Şekil 4.2. Hasta grubunda VEGF ile Ang-2 arasındaki korelasyon grafiği. (VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Ang-2:Angiopoietin- 2)

5. TARTIŞMA

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), oftalmologların sıklıkla karşılaştığı, DRP'nin ardından en sık görülen retinal damar hastalığıdır. (1) Ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Maküla ödemi, RVDT 'lerde görme kaybının en önemli nedenidir. Maküla ödemi retinal hipoksi ile, görme keskinliğindeki azalma ise foveadaki hipoksi ile ilişkilidir. VEGF oftalmolojide özellikle; diabetik maküla ödemi, YBMD, SRVT, RVDT, proliferatif DRP, psödo fakik kistoid maküla ödemi gibi vasküler permeabilitenin arttığı ve oküler neovaskularizasyonun görüldüğü hastalıklarda rolü olduğu düşünülen anjiyojenik bir faktördür. Retina hastalıklarında göz içerisinde neovaskularizasyonun gelişmesi ve vasküler permeabilitenin artmasında rol oynayan en önemli anjiyogenik faktörün VEGF olduğu gösterilmiştir. (36,37).

Han ve arkadaşlarının koroner kalp hastalığı olan ve perkütan koroner girişim yapılan hastalar serum VEGF yönüyle incelenmiş. Perkütan cerrahi girişim koroner hastalığı olanlarda etkin bir tedavi olmasına rağmen tedavi sonrası kötü prognozlu iskemik hadiselerle sebep olabilen bir yöntemdir. Çalışmada serum VEGF düzeylerinin hastalığın prognozuyla ilişkisi amaçlanmıştır. Çalışmada koroner kalp hastaları incelenmiştir. Serumda ELISA yöntemiyle VEGF bakılmış. Hastalarda VEGF düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş. Sonuç olarak düşük serum VEGF düzeylerinin, perkütan koroner girişim sonrası koroner kalp hastalarında kötü klinik sonuçlar doğurabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. (79)

Bărbulescu ve arkadaşlarının SLE'li hastalarda yaptıkları çalışmada serumda VEGF düzeyleri ile mikrovasküler hasarın şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemişler. SLE hastaları ile kontrol grubu mukayese edilmiş. Hasta grubunda Serum VEGF düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Sonuç olarak VEGF'in hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde, sistemik hasarın daha iyi anlaşılmasında, tedavinin kişiselleştirilip sonuçlarının geliştirilmesinde faydalı olabileceği kanısına varılmış. (80)

Kazsa ve arkadaşları, RVT'si olan hastaların gözyaşı sıvısı ve serum düzeyinde VEGF düzeylerini araştırmışlar. Tanı anında, bir hafta ve dört hafta sonrasında RVT olan gözlerdeki gözyaşı sıvısındaki VEGF seviyeleri hastaların diğer gözlerindeki gözyaşı seviyeleri ile mukayese edildiğinde anlamlı olarak yüksek bulunmuş. RVT'li hastaların serum ve gözyaşı VEGF düzeyleri arasında zayıf ama anlamlı pozitif korelasyon bulmuşlar. Bu çalışmayla RVT'li hastalarda serum ve gözyaşı sıvısı seviyelerinin maküler ödemin şiddetini ve tedavinin etkinliğini tahmin etmede faydalı olabileceği ifade edilmiş. (81)

Mahdy ve arkadaşlarının DM'li olgularda yapmış olduğu çalışmada DM'nin vasküler komplikasyonlarının progresyonunda VEGF'in rolü araştırılmış. Kontrol grubuyla karşılaştırmalı çalışmada serum VEGF düzeylerinin özellikle mikro ve makrovasküler komplikasyonlu hastalarda önemli oranda arttığını bildirmişler. Kontrollü diabeti olan olgularda kontrolsüz olanlara göre serum düzeylerinin azaldığını göstermişler. Uygun PRF 'li diabetik retinopatili hastalarda, anjiogenik bir madde olan VEGF'in diabet komplikasyonlarında NV'yi yansıtmada faydalı olabileceğini belirtmişler. (82)

Noma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitre sıvısında maküler ödemi olan RVDT hastalarında inflamatuvar moleküller incelenmiş. Vitreus sıvısında VEGF, çözümlü VEGF reseptör 2 (sVEGFR- 2), çözümlü interselüler adezyon molekülü- 1 (sICAM- 1), interlökin 6 (IL- 6), monosit kemotaktik protein 1 (MCP- 1), pentraxin 3 (PTX3) ve pigment epitel- türetici faktör (PEDF) molekülleri bakılmış. Bu moleküllerin maküler ödemli RVDT'li hastalarda retinal vasküler geçirgenlikte güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ifade etmişler. Sonuçların maküler ödemin anlaşılmasında ve RVDT'de yeni tedavi gelişimi için faydalı olabileceğini söylemişler. (83)

Sharma ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, serum VEGF düzeylerinin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olan hastalarda rolünü araştırmışlar. Kontrol grubuyla yaptıkları karşılaştırmada serum VEGF düzeylerinin yüksek olduğunu görmüşler. Şaşırtıcı bir şekilde yaş tip YBMD'nin alt grupları arasında anlamlı

değişiklikler bulamamışlar. Bununla birlikte intravitreal anti- VEGF tedavisinin önemli düzeyde olmasa da sistemik VEGF düzeylerini azalttığını göstermişler. (84)

Çalışmamızda retinal ven tıkanıklığı olan hastalarla (dal ve kök) sağlıklı kontrol grubunda serum VEGF düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek serum VEGF düzeyleri tespit edildi. Hasta grubunun kendi içerisinde yapılan karşılaştırmada dal- kök ve iskemik- noniskemik tipler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ang-1; antiinflamatuvar özellik gösterir, endotelial hücre geçirgenliğini azaltır ve perisitlerdeki iyileşme aracılığıyla vasküler stabiliteyi artırır ve düz kaslarda kan hücrelerinin büyümesini uyarır. Ang-2 ise, inflamasyonu tetikler, vasküler regresyona, permeabilite artışına ve anjiogenezin filizlenmesine aracı olur. (8)

Yine Ang-2 Endotel stabilizasyonunu bozarak ve dış etkenlere karşı endoteli özellikle VEGF gibi anjiogenik maddelere, TNF- α ve IL- 1β gibi inflamatuvar sitokinlere karşı daha duyarlı hale gelmesine neden olur (57,58).

Li ve arkadaşları, DM'nin anjiopati ile ilişkisi yönüyle serum Ang-1 ve Ang-2 düzeylerini araştırmışlar. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma yaptıkları çalışmada serum Ang-2 seviyelerinin anjiopatisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğunu ve Ang-2 seviyelerinin insülin direnci olan hastalarda pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişler. Ang-1 düzeyinin ise insülin direnci olan hastalar arasında önemli olmayan korelasyon saptamışlar. Çalışmada, Ang-2'nin Tip-2 DM'nin vasküler komplikasyonlarıyla ilişkili olduğunu ifade etmişler. (85)

You ve arkadaşlarının diabet hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada LFK'nın serum Ang-1, Ang-2, Ang-1/Ang-2 oranı ve çözünebilir anjiopoetin reseptör Tie-2 seviyeleri üzerine etkileri araştırılmış. Ang-2 ve VEGF düzeylerinin non- proliferatif DRP'li olgularda diabeti olmayan retinopatilerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olduğu, en yüksek seviyeler proliferatif DRP'li hastalarda görülmüş. LFK yapılan 26 hastada serum Ang-2 ve VEGF seviyeleri anlamlı olarak düşük, Ang-1 ve Ang-

1/Ang-2 oranı zayıf bir şekilde yüksek bulunmuş. LF'nin serum Ang-2 ve VEGF seviyelerini azaltabildiğini ifade eden çalışmada Ang/Tie sisteminin ve VEGF'in, PDR'si olan Tip- 2 DM'li hastaların progresyonunda önemli rolü olduğunu belirtmişler. (86)

Rangasamy ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada Ang-2 'nin diabetik retinopatili hastalarda kan- retina bariyeri regülasyonunda rolünü araştırmışlar. Ratlarda ve insan retinal endotel hücrelerinde glukozla uyarılmış diabet oluştuktan sonra Ang-1 ve Ang-2 seviyeleri analiz edilmiş. Ang-2 protein sentezini retinal dokuda 8 hafta sonra artırmış, ratlara uygulanan intravitreal Ang-2 enjeksiyonu retinal vasküler permeabilityyi artırmış. Sonuç olarak Ang-2'nin diabetik retinopatili hastalarda vasküler permeabilitenin artırılmasında önemli bir rolü olduğu ifade edilmiş. (87)

Yaptığımız çalışmada retinal ven tıkanıklığı olan hastalarla (dal ve kök) sağlıklı kontrol grubunda serum Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek serum Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri tespit edildi. Hasta grubunun kendi içerisinde yapılan karşılaştırmada her iki parametre için dal- kök ve iskemik- noniskemik tipler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

ESM-1, kendine has çözünebilir bir endotelial dermatan sülfat proteoglikandır(9). ESM-1 dolaşımında tespit edilebilir bir maddedir ve endotel hücre aktivasyonu ve angiogenezi gösteren bir biyomarkerdir. (9) Endotel hücre markerı olan ESM-1, kanserden kardiyovasküler hastalıklara kadar endotel bağımlı patolojik hastalıklarda rol oynayan endotel disfonksiyonunu gösterir. ESM-1'in dokular üzerindeki endotelial adezyonun ve migrasyonunun gerçekleşmesinde VEGF, E-selektin, ICAM- 1 gibi çeşitli adezyon molekülleri rol alır. (63)

ESM-1, endotel hücrelerindeki VEGF- A'nın reseptörü üzerindeki etkisini kolaylaştırır ve endotelial geçirgenlik artar. (64) Bu yolla, aktive olmuş vasküler endotele, lökositlerin adezyonunu ve migrasyonunu sağlar.

Kose ve arkadaşlarının DM’li hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada DM ve serum ESM-1 düzeyleri değerlendirilmiş. Akut koroner sendromlu 11 DM hastası ile DM’si olmayan 42 akut koroner sendromlu hasta grubu karşılaştırılmış. DM’li grupta serum ESM-1 düzeyleri önemli düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. DM’si akut koroner sendromlu hastaların daha şiddetli vasküler hasara sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. (88)

Obstruktif uyku apne sendromu (OSAS), kardiovasküler hastalıkta mortalite ve morbiditeye sebep olan bir rahatsızlıktır. OSAS, olan hastalarla yapılan başka bir çalışmada,40 OSAS’lı 40 kontrol grubu karşılaştırılmış, OSAS grubunda serum ESM-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. ESM-1, OSAS in bağımsız ve önemli bir indikatörüdür. Ayrıca ESM-1düzeyleri hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu söylenmiştir. (89)

Behçet hastalığı multisistemik, tekrarlayan oral aftlar,genital ülserler,üveit ve cilt lezyonlarıyla seyreden kronik inflamatuvar vaskülitik bir hastalıktır. (90) Serum ESM-1 düzeylerinin Behçet hastalığında değerlendirildiği çalışmada, ESM-1 düzeyleri yüksek olduğu görülmüş. (91) Çalışmada serum ESM-1 değerlerinin; CRP(C reaktive protein),ESR(Eritrosit sedimentasyon hızı) ve Behçet hastalığının aktivitesi ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir.

Abu El- Asrar ve arkadaşlarının proliferatif DRP’li hastalarda yaptıkları çalışmada ESM-1 ile VEGF arasındaki bağlantı araştırılmış. ESM-1 ‘in proanjiojenik sinyallere cevaben endotel hücre aktivasyonunu sağladığını ve anjiogenik bir marker olduğunu ifade etmişler. Vitre örnekleri proliferatif DRP ve diabeti olmayan hastalarda ELISA yöntemiyle değerlendirilmiş. ESM-1,VEGF, çözünebilir vasküler endotelyal cadherin (sVE- cadherin) ve çözünebilir Endoglin (sEng) seviyeleri proliferatif DRP’li hastalarda anlamlı yüksek bulunmuş. ESM-1 seviyeleri aktif proliferatif DRP’li hastalarda, inaktif proliferatif DRP’li ve diabeti olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuş. ESM-1 ile VEGF ve sVE-cadherin molekülleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiş. Sonuç olarak proliferatif DRP’de ESM-1 artışının, anjiogenez ile ilişkili endotel hücre aktivasyonunun yansıması olabileceğinin önermişlerdir. (92)

Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serumda VEGF ve Ang-2 düzeyleri, inflamatuvar akciğer hastalığı olanlarda değerlendirilmiş. Hastalığın şiddeti ile ilgili olabileceği ifade edilmiş. Bizim çalışmamızdaki gibi bu çalışmada da VEGF ve Ang-2 arasında korelasyon tespit edilmiş. (93)

Bizim çalışmamızda retinal ven tıkanıklığı olan hastalarla (dal ve kök) sağlıklı kontrol grubunda serum ESM-1 düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek serum ESM-1 düzeyleri tespit edildi. Hasta grubunun kendi içerisinde yapılan karşılaştırmada her iki parametre için dal- kök tıkanıklıklığı olan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak iskemik- noniskemik ayırımı yapıldığında iskemik tipte istatistiksel olarak anlamlı yüksek sonuç elde edildi. (p=0,003)

Bu bilgilerden yola çıkarak; 43 bireyin retinal ven tıkanıklığı (kök ve dal) olan 43 gözü hasta grubu, 43 sağlıklı bireyin de kontrol grubu olarak alındığı çalışmamızda; RVT li hastaların serum ESM-1 düzeyi ile diğer anjiogenetik biyomarkerlar arasındaki bağlantıyı göstermeyi ve yine serum ESM-1 düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık. RVT'si olan hastalar ile kontrol grubunun serum örneklerinde bakılan Ang-1,Ang-2,VEGF ve ESM-1 düzeyleri karşılaştırıldı. Yapılan çalışmada bu maddeler hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi. ESM-1 düzeyleri iskemik tipte noniskemik tipe göre daha yüksek seviyelerdeydi ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Ang-1 ve Ang-2 ise hasta gurubunun kendi içerisinde (iskemik ile non- iskemik ve kök ile dal tıkanıklıkları) karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Yine VEGF hasta gurubunun kendi içerisinde (iskemik ile non- iskemik ve kök ile dal tıkanıklıkları) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.

Serum ESM-1 seviyesi, kardiovasküler hastalıklar için yeni bir marker olmanın yanında RVT hastalarında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. ESM-1, endotelial disfonksiyonu belirlemede yardımcı olmanın yanı sıra

endotel bağımlı patolojik hastalıklarda fonksiyonu olan bir moleküldür. Bu noninvaziv yöntem RVT'nin şiddetini ve tedavinin etkinliğini tahmin etmede yardımcı olabilir. Serum ESM-1 seviyelerinin daha fazla çalışmayla RVT olgularının tedavisinde hedefe ulaşmada faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmada 31'i RVDT(%70,5), 12'si(%27,3) SRVT olmak üzere toplam 43 RVT'si olan hasta ve 43 sağlıklı kontrol grubu incelendi.
2. Olguların yaş ortalamaları hasta grubunda $62,23 \pm 10,19$, kontrol grubunda ise $60,27 \pm 5,53$ 'tü.
3. Hasta grubunda 18 kadın 25 erkek, kontrol grubunda 19 kadın 24 erkek vardı.
4. Olguların 24'ünde(%54,5) sağ,19'unda(%43,2) sol göz tutulumu vardı.
5. 43 hastanın hepsinde HT mevcutken,15 tanesinde DM vardı.
6. 43 hastanın 30'u(%68,2) iskemik, 13'ü(%29,5) noniskemik tipteydi.
7. Hastaların ve kontrol grubunun serum örnekleri karşılaştırıldığında Ang-1,Ang-2,VEGF ve ESM-1 düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi. (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,001$, $p=0,002$ ve $p=0,001$).
8. Hastalar iskemik ve noniskemik olarak sınıflandırılıp biomarkerlar karşılaştırıldığında sadece ESM-1 istatistiksel olarak iskemik tipte anlamlı olarak yüksekti. ($p=0,003$)
9. Hastalar ven kök ve dal tıkanıklığı olarak sınıflandırılıp biomarkerlar karşılaştırıldığında iki grup arasında biomarkerlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)
10. Hasta grubu için ESM-1 ile Ang-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir pozitif korelasyon vardı. ($p=0,026$, $r=0,335$)
11. Hasta grubu için VEGF ve Ang-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir pozitif korelasyon vardı. ($p=0,046$, $r=0,305$)

KAYNAKLAR

1. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1984; 98:271-282)
2. Özmen MC, Özdek Ş. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı gelişen maküla ödeminde güncel tedavi yöntemleri. *Retina-Vitreus* 2008; 16(1):1-8.
3. Rehak J, Rehak M. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Current Eye Research.* 2008; 33:111-131.
4. S. Banai, M. T. Jaklitsch, M. Shou. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* 1994; 2183–2189
5. Othuyse, Moons L, Storkebaum E, *et al.* Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat. Genet* 2001 Jun; 28(2):131-8.
6. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, *et al.* Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med* 2000; 6:460–463
7. Pizurki L, Zhou Z, Glynos K, *et al.* Angiopoietin-1 inhibits endothelial permeability, neutrophil adherence and IL-8 production. *Br J Pharmacol* 2003; 139:329–336
8. Fagiani E, Lorentz P, Kopfstein L, *et al.* Cancer Res. Angiopoietin-1 and -2 Exert Antagonistic Functions in Tumor Angiogenesis, yet Both Induce Lymphangiogenesis. 2011 Sep 1; 71(17):5717-27.
9. S. Sarrazin, E. Adam, M. Lyon, *et al.* Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy, *Biochim. Biophys. Acta* 1765 (2006) 25-37.

10. Lassalle P, Molet S, Janin A, *et al.* ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996; 271:20458–64
11. A. Kali, K. S. R. Shetty. Endocan: a novel circulating proteoglycan, *Indian J. Pharmacol.* 46 (2014) 579-83.
12. A. Scherpereel, F. Depontieu, B. Grigoriu, *et al.* Endocan, a new endothelial marker in human sepsis, *Crit. Care Med.* 34 (2006) 532-37.
13. I. Balta, S. Balta, S. Demirkol, *et al.* Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease, *Br. J. Dermatol.* 169 (2013) 1066-70
14. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan, *Int. J. Cell Biol.* 2013 (2013) 705027
15. Azar NF, Davis EA. Embryology of the eye. In: Yanoff MY, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company, 1998: 22-27.
16. Apaydın C. *Anatomi*. Aydın P, Akova YA. *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara; Güneş Kitabevi, 2001; 3-25
17. Duker JS. Retina and vitreous. In: Yanoff MY, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company, 1998: 771-782.
18. Learning to read retinal OCT, Physicians who spend time understanding OCT's lexicon will discover its diagnostic value. BY Jessica G. Lee, MD and Richard B. Rosen, MD *Ophthalmology Management*, Volume: 19, Issue: July 2015, page(s): 44-46, 48

19. Williamson, T. H. Anatomy and Clinic Examination of the eye. Williamson T. H. Vitreoretinal Surgery, Heidelberg; Springer,2008,1-10
20. Mc Donnell JM. Ocular embryology and anatomy. In Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989; 1: 13-16
21. Özçetin H. Retina Hastalıkları. Klinik Göz Hastalıkları. Özçetin H. Bursa. Nobel Tıp Kitabevleri,2003,232-312
22. Karagül S. Periferik Retinanın Anatomisi, Varyasyonları ve Muayenesi. Ret-Vit 1995; 3:15-9
23. Dıraçoğlu A. Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile intravitreal bevacizumab ve triamsinolon asetonide'in kombine enjeksiyonunun etkinliğinin ve güvenilirliğinin karşılaştırılması, Prof. Dr. N. Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi,2009,İstanbul (Danışman:Prof. Dr. Ömer Faruk Yılmaz,Prof. Dr. Ahmet Demirok,Doç. Dr. Ziya Kapran,Prof. Dr. Hülya Güngel)
24. Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, Duker JS (eds): Ophthalmology. Mosby,2004:8.
25. Kanski JJ: Retinal Vein Occlusion. In: Clinical Ophthalmology 5th ed. India, Butterworth Heinemann2003; 14:455-62
26. Sharma A, D'Amico DJ. Medical and surgical management of central retinal vein occlusion. Int Ophthalmol Clin 2004; 1: 1-16
27. Retinacı Yönüyle Neovasküler Glokom Neovascular Glaucoma from the Aspect of Retina Specialist Gökhan GÜRELİK

28. Martin TJ, Corbett JJ. Neuro-Ophthalmology. Saint Louis: Mosby Company, 2000; 4: 67-68.
29. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch and central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1989; 21: 153-157
30. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1993; 116: 286-296
31. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: A prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1981; 1: 27-55.
32. Frangieh GT, Green WR, Barrquer-Somers E. Histopathological study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1132-1140.
33. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 1994; 42:109-32.
34. Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. Retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 2003; 100: 561-77.
35. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin N Am*. 2006; 19:335-44.
36. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, *et al*. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 445-50.
37. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, *et al*. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996; 103: 1820-8.
38. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, *et al*. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991; 266: 11947-54.

39. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
40. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUMB Life* 2001; 52: 61-66.
41. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-39.
42. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, *et al.* Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994; 145: 574-84.
43. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1219-28.
44. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, *et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-7.
45. Malecaze F, Clemens S, Simorer-Pinotel V, *et al.* Detection of vascularendothelial growth factor mRNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1476-82.
46. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, *et al.* Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-9.
47. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, *et al.* VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2155-62.

48. Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev* 1999; 13:1055–66.
49. Davis S, Aldrich TH, Jones PF, *et al.* Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell* 1996; 87:1161–69.
50. Sugimachi K, Tanaka S, Taguchi K, *et al.* Angiopoietin switching regulates angiogenesis and progression of human hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2003; 56:854–60.
51. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, *et al.* Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med* 2000; 6:460–63.
52. Pizurki L, Zhou Z, Glynos K, *et al.* Angiopoietin-1 inhibits endothelial permeability, neutrophil adherence and IL-8 production. *Br J Pharmacol* 2003; 139:329–36.
53. Hughes DP, Maron M, Brindle NP. The antiinflammatory endothelial tyrosine kinase Tie2 interacts with a novel nuclear factor- κ B inhibitor ABIN-2. *Circ Res* 2003; 92:630–36.
54. Feistritzer C, Mosheimer B, Sturn D, *et al.* Expression and function of the angiopoietin receptor Tie-2 in human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1077–84.
55. Daly C, Wong V, Burova E, *et al.* Angiopoietin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FKHR (FOXO1). *Genes Dev* 2004; 18: 1060–71.
56. Tsigkos S, Zhou Z, Kotanidou A, *et al.* Regulation of Ang2 release by PTEN/PI3-kinase/Akt in lung microvascular endothelial cells. *J. Cell. Physiol.* 2006; 207:506–11.

57. Mandriota SJ, Pepper MS. Regulation of angiopoietin-2 mRNA levels in bovine microvascular endothelial cells by cytokines and hypoxia. *Circ Res* 1998; 83:852–59.
58. Fiedler U, Reis Y, Scharpfenecker M, *et al.* Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- α and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med* 2006; 12(2):235-9.
59. Ziol M, Sutton A, Calderaro J, *et al.* ESM-1 expression in stromal cells is predictive of recurrence after radiofrequency ablation in early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59:1264–70.
60. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, *et al.* Endocan—a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology* 2014; 65:773–77.
61. Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, *et al.* Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 86:1213–20.
62. Aparci M, Isilak Z, Uz O, *et al.* Endocan and Endothelial Dysfunction. *Angiology*. 2015 May; 66(5):488-9.
63. Lee HG, Choi HY, Bae JS. Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease, *Kidney Int*. 86 (2014) 1079-81.
64. R. E. Gerszten, E. A. Garcia-Zepeda, Y. C. Lim, *et al.* MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions, *Nature* 398 (1999) 718-23.
65. S. Balta, S. Demirkol, T. Celik, *et al.* Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio, *Angiology* 64 (2013) 627-32.

66. S. St_ephane, M. Claude-Alain, D. Dominique, *et al.* Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer, *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 02 (2010) 47-52.
67. Venous Occlusive Disease. In: American Academy of Ophthalmology-Basic and clinical Science Course Section 12:retina and Vitreus. Singapore 2008-2009; 5:150-9.
68. Tıbbi Retina. İçinde: Tamçelik N,editör. Retina Ven Tıkanıklıkları SRVT tedavisi. 1. baskı İstanbul: TOD Yayınları; 2009 No:10 p190.
69. McIntosh RL, Mohammed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence base systematic review. *Ophthalmology* 2007; 114:835-54.
70. Morley MG, Heier JS. Venous Obstructive disease of the retina. In: Yanoff M, Duker JS eds. *Ophthalmology* 2nd ed. Spain, Mosby 2004; 8(5/115):862-9.
71. Mohammed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY. Interventions for CRVO: an evidence base systematic review. *Ophthalmology* 2007; 114:507-19.
72. Weiss JN, Bynoe LA. Injections of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with centralretinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2001; 108:2249-57.
73. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ *et al.* Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:164-50.
74. Bashshur ZF, Ma'luf RN, Allam S, *et al.* Intravitreal triamcinolone for the management of the macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 200; 122:1137-40.

75. Fialho SL, Rêga MB, Siqueira RL, *et al.* Safety and pharmacokinetics of an intravitreal biodegradable implant of dexamethasone acetate in rabbit eyes. *Curr Eye Res* 2006; 31: 525-34.
76. Opremcak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurz DE. Radial Optic Neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* 2006; 26:297-305.
77. Fekrat S, Goldberg MF, Finkelstein D. Laser Induced Chorioretinal Venous Anastomosis for Nonischemic Central or Branch Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmology*. 1998; 116:43-52.
78. The Central Retinal Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 486-91.
79. Han X, Liu L, Niu J, *et al.* Serum VEGF Predicts Worse Clinical Outcome of Patients with Coronary Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention Therapy. *Med Sci Monit*. 2015 Oct 26; 21:3247-51.
80. Bărbulescu AL, Vreju AF, Bugă AM, *et al.* Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus -correlations with disease activity and nailfold capillaroscopy changes. *Rom J Morphol Embryol*. 2015; 56(3):1011-6.
81. Kasza M, Balogh Z, Biro L, *et al.* Vascular endothelial growth factor levels in tears of patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Sep; 253(9):1581-6.
82. Mahdy RA, Nada WM, Hadhoud KM, El-Tarhony SA. The role of vascular endothelial growth factor in the progression of diabetic vascular complications. *Eye (Lond)*. 2010 Oct; 24(10):1576-84.
83. Noma H¹, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Feb; 131(2):160-5.

84. Sharma K, Sharma NK, Singh R, Anand A. Exploring the role of VEGF in Indian Age related macular degeneration. *Ann Neurosci*. 2015 Oct; 22(4):232-7.
85. Li L, Qian L, Yu ZQ. Serum angiopoietin-2 is associated with angiopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015 May-Jun; 29(4):568-71.
86. You QY, Zhuge FY, Zhu QQ, Si XW. Effects of laser photocoagulation on serum angiopoietin-1, angiopoietin-2, angiopoietin-1/angiopoietin-2 ratio, and soluble angiopoietin receptor Tie-2 levels in type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2014 Aug 18; 7(4):648-53.
87. Rangasamy S, Srinivasan R, Maestas J, McGuire PG, et al. A potential role for angiopoietin 2 in the regulation of the blood-retinalbarrier in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jun 1; 52(6):3784-91.
88. M. Kose, S. Emet, T. S. Akpınar, *et al*. Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study. *Angiology* 2015 Sep; 66(8):727-31.
89. N. Altintas, L. C. Mutlu, D. C. Akkoyun, *et al*. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. *Angiology*. 2015 Jun 15 90. I. Balta, G. Akbay, G. Kalkan, M. Eksioğlu. Demographic and clinical features of 521 Turkish patients with Behçet's disease. *Int. J. Dermatol*. 53 (2014) 564-69.
91. I. Balta, S. Balta, O. M. Koryurek, *et al*. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J. Am. Acad. Dermatol*. 70 (2014) 291-96.
92. Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, De Hertogh G, *et al*. The angiogenic biomarker endocan is upregulated in proliferative diabetic retinopathy and correlates with vascular endothelial growth factor. *Curr Eye Res*. 2015 Mar; 40(3):321-31.

93. Park HY, Hahm CR, Jeon K, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor and angiotensin-2 are associated with the severity of systemic inflammation rather than the presence of hemoptysis in patients with inflammatory lung disease. *Yonsei Med J.* 2012 Mar; 53(2):369-76.

