



KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof.Dr. Zeliha YAZAR

**RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI GEÇİREN HASTALARDA
PUPİLLA FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER**

Dr. Emre İstiklal DURGUNLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd.Doç.Dr. Halil Hüseyin ÇAĞATAY

KARS - 2016

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Programı kapsamında hazırlanmıştır.

ÖNSÖZ

Bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, bu günlere gelmemizde çok büyük emeği olan, tezimin hazırlanmasında değerli katkılarıyla bana yol gösteren, çok değerli hocam, Ana Bilim Dalı Başkanı'm Sayın Prof. Dr. Zeliha YAZAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanmasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgisini ve emeğini bizlere adayan, özverili, her zaman paylaşmayı ve dostluğu bize aşıl原因an, uzmanlığında büyük paya sahip olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe BURCU'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde ve göz hastalıklarını ve tedavilerini öğrenmemde büyük katkıları olan, göz cerrahisini en ince ayrıntılarına kadar sabırla öğreten ve tezimin hazırlanmasında bana her aşamada büyük yardımda bulunan değerli tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Halil Hüseyin ÇAĞATAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Daima yanımda olan, her sıkıntıda bizleri rahatlatan, her konuda yardıma koşan, deneyimlerini bizlerle paylaşan, uzmanlık eğitimimde büyük desteğini gördüğüm, çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Metin EKİNCİ'ye teşekkür ederim. Sayın Yrd. Doç. Dr. Yaran KOBAN'a teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık sürem boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma, Göz Hastalıkları Kliniği'nin tüm hemşirelerine, tüm personellerine teşekkür ederim.

Beni her zaman destekleyen ve her zaman yanımda olan çok değerli aileme, benimle yaşamı paylaşan sevgili eşim Meltem'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Emre İstiklal DURGUNLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
KISALTMALAR.....	5
ŞEKİL, GRAFİKLER	6
TABLolar	7
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2.GENEL BİLGİLER.....	10
2.1 Retina Ven Dal Tıkanıklığı.....	10
2.1.1 Patogenez.....	10
2.1.2 Retina Ven Dal Tıkanıklığı Risk Faktörleri	12
2.1.2.1Sistemik Risk Faktörleri	13
2.1.2.2 Oftalmolojik Risk Faktörleri	15
2.1.3 Klinik Bulgular ve Tanı	16
2.1.4 Retina Ven Dal Tıkanıklığı Tedavisi	22
2.1.5 Prognoz	29
2.2 Pupilla	30
2.2.1 Pupilla Işık Refleksi	35
2.2.2 Yakın refleksi	38
2.2.3 Pupilla Dilatasyonu	38
2.2.4 Anormal Pupiller Reaksiyonlar	39
2.2.4.1 Rölatif Afferent Pupilla Defekti	39
2.2.4.2 Işık-Yakın Disosiasyonu	41
2.2.4.3 Anizokori	41
2.2.5 Retina Ven Tıkanıklığı-Pupilla İlişkisi	45
2.3 Sirius Topografi	46
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1 İstatistiksel Analiz.....	48
4.BULGULAR.....	49
5.TARTIŞMA.....	58
6.SONUÇ.....	64
7.ÖZET.....	65
8.ABSTRACT.....	67
KAYNAKLAR.....	69

KISALTMALAR

RVDT	:Retina ven dal tıkanıklığı
BRVOS	:Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu
İVTA	:İntravitreal triamsinolon asetonid
VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YBMD	:Yaşa bağlı makula dejeneresansı
SRVT	:Santral retinal ven tıkanıklığı
HT	:Hipertansiyon
OKT	:Optik koherens tomografi
FFA	:Fundus floresein anjiyografi
NO	:Nitrik oksit
PEDF	:Pigment epitelinden türeyen faktör
VEGF-R	:Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü
VO	:Vizyon oküler(Görme Keskinliği)
USG	:Ultrasonografi
LX	:Lüks
RAPD	:Rölatif afferent pupilla defekti
FK	:Fotokoagülasyon

ŞEKİL VE GRAFİKLER

		Sayfa No
Şekil 1	:Alt temporal ven dal tıkanıklığı geçiren bir hastanın renkli fundus fotoğrafı	18
Şekil 2	:Üst temporal ven dal tıkanıklığı geçiren bir hastaya ait FFA görüntüsü	20
Şekil 3	: Fovea santralinden geçen vertikal okt kesiti ve demarkasyon hattı	22
Şekil 4	: Fotopik, mezopik ve skotopik vizyonların özellikleri	33
Şekil 5	: İris dilatatör ve sfinkter kasları	34
Şekil 6	: İris kaslarının sempatik ve parasempatik innervasyon bağlantıları	35
Şekil 7	: Pupilla ışık refleksinin afferent ve efferent yolları	36
Şekil 8	: Pupillografi çekim görüntüsü	46
Grafik 1	: RVDT saptanan gözlerin sağ/sol dağılım grafiği	51
Grafik 2	: RVDT saptanan gözlerin alt temporal/üst temporal bölge dağılım grafiği	52
Grafik 3	: Kontrol ve hasta gruplarında yapılan görme keskinlikleri verileri	54

TABLolar

	Sayfa No
Tablo 1 : Hastaların cinsiyet dağılımı	49
Tablo 2: Hastaların yaş dağılımı.....	49
Tablo 3: Ek hastalık tablosu	50
Tablo 4: Retina ven dal tıkanıklığı tespit edilen gözlerin demografik özellikleri	51
Tablo 5: Görme keskinliklerine göre hasta sayıları ve oranları.....	53
Tablo 6: Görme keskinliği verileri	53
Tablo 7: Hastaların çeşitli aydınlatma koşullarındaki pupil çap verileri.....	55
Tablo 8: Yaşlara göre pupil çap verileri	56
Tablo 9: Görme keskinliğine göre sınıflandırılan gözlerin pupil çap ölçümleri ..	56
Tablo 10: Hastaneye başvuru süresine göre pupil çap ölçümleri	57
Tablo 11: RVDt kadranına göre sınıflandırılmış pupil çap verileri	57

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Retina damar sistemi hastalıkları içerisinde görülme sıklığı açısından diyabetik retinopatiden sonra ikinci sırayı alan Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) günümüzde görme azalmasına sebep olan önemli bir patolojidir(1). Daha çok ileri yaşlarda görülür ve kadın/erkek oranı eşittir. Eye Disease Case-Control Study grubunun çalışmalarında RVDT gelişmesinde sistemik hipertansiyonun en önemli risk faktörü olduğu ortaya konmuştur(2).

Retina ve dal tıkanıklığı gelişen hastalar genellikle ağrısız görme kaybı nedeniyle hekime başvururlar. Haftalar aylar içinde hemorajilerin ve eksudaların çekilmesinden sonra başka bir patoloji yoksa görmenin tamamen düzelmesi olasıdır. Eğer görme keskinliğinde beklenen düzelme meydana gelmedi ise bu hastalarda çekilen fundus floresein anjiyografide retina ven dal tıkanıklığındaki esas görme kaybının nedenleri olan makula ödemi ve makula iskemisinin neden olduğu gözlenmiştir(3,4).

Pupilla, irisin ortasında bulunan, göze giren ışık miktarını ayarlayan, akomodasyon özelliği ile sferik ve kromatik aberasyonları engelleyen anatomik bir yapıdır. Normal ışıklandırılmış bir odada ortalama 3 mm olan pupilla çapı çeşitli aydınlatma koşullarından, emosyonel farklılıklardan, hastalıklardan ve çeşitli ilaç kullanımlarından etkilenebilmektedir.Pupilla muayenesi ile 2. ve 3. kranial sinirler, sempatik sinir sistemi ve görme düzeyi ile ilgili bilgiler edinilmektedir. İris sfinkter kası mezensefalonda yer alan Edinger-Westphal nükleusu tarafından, iris dilatatör kası ise posterior hipotalamustan başlayan sempatik lifler tarafından kontrol edilir.

Pupilla refleksi arkında gelişebilen herhangi bir patoloji ise pupillanın bu görevini etkileyerek ışığa karşı oluşan cevabı bozmaktadır(5).

Bu çalışmamızdaki amaç pupilla ışık refleksinin afferent bölümünün başlangıç noktası olan ve retinal ven tıkanıklığına sekonder beslenmesi ve oksijenizasyonu bozulan fotoreseptörler, bipolar nöronlar ve ganglion hücrelerinin etkilenmesi sonucunda farklı aydınlatmaya sahip ortamlarda retina ven dal

tıkanıklığı geçiren gözler ile aynı kişilerin sağlam gözleri arasında ortaya çıkan pupilla boyutlarında değişiklik olup olmadığını ortaya koymaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 RETİNA VEN DAL TIKANIKLIĞI

Retina ven dal tıkanıklığı ilk kez Leber tarafından 1877 yılında “Hemorajik Retinitis” şeklinde tanımlanmıştır. Retina damar sistemi hastalıklarında görülme sıklığı açısından diyabetik retinopatiden sonra ikinci sırayı alır ve santral retinal ven tıkanıklığına oranla üç misli daha sık görülür(1).

Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta ortaya çıkar. Daha çok 60-70 yaşlarında görülür. Retina ven dal tıkanıklıklarında görme azalmasının nedenleri arasında makula ödemi, makulanın non-perfüzyonu ve neovaskülarizasyona bağlı gelişen vitreus hemorajileri yer almaktadır. Makula ödemi retina ven dal tıkanıklığının en sık ve görmeyi azaltan en önemli komplikasyonudur(6). Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi, iç kan retina bariyerinin bozulması sonucunda, Starling yasasına göre damar yapılardan dokuya sıvı sızması sonucu ortaya çıkmaktadır(4). Makula ödemi retinal hipoksi ile, görme keskinliğindeki azalma ise özellikle foveadaki hipoksi ile ilişkilidir. Hipoksinin uzun sürmesi halinde geri dönüşümsüz olarak makulada yapısal değişiklikler ortaya çıkmakta ve kalıcı görme kaybı meydana gelmektedir. Retina ven dal tıkanıklığında genellikle 6-12 ay içinde makula ödemi ve hemorajiler kendiliğinden kaybolmaktadır. Bu olgularda sıklıkla kollateral damar sistemleri gelişmektedir(7).

2.1.1 Patogenez

Günümüzde hastalığın patogenezini net bir şekilde ortaya konmuş değildir. Retinada ve lamina kribrozanın arkasında arterler ve venler ortak adventisya kılıfı paylaşmaktadırlar. Ateroskleroz veya hipertansiyon gibi çeşitli sebepler dolayısıyla kalınlaşmış arterin adventisyasını paylaştığı vene yapmış olduğu baskı sonucunda ven lümeninde daralmaya sekonder gelişen trombüs suçlanmaktadır.

Ven dal tıkanıklığı olgularının yarısından fazlasında arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerinde venler yön değiştirerek arterlerin altından geçerler ve bunun sonucunda ven lümeninde fokal daralma meydana gelir(8). Aksiyal uzunluğu

az olan gözlerde vitreusun arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerine bası yapması sonucu ven dal tıkanıklığı riskinin arttığı gösterilmiştir(9).

Adventisyal kılıfın kontraksiyonu ve çeşitli sebeplerle sertleşen ve kalınlaşan arterin retina venine bası yapması, ayrıca retina arteri ve veninin anatomik ilişkisi nedeniyle aterosklerotik retina arteri kan akımında türbülansa yol açarak endotel hasarına neden olur ve bu da pıhtı oluşumuna zemin hazırlar(10). Histopatolojik çalışmalarda da arteriyovenöz çaprazlaşma ve tıkanıklık bölgesinde tromboz ve arter duvarında sklerotik değişiklikler olduğu ortaya konmuştur. Santral retinal ven tıkanıklığında (SRVT) pıhtı lamina kribrosa seviyesinde olup burada santral retina arter ve ven ile oldukça yakın ilişki içerisindedir. Retina ven dal tıkanıklığında pıhtı arter-ven çaprazlaşma bölgesinde olup burada arter ve ven ortak bir adventisyal kılıfla çevrilidir ve bu kılıfın kontraksiyonu ile ven lümeni daralmaktadır(11). Arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinin dışındaki bölgelerde oluşan tıkanıklıklarda enflamatuvar etiolojinin patogeneizde daha ön planda yer aldığı düşünülmektedir(12).

Literatürde RVDT'de kan akımındaki değişikliğin arter-ven çaprazlaşma bölgesinde damar duvar hasarına ve endotel proliferasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Normal gözlerde arter-ven çaprazlaşma yerlerinin yaklaşık % 70-75'inde arterler venleri üstten çaprazlamakta ve dal tıkanıkları da çoğunlukla arterlerin üstte seyrettiği bu tip kesişme yerlerinde olmaktadır(13).

Venin lokal olarak daraldığı bölgelerdeki kan akımının türbülansı sonucu oluşan endotel hasarının fundus flöresein anjiyografide flöresein sızıntısına ve trombozun boyanmasına neden olduğu düşünülmekteyse de akut dönemde oluşan retinal hemorajiler dolayısıyla bunu ortaya koymak zordur.

Tıkanıklığın distalinde retinal atrofi, retinal iskemi ve neovaskülarizasyon, intraretinal mikrovasküler anomaliler ve kistoid makula ödemi ortaya çıkması beklenen patolojilerin başında gelir. Tıkanan venin yaklaşık 3 hafta sonra kısmi olarak açılması venöz basıncın artmasına ve retinal ödeme yol açabilmektedir. Artmış venöz kan basıncı kollateral kapillerlere iletilmekte bunun sonucunda da türbülant kan akımının yol açtığı endotel hasarı ve hipoksiye bağlı olarak hemoraji ve eksudasyon meydana gelmektedir. Sinir liflerinin aksonal transportunun bozulması

sonucu ise sınırları daha belirsiz atılmış pamuk manzarasında yumuşak eksudalar meydana gelir.

Hipertansiyonun bu tabloyu tıkanıklığın proksimaline doğru hemodinamik değişikliklerle oluşan retrograd kan akımını azalttığı ve tabloyu daha da kötüleştirdiği gösterilmiştir(4). Tıkanan damarı çaprazlayan arteriolün geçici daralması, kapiller perfüzyonda bozulma, lokal kan akımında azalma ve hipoksi ile sonuçlanmaktadır.

Ven dal tıkanıklığı sonrası tıkanıklık bölgesinde nitrik oksit (NO) düzeyinin azaldığı gösterilmiştir(3). Nitroprusside gibi NO agonistleri ile de azalan NO'nin neden olduğu vazokonstrüksiyonun geri çevrilebileceği düşünülmüştür. Tedavide denenmiş fakat istenen sonuçlar elde edilememiştir.

Hipertansif veya diyabetik retinopatili olgularda ven dal tıkanıklığı ortaya çıktığında görsel prognozun kötü olmasının, mevcut olan mikroanjiyopati zemininde kollateral kapasitesinin normal bireylere göre daha az olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Ven dal tıkanıklığından sonra oluşan kollateral akım kapasitesi retina ödeminin miktarını ve klinik sonucu etkilemektedir. Ven dal tıkanıklığı akut evresi sonrası 6-24 ay içinde kollateral damarlar genişleyip venöz kan akımına uyum sağlarlar. Geç evrelerde kollateral damarların çoğu gerileyerek kapanır, az sayıda fakat büyük olan kollateraller genellikle kalır.

Ven dal tıkanıklıklarının hemen hemen tamamı temporal kadranda, bunların yarısından çoğunun ise arteriovenöz çaprazlaşmaların sık görüldüğü üst temporal kadranda olduğu ortaya konmuştur. Bütün ven dal tıkanıklıklarının yaklaşık % 17'si makulayı drene eden küçük damarların tıkanıkları ile oluşur. Olguların % 5-10'unda diğer gözde de ven tıkanıklığı gelişebileceği ortaya konmuş bir gerçektir. Diğer gözde ven tıkanıklığı gelişme ihtimali her yıl için yaklaşık %1'dir(14).

2.1.2 Retina Ven Dal Tıkanıklığı Risk Faktörleri

Retina ven dal tıkanıklığına neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar sistemik ve oftalmolojik risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılır; (7)

I-Sistemik risk faktörleri:

- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Ateroskleroz
- Diabetes mellitus
- Hematolojik nedenler
- Oral kontraseptif kullanımı
- Gebelik
- İnflamatuar nedenler

II- Oftalmolojik risk faktörleri:

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

2.1.2.1 Sistemik Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Eye Disease Case-Control Study grubunun çalışmalarında RVDT gelişmesinde sistemik hipertansiyonun en önemli risk faktörü olduğu ortaya konmuştur(2). Yüksek kan basıncı gözün perfüzyon basıncında artışa sebep olur ve göze gelen kan akımı artar. Artmış kan akımı otonöregülasyonla düzenlenir ve sonuç olarak vazokonstriksiyonla arterin damar lümeni daralır. Sıkça meydana gelen vazokonstriksiyon atakları arter duvarında fibrinoid nekroz ve skleroza yol açarak damarın sertleşmesine ve kalınlaşmasına neden olur. Bunun sonucunda arter ve venin ortak kılıfı paylaştığı yerde kalınlaşmış ve sertleşmiş arterin vene baskısı sonucunda oluşan trombüsün ven tıkanıklığına sebep olduğu düşünülmektedir(1).

Ateroskleroz: Aterosklerozda hipertansiyona benzer bir sonuç ile damar lümeninde daralmaya yol açarak kan akımında düzensizliğe neden olur. Yapılan bir çalışmada hipertansiyonun ven dal tıkanıklığına SRVT'ye göre daha yüksek oranda yol açtığı saptanmıştır. Bu durum hipertansif aterosklerotik değişikliklerin retina arterlerini daha fazla etkilemesi ve bu etkinin arter-ven çaprazlaşma yerlerinde ven lümenine yansması ile açıklanmaktadır(14).

Diabetes Mellitus: Diyabet varlığı majör bir bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir. Diabetes mellitusta anormal eritrosit kümeleşmesi, trombosit agregasyonu ve kümeleşmesinde artış mevcuttur. Ayrıca glukozun yüksek olması nedeniyle salınımı artan büyüme hormonu fibrinojen ve alfa 2 makroglobulin gibi serum proteinlerinin sentezini artırarak hiperviskoziteye neden olur. Ayrıca diabette

görülen bazal membran ve endotel hasarı da kan akımında değişikliklere yol açarak trombüs oluşumuna zemin hazırlamaktadır(15).

Hematolojik Nedenler: Eritrositlerde şekil değişiklikleri (orak hücreli anemi, sferositoz), plazma makromoleküllerinde artış (hipergamaglobulinemi, multipl myeloma, hiperlipidemi, hiperfibrinojenemi), kanın şekilli elemanlarında artış (polistemi, lösemi) gibi hiperviskozite yapan nedenler ve pıhtılaşma sistemindeki bozukluklar (protein C, S eksikliği, aktive protein C rezistansı, antitrombin 3 eksikliği) bütün sistemik trombozis olaylarında etken olduğu gibi RVT gelişiminde de önemli rol oynar(16).

Oral Kontraseptif Kullanımı: Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı bilindiği gibi damar duvarında intima proliferasyonuna ve pıhtılaşma sisteminde anormalliklere yol açarak pıhtı oluşumunda kolaylaşmaya neden olur. Ayrıca östrojen içeren ilaçlar venlerde genişlemeye yol açarak kan akımında düzensizliğe ve turbülansa neden olur ve sonuç olarak trombüs riskini arttırır(13).

Gebelik: Gebelikte artan östrojen sebebiyle ortaya çıkan venöz dilatasyona bağlı kan akımı bozukluğu trombüs oluşma riskini arttırmaktadır(13). Bunun dışında preeklampatik hamilelerde hipertansiyona sekonder olarak retina arterlerinde kalıcı sklerotik değişiklikler meydana gelmekte ve buna bağlı olarak yine trombüs oluşumu kolaylaşmaktadır(17).

İnflamatuvar Nedenler: Green ve arkadaşlarının santral retinal ven tıkanıklığı mevcut olan 28 olguda yaptığı prospektif histopatolojik çalışmada olguların % 48'inde pıhtı bölgesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterilmiş ve artmış inflamatuvar aktivitenin etyolojide rolü olduğu öne sürülmüştür(18). Dodson ve arkadaşları santral retinal ven tıkanıklığı mevcut olan olgularda serum C-reaktif proteini, sedimantasyonu, serum viskozite seviyelerini yüksek bulmuşlar ve olgularda inflamatuvar aktivitenin arttığını belirtmişlerdir(19). Paranasal sinüzit, kavernoöz sinüs trombozu, fasiyal erizipel, oftalmik herpes zosterin ven kök tıkanıklığı ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Retrobulber inflamasyon, optik nörit, orbita selüliti gibi çevre dokularda oluşan inflamasyon santral retina veninde de inflamasyona yol açarak SRVT'ye neden olabilir(20). Yapılan çalışmalarda genç yaştaki RVT olgularında sarkoidoz ve tüberküloza bağlı periflebit tespit edilmiştir

(21). Bu durum RVT'de özellikle dal tıkanıklığında inflamatuvar nedenlerin etyolojide rol oynayabileceğini göstermiştir. Bu durum genellikle periferik venöz yapılarda ortaya çıkan tıkanıklıklarda gözlenmektedir. Bazı yayınlarda Graves hastalığı, karotikokavernöz fistül, hepatit B aşısı, HIV virusu, human herpesvirus, sistemik lupus eritematozus, ve kan α -2 globulin seviyeleri ile SRVT arasında ilişki olduğu belirtilmiştir(22). Malignensi, büyük cerrahi travmalar, doğum, kalp krizi, lokal hipoksi ve diüretik kullanımı da venlerde staza ve viskozite artışına yol açabilir(23).

2.1.2.2 Oftalmolojik Risk Faktörleri

Primer Açık Açılı Glokom: Primer açık açılı glokom sinsi başlangıçlı bir hastalıktır. Yavaş ilerleyen bilateral fakat genellikle asimetric olarak başlayan bir hastalık özelliği göstermektedir. Glokomda göz içi basıncının (GİB) yükselmesi sonucu retina venlerinde staz ve kan akımında yavaşlama meydana gelir. Bunun sonucunda da bu damarlarda trombüs oluşumu kolaylaşmakta ve ven tıkanıklığı meydana gelmektedir(3). Primer açık açılı glokomda risk faktörleri göz içi basıncında ki artış ,yaş ve ırk, aile öyküsü ve genetik yatkınlık, diabetes mellitus, miyopi, solunum bozuklukları(Obstrüktif uyku apne sendromu), Alzheimer ve parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklar ve kan basıncındaki artış gibi faktörlerden oluşur.

Optik Disk Lezyonları: Optik disk drusen ve optik disk ödemi lamina kribroza düzeyinde retinal vene bası yaparak SRVT'ye yol açabilmektedir(24). Optik disk melanositomasının da santral retinal vene bası yaparak tıkanıklığa ve trombüs oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir(25).

Hipermetropi ve aksiyal uzunluk: Hipermetropide gözün aksiyal uzunluğu normalden kısa olduğu için sklera kanalı da daha dar bir yapıya sahiptir. Bu durum globdan çıkan venlerin karşılaştığı basıncın artmasına ve tıkanıklık meydana gelmesine altyapı oluşturmaktadır. Bu darlığa ek olarak komşu arterde meydana gelen sklerotik değişikliklerin de ven akımını olumsuz yönde etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Literatürde SRVT'si olan gözlerde aksiyel uzunluk kontrol grubuna göre daha kısa bulunmuştur(9). Aksiyal tip hipermetropilerde gözün aksiyal uzunluğu kısadır. Aksiyal uzunluğun kısa olması, skleral kanalın daha dar olmasına bunun sonucunda lamina kribrosa aralıklarının daha dar olmasına, dolayısıyla içinden geçen

sinir liflerinin ve damar yapılarının daha dar bir alandan sıkışarak geçmesine neden olur. Bunun sonucunda da ven tıkanıklığına altyapı ortaya çıkmış olmaktadır. Hipermetropi olmadan gözün aksiyal uzunluğunun kısa olduğu durumlarda da aynı durumun geçerli olduğu düşünülmektedir. Aksiyel uzunluğun retinal ven tıkanıklığı açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir(26).

2.1.3 Klinik Bulgular ve Tanı

Retina ven dal tıkanıklığı gelişen hastalar genellikle ağrısız ve ani başlangıçlı görme bulanıklığı ve görme alanı kayıplarından yakınır. Daha nadir olarak saniyeler-dakikalar süren geçici görme kaybı şikayeti ile ortaya çıkabilir. Bu şikayetlerin haftalar sonra görme kaybına ilerlemesinin, kısmi tıkanıklığı olan venin zamanla tam tıkanması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Eğer makula etkilenmemişse santral görme korunur. Görme azalması dışında hastalarda mikropsi ve metamorfopsi şikayetleri de görülebilir(3).

RVDT'de görme keskinliği 20/20 ile parmak sayma düzeyi arasında değişebilmektedir. Tedavisiz olgularda dahi hastaların yarıya yakınında 6 ay içinde görme keskinliği 20/40 ve üzeri düzeylere çıkabilmektedir(3). Olguların %70'inde 1 yıl içinde görme keskinliğinde 2 sıra ve daha fazla artış olduğu gözlenirken bir yıl sonra başvuran olgularda görme keskinliğindeki bu düzelme oranı %32'ye düşmektedir. Tedavisiz makular ven dal tıkanıklığı olgularının beşte birinde görme keskinliğinde düzelme görülebilir(27).

Görme keskinliğindeki azalmanın önemli sebepleri arasında ilk sırayı foveadaki hemoraji ve eksudalar almaktadır. Haftalar aylar içinde hemorajilerin ve eksudaların çekilmesinden sonra başka bir patoloji yoksa görmenin tamamen düzelmesi olasıdır. Eğer görme keskinliğinde beklenen düzelme meydana gelmedi ise bu hastalarda çekilen fundus floresein anjiyografide retina ven dal tıkanıklığındaki esas görme kaybının nedenleri olan makula ödemi ve iskemisi olduğu gözlenmiştir(3).

Makula ödemi major retina ven dal tıkanıklığının %60'ında, makular ven dal tıkanıklığının %84'ünde ortaya çıkar ve görme düzeyinin azalmasının önemli sebepleri arasındadır. Makula ödemi perfüzyon yokluğu sonucunda gelişiyor ise iskemik olabilir. Perfüzyonun olduğu makula ödeminde ise damar endotelial

hücreler arası sıkı bağlantıların hasarı sonucunda kan retina bariyerinin bozulduğu ve persistan floresein sızıntısının ortaya çıktığı görülür(28). Vasküler endotelial büyüme faktörü ve İnterlökin-6 gibi damar geçirgenliğini artıran faktörlerin aköz ve vitreus seviyelerinde artış gözlenmesi sonucunda bu faktörler makula ödemi ve kronik sızıntı ile ilişkilendirilmiştir(29). Tedavisiz iskemik olmayan makula ödemli gözlerin ancak üçte birinde spontan görsel iyileşme görülür. Uzun süreli makula ödeminin neden olduğu foveal retina pigment epiteli atrofisi, makular delik ve epiretinal membran gelişimi, persistan makula ödemiyle vitreoretinal traksiyonun görülmesi ve retina dekolmanı kronik dönemde görmenin az olmasının sebepleri arasında yer almaktadır(3).

Retina ven dal tıkanıklığında en fazla etkilenen bölge üst temporal bölgedir. Arter-ven çaprazlaşmalarının üst temporal bölgede daha sık olmasından dolayı RVDT bu bölgede daha fazla görüldüğü düşünülmektedir. Anatomik olarak nazal bölgedeki arter ve venler birbirlerine paralel olduğundan tıkanıklık en az bu bölgede görülür.

Retina ven dal tıkanıklığında tanı öykü ve klinik muayene ile konulabilir. Genellikle akut RVDT tanısı fundus muayenesinde tıkanan bir retina ven dal bölgesinde retinal hemorajilerin ve/veya makula ödeminin görülmesi ile tanı konulması mümkündür.

Fundus floresein anjiyografi ile retinanın perfüzyon durumu değerlendirilirken optik koherens tomografi (OKT) ile retinal kalınlık, makular ödem, epiretinal membran ve seröz makula dekolmanı varlığı değerlendirilebilir.

Oftalmoskopik Muayene

Retina ven dal tıkanıklığı için karakteristik oftalmoskopik bulgular mevcuttur. Bunlar arter-ven çaprazlaşma bölgesinde venöz dilatasyon ve kıvrımlanma artışı, retinada venin dağılımına uygun alanda mum alevi şeklinde ve nokta-benek hemorajiler, retinal eksudalar, etkilenen retina bölümünde ve etkilenmişse makulada ortaya çıkan ödemdir.



Şekil 1 : Alt temporal ven dal tıkanıklığı geçiren bir hastanın renkli fundus fotoğrafı

Kısmi tıkanıklıklarda klinik görünüm tam tıkanıklığa göre daha hafiftir. Bazen kısmi RVDT olan hastalarda ortaya çıkan hafif klinik tablo, hemorajilerde ve ödemde artış ve görme keskinliğinde azalma ile tam tıkanıklığa doğru ilerleme gösterebilir. Tam tıkanıklıklarda yaygın retina içi hemorajiler, yumuşak eksudalar görülür. Makulanın etkilenmediği retina ven tıkanıklıkları asemptomatik olabilir ve rutin fundus muayenesi sırasında tesadüfen tanı alabilirler.

Makular ven dal tıkanıklığı gelişen hastalarda görme keskinliği belirgin olarak düşer ve oftalmoskopik bulguları görmek mümkündür(27).

Etkilenen alanın drenajına yardım etmek için zamanla kollateral damarlar gelişir. İntraretinal hemorajinin dağılımı ven tıkanıklığının yerine göre değişiklik göstermektedir.

Mum alevi şeklindeki retina içi kanamalar haftalar aylar sonra kaybolabilir ya da daha uzun süre kalabilir. Bazen internal limitan membran ile hiyaloid arka yüzü arasında seviye veren retinanın önünde kanamalar ya da vitreus kanaması şeklinde

kanamalar da görülebilir. Pamuk atığı şeklindeki eksudaların daha çok retinal akloplazmik akımın durması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Akut fazda ortaya çıkan bulgular genellikle 6-12 aylık iyileşme süreci boyunca yavaş yavaş kaybolur(4).

Ven dal tıkanıklığının kronik fazında intraretinal hemorajiler absorbe olduktan sonra etkilenen retina bölgesinde segmental dağılım gösteren mikrovasküler anomaliler ve kollateraller gözlenir. Kollateral damarlar RVT'nda kronik dönemin tipik bulgularındandır. Kronik dönemdeki neovaskülarizasyonlar retina yüzeyinde ve vitreus içerisine kanamalara neden olabilir.

Retina, ven tıkanıklık bölgesinin proksimalinde sklerotik ve fibrotik hale gelebilir. Etkilenen alanı besleyen retina arterinde de daralma ve kılıflanma gibi patolojik değişiklikler ortaya çıkabilir. Mikroanevrizmalar, retinal katmanlar içerisinde küçük damar anomalileri, damarlarda incelme, kılıflanma, sert eksudalar ve kistoid makula ödemi kronik dönemde görülebilen diğer bulgulardır.

Bu patolojilerden en sık görüleni olan kistoid makula ödemi sıklığının % 25 ile % 90 arasında değiştiği bildirilmektedir(7).

Retina ven dal tıkanıklığı vakalarının yaklaşık beşte birinde kapiller perfüzyondaki duraksama ile ilişkili arteryel, venöz veya kapiller makroanevrizmalar geliştiği ortaya konmuştur(30).

Retina ven dal tıkanıklığı olgularının dörtte birinden daha az kısmında retina ve optik disk neovaskülarizasyonu geliştiği gösterilmiştir(3). Oluşan neovaskülarizasyonlar daha çok tıkanıklık sonrası ilk 1 yıl içinde gelişir ancak ilk 3 yıl içerisinde bu risk devam etmektedir. Neovaskülarizasyon gelişen hastalar tedavi edilmediğinde yarısından çoğunda preretinal veya vitreus hemorajisi gelişir ve bu olgularda 5 sıra ve daha fazla sıra görme kaybı görülme ihtimali mevcuttur(4). Ön segment neovaskülarizasyonu görülme ihtimali retinal ven kök tıkanıklığına göre oldukça nadirdir.

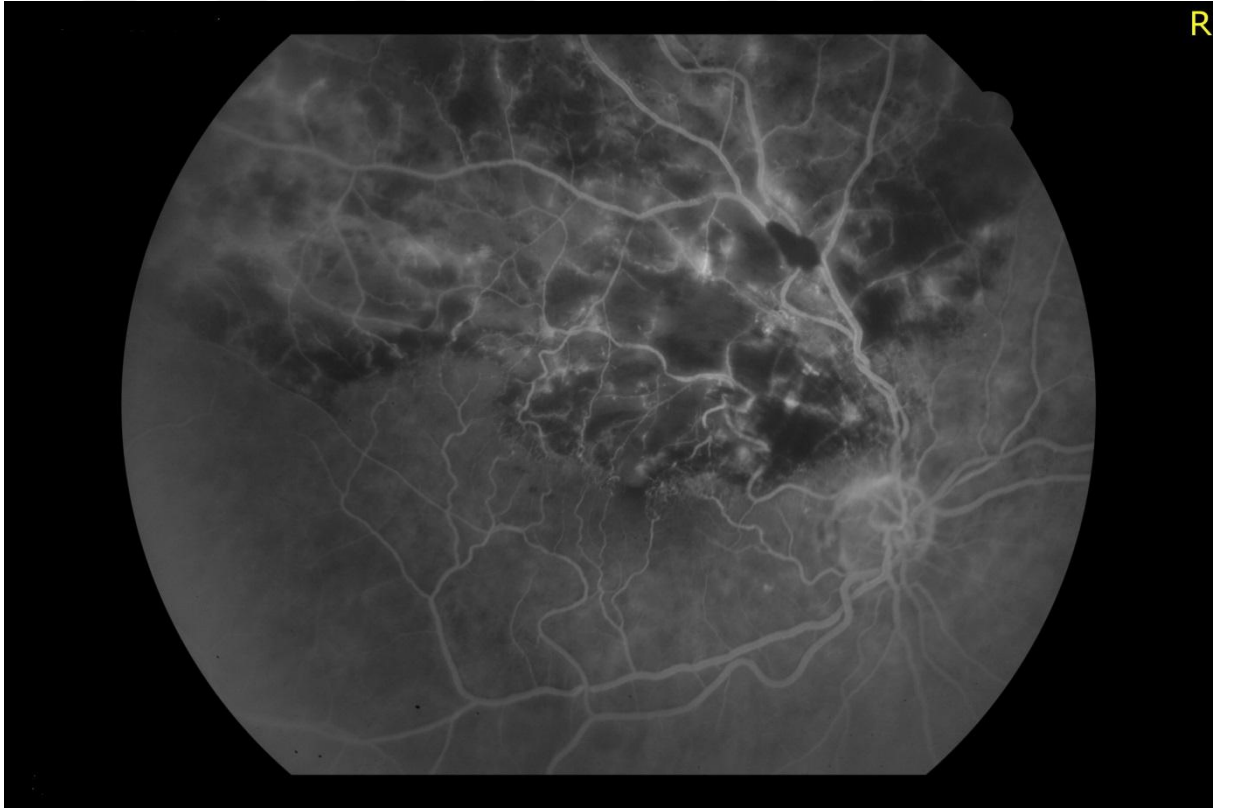
Retina Ven Tıkanıklığında Fundus Floresein Anjiografi

Retina ven tıkanıklığının ve makula ödeminin tanısını biomikroskopik fundus muayenesi ile koymak genellikle mümkündür. Tıkanıklık derecesinin tespiti ve takipte kullanılan önemli bir tanı aracı da fundus floresein anjiografidir. Fakat akut

dönemde hemorajiler floreseini bloke ettikleri için görüntüyü bozarak altta yatan iskemi ve diğer patolojik bulguların ortaya konmasını engellemektedir. Fundus floresein anjiyografide özellikle iskemik tipte yaygın hemorajilere ve perfüzyonun durduğu alanlarda belirgin hipofloresans gözlenirken , hemorajiler gerileyince iskeminin derecesi belirgin hale gelir.

Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken ven dal tıkanıklığında olduğu gibi patolojik durumlarda floreseinin ekstravasküler alana geçmesi ile kaçaklarının görülmesi floresein anjiyografinin ana mantığını oluşturur.

Akut dönemde çekilen floresein anjiyografide hemoraji alanında dolum defekti, etkilenen damarda venöz dolumda gecikme ve genişlemiş, kıvrımlanması artmış kapiller damarlar görülür(31). Tıkanan venin duvarları başta olmak üzere retina damarları floresein ile boyanabilir. Optik disk başında veya perifer retinada ortaya çıkan neovaskülarizasyonlar kendilerini floresein sızıntısı şeklinde ortaya koyarlar.



Şekil 2: Üst temporal ven dal tıkanıklığı geçiren bir hastaya ait FFA görüntüsü

Tıkanıklık makulayı etkilemişse makula ödemi ve kapillerler ile perfüze olmayan alanlar görülebilir. Bütün bunlara rağmen anjiyografik olarak görülmeyen fakat klinik olarak tanı konulabilen makula ödemi iskemiği gösterebilir. Kollateral kapillerler ise kronik dönemde hemorajilerin çekilmesi ile görülebilir duruma gelmektedir. Kollateral damarlar neovasküler damarların aksine floresein sızdırmamaları ile tanınabilirler (31).

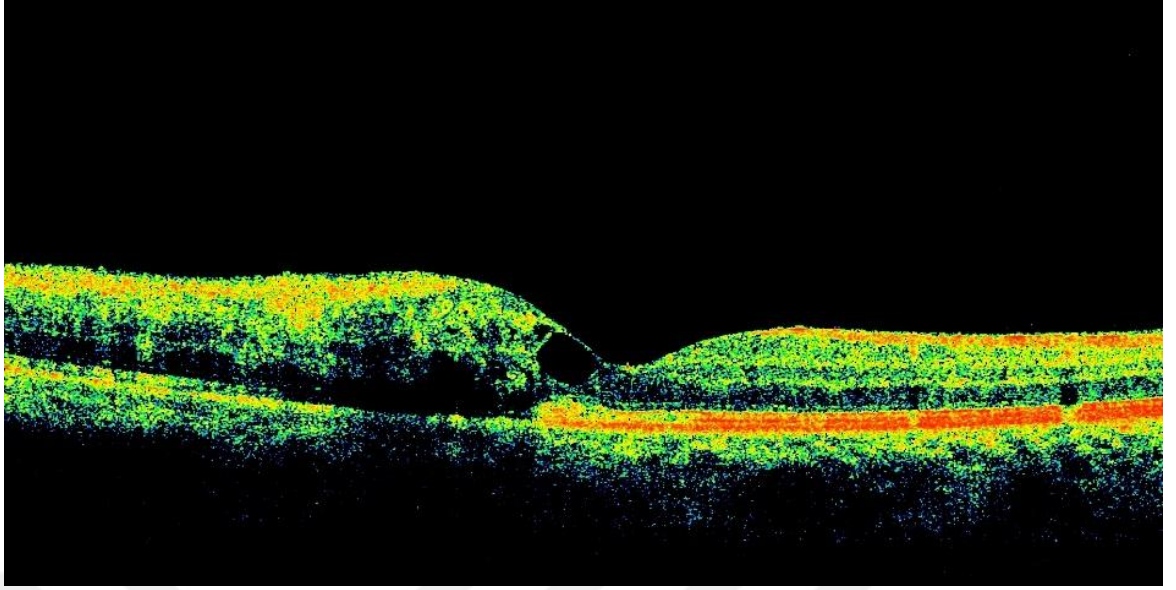
Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi başlangıçta çoğunlukla ortaya çıkan makula ödemi düzeyinin belirlenmesi, tedavi gerekliliğinin ve ne yönde olacağı yanında yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir tanı aracıdır.

Optik koherens tomografi dokuların enine histolojik kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü yeni bir yöntemdir(32). Oftalmik dokuların mikron düzeyinde yüksek rezolüsyonlu kesit imajlarını gösterebilen bir görüntüleme sistemine sahiptir. Noninvaziv ve nonkontakt bir teknik olan OKT ile nicel ölçümler yapılabilmekte bu yüzden oldukça kolay ve kullanışlı bir yöntemdir. Lazer diod ışık kaynağı tarafından yayılan 830 nm dalga boyunda ışık kullanılır. Çalışma prensibi B mod ultrasonografiye benzer olsa da B mod USG'den farklı olarak ses dalgaları yerine diod laser ışığı kullanılır ve nonkontakt olarak kullanılır. Bu yüzden USG'den farklı olarak akustik refle değil optik reflektivite ölçülerek kullanıcıya bu sonuçlar verilir.

Optik koherens tomografi vitreoretinal yüzeyin, vitreoretinal yapışıklık ve proliferasyonların gösterilmesinde, ayrıca makular hole, vitreomakular traksiyon sendromu (VMT), epiretinal membran (ERM), santral seröz korioretinopati (SSKR) ve yaşa bağlı makula dejeneresansı(YBMD)'nın tanı ve takibinde kullanılır.

Fovea santralinden geçen vertikal OKT kesitinde ven dal tıkanıklığı olan ve olmayan bölge arasındaki kalınlık farkından dolayı ortaya çıkan ödemli ve normal retina arasında horizontal demarkasyon hattının izlenmesi ven dal tıkanıklığı için patognomoniktir(33).



Şekil 3: Fovea santralinden geçen vertikal OKT kesiti ve demarkasyon hattı

2.1.4 Retina Ven Dal Tıkanıklığı Tedavisi

Sistemik Medikal Tedavi

Retina ven dal tıkanıklığında düşük molekül ağırlıklı dekstran, hiperosmotik ajanlar gibi farklı tedavi yöntemleri denenmiş fakat günümüzde bu tedavi yöntemlerinin etkin olmadıkları kabul edilmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili yayınlanan literatürde etkin sonuçlar alınamaması üzerine bu yöntem de RVDT tedavisinde rutin uygulamalar arasına girememiştir. Ayrıca antikoagülan olarak kullanılan ajanlar (heparin, varfarin vb.) ve trombolitik ajanların (doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz vb.) sistemik uygulamalarında etkinlik açısından anlamlı sonuçlar elde edilememesine ek olarak kanama bozukluklarına ve nihayetinde ölüme kadar varabilecek komplikasyonlar oluşabileceğinden bu ajanlar da tedavide kullanılmamaktadır(34). Sistemik olarak kullanılmalarının mevcut komplikasyonlarından kaçınmak için bu ajanlardan intravitreal uygulanan doku plazminojen aktivatörünün pıhtı eritici etkisinin olduğu fakat bu etkinin pıhtının oluşma zamanına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle doku plazminojen aktivatörü erken uygulanırsa yararlı olabileceği öne sürülmüştür. İntravitreal doku plazminojen aktivatörü uygulanması sonrasında SRVT'ye bağlı makula ödeminin azaldığı gösterilmiştir(35).

Retina ven dal tıkanıklığında tıkanıklık tekrarını önlemek ve iskemik olmayan tipin iskemik tipe dönüşmesini engellemek için takip edilecek en iyi yol; bu duruma sebep olabilecek altta yatan hastalıkların araştırılması ve tedavi edilmesidir.

Lazer Fotokoagülasyonu

Retina ven dal tıkanıklığında lazer fotokoagülasyonu iki amaç için kullanılmakta olup birincisi makula ödemi azaltmak iken ikincisi iskeminin yol açtığı neovasküler yapıların oluşmasını engellemektir. Lazer fotokoagülasyonu uygulayabilmek için hemorajilerin çekilip, retinanın tam olarak değerlendirilebilmesi gerekir.

Makula Ödemi

Makula ödemi azaltmada lazer tedavisinin etkinliğinin mekanizması konusunda birkaç teori öne sürülmüştür. Maár ve arkadaşları lazer fotokoagülasyonu sonrası koroidden retinaya artan oksijen akımı retinal arteriollerinde vazokonstriksiyona neden olduğu ve buna bağlı azalmış hidrostatik basınç sonucunda bu bölgede ortaya çıkan sızıntının azaldığı öne sürmüştür(36). Literatürde lazer tedavisi sonrası VEGF seviyesinin azaldığı ve yine buna bağlı olarak sızıntıda azalma sonucu ödem miktarında azalma olduğu gösterilmiştir(3). Diğer bir çalışmada da lazer tedavisinin PEDF (pigment epitelinden türeyen faktör) düzeyini arttırarak VEGF etkisi sonucunda oluşan endotel hücre migrasyonunu azalttığı ve fotoreseptör ve müller hücreleri üzerinde nöroprotektif etki ortaya çıkardığı gösterilmiştir (37).

Retina ven dal tıkanıklığı geçiren hastalarda başlangıç görme düzeyi bize hastanın tedavisi sonrası görme düzeyi hakkında genel bir fikir verse de ilk 3-6 aylık akut dönemde makula ve fovea önünde bulunan yaygın intraretinal hemorajiler nedeniyle görmenin artıp artmayacağı konusunda net bir yorum yapılması mümkün değildir. Bu dönemde hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Hemorajilerin çekilmesini takiben çekilen floresein anjiyografide makula ödemi ve makular perfüzyon değerlendirilmesi mümkündür. Hemorajiler çekildikten sonra görme düzeyinin beklenen oranda artmaması veya azalması makulada ortaya çıkan ödeme ya da iskemiyeye bağlı olabilir. Makula perfüzyonu iyi olan ve kistoid makula ödemi

bulunan ven dal tıkanıklığı olgularının üçte birinde görme keskinliğinde spontan düzelme görülebilmekte iken makula ödemeine bağlı az görme 1 yıldan fazla sürmüş ise bu hastalarda kendiliğinden düzelme beklenen bir durum olmaktan çıkmaktadır.

Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu (BRVOS) makula ödemi tedavisinde grid-patern argon lazer fotokoagülasyonun etkinliğinin araştırıldığı kapsamlı ve tarihi önemi olan bir çalışmadır(38). Çalışmada erken dönemde yapılan grid lazer tedavisinin makula ödemi azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı öne sürülmüştür. Üç yıl sonundaki takiplerde kontrol grubundan ortalama 1 sıra daha fazla görme keskinliğine sahip çalışma grubundaki düzelme sonucunun ilk görme düzeyine bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Fotokoagülasyondan yaklaşık 1 ay sonra makula ödemi azalmaya başlar ve bu azalma 4-6 ay boyunca devam eder.

Tüm bunlara rağmen makular ven dal tıkanıklığında lazer tedavisinin görme keskinliğinde beklenen düzelmeyi sağlayamamasında artmış iskemik hasarın sorumlu olabileceği düşünülmüştür(27).

Sonuç olarak perfüze makula ödeminde lazer tedavisi az oranda da olsa final görme düzeyini artırmaktadır. Fakat tedavi öncesi görme düzeyi düşük olan olgularda iyi sonuçlar alınamamaktadır.

Argon lazer fotokoagülasyonun iskemik makula ödemindeki etkileri henüz ortaya konmamıştır.

Neovaskülarizasyon ve vitreus hemorajisi

Fundus floresein anjiyografi ile hemorajilerin olduğu akut dönem geçtikten sonra ile kapiller nonperfüze alanlar tespit edilebilmektedir. Tespit edilen non perfüze alan miktarı beş disk çapından daha fazla olan ven dal tıkanıklığı olgularının yaklaşık %40'ında neovaskülarizasyon gelişir(4). Beş disk çapından daha fazla nonperfüze alan varsa hasta neovaskülarizasyon gelişimi açısından sık aralıklarla takip edilmelidir. Profilaktik lazer fotokoagülasyon uygulaması ile neovaskülarizasyon gelişmesinin önlenildiği BRVOS tarafından ortaya konmuştur(4). Geniş nonperfüze alanlara lazer fotokoagülasyon uygulandığında neovaskülarizasyon gelişme riskinin yarı yarıya azaltıldığı gösterilmiştir. Eğer

neovaskularizasyon gelişirse lazer fotokoagölasyon ile 200-500 mikron genişlikte ve orta düzeyde yanık oluşturacak şekilde birer spot boşlukla tüm kapiller nonperfüze alan kapatılır. Bu gözlerde saçılmış paternde lazer fotokoagölasyon uygulandığında vitreus hemorajisi gelişme riski %60'tan %30'a dūřmektedir. Tüm bu uygulamalara rağmen neovaskularizasyon ilerlemeye devam eder veya vitreus hemorajisi gelişirse bu durumda öncesinde bırakılan spot aralılarına da doldurucu (fill-in) lazer fotokoagölasyon tedavisi uygulanabilir.

Epiretinal membran, makulaya uzanan traksiyonel retina dekolmanı veya vitreus hemorajisi gelişir ve beklenen sürede gerilemezse hastaya vitroretinal cerrahi işlem açısından değerlendirilebilir.

Fakat tüm nonperfüze kapiller alan bulunduran retina ven dal tıkanıklıklarına profiltik periferik lazer fotokoagölasyon uygulaması ile neovaskularizasyon geliştirmeyecek çoęu gözün (%60) boşuna lazer tedavisi almış olacağı dūřünülmektedir. Bu nedenle bu gözlerin neovaskularizasyon ağısından yakın takip edilmesi ve neovaskularizasyon geliştikten sonra lazer tedavisi uygulanması önerilmektedir(4). Retina ven dal tıkanıklığı olan gözlerin yaklaşık % 1'inde iriste neovaskularizasyon meydana gelir. Bu durumda neovasküler glokom gelişmesinden kağınmak amacıyla dağınık paternde panretinal fotokoagölasyon uygulanabilir.

Intravitreal steroid uygulaması

Triamsinolon asetonid

Triamsinolon asetonid diğer steroidler gibi anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geğirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir(39). Retina ven dal tıkanıklığından önce yapılan diyabet ve SRVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon tedavisinin uygulandığı ęalıřmalar ven dal tıkanıklığında da aynı tedavinin uygulanabileceği konusunda bilimsel öncülük etmişlerdir. Park ve arkadaşları yaptıkları ęalıřmada SRVT'ye bağlı kistoid makula ödemi tedavisinde göziçi triamsinolon asetonid uygulaması yapılan tüm olgularda görme keskinliğinde artış ve makula ödeminde azalma bildirmişlerdir(40).

Günümüzde etkin olduğu düşünölen intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunun ven dal tıkanıklığına bağlı kronik makula ödemi tedavisinde etkisi birkaç ay sürmekte olup etkinliği henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu işlem sonrasında akut ve steril endoftalmi, göziçi basıncında artış, retinal yırtık ve dekolman, katarakt ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar gelişebileceği gösterilmiştir(41). Göz içi basınç artışı 4 mg İVTA enjeksiyonu sonrası görölen önemli bir komplikasyondur(42). Bu komplikasyonların çok sayıda hastada görölmesi dolayısıyla günümüzde RVDT tedavisinde tercih edilmemektedir.

Uzun salınımlı intravitreal steroid

Intravitreal steroid enjeksiyonlarından ümit verici sonuçlar alınması üzerine bu ajanların daha uzun süre etkin bir şekilde göz içerisinde kalmasını sağlayan uzun salınımlı intravitreal steroid salınımı yapan preparatlar/implantlar geliştirilmiştir. Bu implantlar uzun etkili olması ve sabit ilaç seviyesini devamlı ve kontrollü bir şekilde sağlaması ile intravitreal steroid enjeksiyonlarına göre daha avantajlıdır. Bu kapsamda ilk uzun salınımlı intravitreal fluocinolone implant ilk olarak üveit tedavisi için geliştirilmiştir ve günümüzde diyabetik makula ödemi tedavisi için araştırılmaktadır(43). Bu implant cerrahi işlem ile yerleştirilmekte ve etkisi yaklaşık 1000 gün civarında sürmektedir. Bir başka uzun salınımlı intravitreal steroid içeren ajan ise diyabet, ven tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve üveite bağlı makula ödemi tedavisinde kullanılan deksametazon intravitreal implant 23-gauge enjektör sistemi ile göze implante edilmekte ve bu implant ile 3- 6 ay boyunca arka segmente sabit dozda deksametazon salınımı sağlanmaktadır (1). Zaman içinde implant hidrolize uğrayarak kendiliğinden karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır(69). Lazer uygulanmasına rağmen makula ödemi devam eden 165 hastaya 700 veya 350 µg'lık biyo çözünebilir deksametazon intravitreal implant tatbik edilmiştir. 700 µg'lık uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren floresan kaçağında azalma ve makula kalınlığında incelmeye yol açtığı ortaya konmuştur (1).

GENEVA çalışmasında uzun salınımlı intravitreal deksametazon implant uygulanan RVDT ve SRVT hastalarında görme keskinliklerinde artış meydana geldiği bildirilmiştir. Yine bu hasta grubunda yapılan işlem sonucunda katarakt ve göz içi basınç artışı görüldüğü de bildirilmiştir(44,45).

Anti-VEGF Tedavisi

Bazı sistemik inflamatuvar hastalıklarda, tümöral oluşumların çoğunda ve bazı göz hastalıklarında (proliferatif diyabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retina ven tıkanıklıkları) anjiyogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. VEGF ise anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörü olarak bilinmekte ve anjiyogenezde anahtar görev üstlenmektedir.

VEGF'in çeşitli subgrupları tanımlanmıştır ki bunlardan patolojik olan form VEGF165'dir. VEGF başlangıçta damar geçirgenliğini artıran bir faktör olarak tanımlanmasına rağmen bunun dışında endotel hücrelerindeki birçok sayıda biyolojik fonksiyonu, sitokin sentezini ve salınımını, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonunu ve düz kas hücre hiperplazisini de stimüle ettiği gösterilmiştir(14,46). VEGF inhibisyonu için endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanmasının engellenmesi veya bağlandıktan sonra tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'in etkinliği önlenmiştir(47). Bu inhibisyon mekanizmalarından en fazla kullanılanları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikolar ve VEGF reseptör blokerleridir.

Retina ven dal tıkanıklığında görme keskinliğinde azalmaya ve makulada gelişen ödeme vasküler geçirgenliği artırdığı bilinen VEGF'in neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle retina ven dal tıkanıklığında da intravitreal bevacizumab tedavi amaçlı olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Pegaptanip sodyum YBMD ve diyabetik makula ödemi tedavisinde kullanılan başarılı sonuçlar elde edilen fakat RVDT'de kullanılmayan bir ajandır (48).

Bevacizumab VEGF'e spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur(49). Fakat yapısının büyük olması itibariyle retinaya geçişi zordur. Bu nedenle bu molekül yapısının küçültülmesi ve daha etkin hale getirilmesi düşünülmüştür. Bu bağlamda VEGF'e karşı olan monoklonal antikorum daha küçük yapıdaki bir monoklonal antikor parçasının intravitreal uygulanmasının daha etkili olacağı düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkılarak insan VEGF'ye karşı fareden elde edilen monoklonal antikorum antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile bir başka

anti-VEGF ajan olan **ranibizumab** elde edilmiştir. Ranibizumab monoklonal antikorun Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden bir antikor parçasıdır (4).

Retina ven dal tıkanıklığında makula ödeminin eşlik ettiği durumlarda ranibizumabın kullanılabilmesi BRAVO çalışması ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada RVDT hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrasında görme keskinliğinde artış ile birlikte santral makula kalınlığında azalma tespit edilmiştir(4,49).

Ranibizumabın oküler yan etkileri konusunda diğer intravitreal enjeksiyonlarla benzer olarak üveitik reaksiyon, endoftalmi riski gibi yan etkiler yanında VEGF inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilecek kollateral gelişiminin engellenmesi, makular iskemiyin artması gibi yan etkiler de görülebilir. Bu yan etkilerin tümünün diğer intravitreal ajan uygulamalarından daha düşük olduğu saptanmıştır. Retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler problemler ilacın kendi farmakolojik etkisinden değil uygulama yeri ve şekli ile ilgili bulunmuştur (50).

Aflibersept rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A izoformlarına çok yüksek bir affinite ile bağlanabilmektedir. Bu şekilde VEGF'lerin, ilgili reseptörlere ulaşmadan kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF'leri etkisiz hale getirmektedir. Diğer anti-VEGF ajanlara göre yarı ömrü daha uzundur. Aflibersept, yaş tip YBMD ve SRVT ile ilişkili görme kaybının ilerlememesine yardımcı olmakta ve uygulanan hastalarda görme keskinliğinde artışın yanı sıra makula ödeminde de azalmaya neden olmaktadır. Retina ven dal tıkanıklığında da afliberseptin grid lazer tedavisi ile birlikte veya tek başına kullanılabilmesi VIBRANT çalışmasında gösterilmiştir (51).

Lazer ile Koryoretinal Venöz Anastomoz Oluşturulması

Lazer ile koroid ve retinal dolaşım arasında bağlantı sağlanması esasına dayalı bu tedavi girişimi ile ilgili literatürde fazla çalışma bulunmamakta olup, yapılan çalışmalarda da bu işlem tedavide başarılı bulunmamış ve vitreus hemorajisi, koroidal neovasküler membran, neovaskülarizasyon, rubeozis iridis ve neovasküler glokom gibi komplikasyonların görülebileceği bildirilmiştir(52).

Cerrahi Tedavi

Vitreomakular ayrıştırma ile birlikte vitrektomi

Retina ven dal tıkanıklığında makula ödemi görülme sıklığının posterior hiyaloid dekolmanı sonrasında azaldığı gösterilmiştir(53). Anti-VEGF ajanların kullanıma girmesiyle birlikte RVDT primer tedavisinde vitreomaküler ayrıştırma ile birlikte vitrektomi yapımından vazgeçilmiştir.

Arteriyovenöz şitotomi

Retina ven dal tıkanıklığının genellikle arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde arter ve ven adventisyasını paylaşması sonucunda oluşması etyolojisine dayanılarak bu bölgede adventisyal kılıfın cerrahi dekompresyonu ile bu damarsal yapıların üzerindeki baskının azaltılmasının etkileri araştırılmıştır. Bu teknikte standart pars plana vitrektomi sonrasında çaprazlaşma bölgesinde iç limitan membran soyulması ve adventisyal kılıfın disseksiyonu sonucunda iki damarın ayrıştırılması uygulanmaktadır. Bu işlem ile ilgili literatürde görme keskinliğinde artış ve retina dolaşımında düzelme, makula ödeminde ise azalma gibi sonuçlar bulunmaktadır. Fakat bu tedavi yöntemi için ekipman ve deneyim gerektirmesinin yanı sıra, yapılacak cerrahi işlemin RVDT için fazla riskli olduğu düşüncesiyle rutin tedaviler arasına girememiştir(54).

2.1.5 Prognoz

Prognoz; yaş, eşlik eden sistemik hastalık varlığı, makula ödemi ve/veya iskemisi varlığı, kollateral gelişimi ve tedaviye bağlı olarak hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Hastaların yarıdan fazlasında makula ödemi, makula iskemisi, makulada pigmenter bozukluklar, subretinal fibrozis, epiretinal membran

oluşumu ve makular hemorajilere veya vitreus hemorajisine bağlı olarak görme keskinliğinde azalma meydana çıkar. Tüm bunlara rağmen RVDT geçiren hastaların yarısından fazlasında bir yılın sonunda görme keskinliği 0,5 veya daha iyi düzeydedir. Genç yaş, kadın cinsiyet, erken tanı, daha az risk faktörü taşıma ve en önemlisi de başlangıçtaki görme keskinliğinin iyi olması iyi prognoz kriterleridir(55).

2.2 PUPİLLA

Pupilla, irisin ortasında bulunan, göze giren ışık miktarını ayarlayan, akomodasyon özelliği ile sferik ve kromatik aberasyonları engelleyen bir yapıdır. Latince 'küçük adam' anlamına gelen pupillanın çapı ve verdiği reaksiyonlar ortam aydınlatmasına, sempatik-parasempatik uyarıların şiddetine, kullanılan ilaçlara, oküler ve sistemik hastalıklara göre değişebilir(56). Normal pupilla çapı 2-8 mm arasındadır. Normal ışıklandırılmış bir odada ortalama 3 mm'dir. İnfantlarda pupilla normalde küçük olup 7-8 yaşlarında normal çapına ulaşır, yaşla birlikte ise daha küçük olmaya meyillidir. Normal kişilerin yaklaşık %20' sinde pupilla çaplarının farklı olduğu unutulmamalıdır. Buna fizyolojik anizokori denir. Pupilla boyutu ve hareketi otonomik sinir sistemi kontrolünde olup hastanın istemli kontrolünden bağımsız olarak görsel sistem tarafından iletilen ışık miktarının objektif göstergesidir. Pupilla muayenesi, hasta uyumu gerektirmemesi sebebi ile küçük çocuklar, yaşlılar ve kooperasyonu zor olan olgularda önem taşımaktadır(57). Pupilla muayenesi ile 2. ve 3. kranial sinirler, sempatik sinir sistemi ve görme düzeyi ile ilgili bilgiler edinilebilmektedir(56).

Fotoreseptörler ve bipolar nöronlar her ne kadar pupilla ışık refleksi ve görsel algılama için aynı uyarıyı kullansa da ganglion hücreleri için durum net değildir. Retinaya gelen ışık seviyesindeki artışla beraber rod fotoreseptörlerinin baskılandığı da ortaya konmuştur(58,59). Fakat optik siniri oluşturan ganglion hücrelerinin oluşturduğu liflerin yaklaşık %20'sinin pupiller lif olduğu düşünülmektedir. Ganglion hücreleri, afferent yolda aksiyon potansiyelinin olduğu ilk nöronlardır ve ışık refleksi ile ilgili uyarının iletiminde özellikle melanopsin içerikli retina ganglion hücreleri sorumludur. Bu ganglion hücreleri, rod ve konlardan uyarı

olarak pupilla ışık cevabını oluşturmaktadır. Yaklaşık 1000 tane pupilla ganglion hücresine karşılık 1 milyon görsel algılama ile ilgili ganglion hücresi vardır (60).

Pupilla çapı, orta beyin supranükleer inhibisyon miktarının takibinde kullanılabilir ki bu durum, kişinin uyanıklık seviyesi ile doğrudan ilişkilidir. Heyecanlanan bir kişide supranükleer inhibitör uyarılarda artışa bağlı olarak pupilla çapı genişlerken uyku durumunda, genel anestezi veya narkotik kullanımında ise supranükleer inhibitör uyarılar azalarak pupilla çapı daralır(61).

Pupilla çapının fizyolojik koşullarda esas belirleyicisi dış ortamda bulunan ışık miktarıdır. Bu bağlamda dış ortamda bulunan ışık miktarına yanıt olarak ortaya çıkan pupilla boyutları da değişmektedir. Işık miktarının fazla olduğu durumlarda pupilla daralırken ışık miktarının az olduğu durumlarda pupilla boyutları artmaktadır. Bu ışık seviyesinin tespitinde görev alan insan retinasında üç değişik kon fotoreseptörü ve bir rod fotoreseptörü bulunmaktadır. Fotopik (aydınlık) görme esas olarak kon fotoreseptörlerinin uyarıldığı, mezopik (alacakaranlık) görme hem kon hem rod fotoreseptörlerinin uyarıldığı, skotopik (karanlık) görme ise ağırlıklı olarak rod fotoreseptörlerinin uyarıldığı görme algısını temsil etmektedir(61). Fakat bu üç görme şeklinde de her iki reseptör görev almaktadır. Fotopik görme yüksek ışık seviyelerinde meydana gelirken bu durumda ağırlıklı olarak koni fotoreseptörler uyarılır, ışık hassasiyeti düşük, görme keskinliği yüksek ve renk görme kalitesi de yüksektir. Skotopik görme ise çok düşük ışık seviyelerinde meydana gelirken bu durumda da ağırlıklı olarak rod fotoreseptörleri görev alır, yüksek ışık hassasiyeti mevcut, görme keskinliği kalitesi düşük ve renk görme yoktur. Bu yüzden skotopik görmeden daha çok periferik retina sorumludur. Günümüz şartlarında özellikle kentsel ortamlarda mevcut olan aydınlatmalardan ötürü saf skotopik görme çok mümkün değildir. Mehtaplı bir gece bile skotopik görmenin oluşmasını engelleyebilir. Mezopik görme ise bu iki durum arasında bulunan aydınlatma koşullarında ortaya çıkarken burada kon ve rod fotoreseptörlerinin birlikte uyarımı söz konusudur. Günlük yaşamda bu üç durumu da görmek mümkündür. Farklı derecelendirmeler olmakla birlikte genellikle 0.05 lx altında ortamlar skotopik, 0.05 ile 50 lx arası mezopik ve 50 lx üzeri ortamlar fotopik olarak kabul görmüştür(62). Parlak ışığa adapte olmuş gözlerde fotopik duyarlılığın en yüksek olduğu dalgaboyu

yaklaşık olarak 555 nm olup spektrumun yeşil-sarı bölgesinde yerleşmiştir. Karanlık ortamlara adapte olmuş bir göz için ise skotopik duyarlılığın en yüksek olduğu dalga boyu 506 nm olup spektrumun mavi-yeşil bölümünde bulunmaktadır(63).

Sabit bir aydınlatma altında pupil dilatasyonunda ki farklılıklar ise çeşitli bilişsel fonksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Yıllardır yapılan psikofizyolojik çalışmalara rağmen pupilla boyutları ile ilgili değişkenler kantitatif olarak ortaya konmuş değildir. Bu konu ile ilgili literatürde pupil dilatasyonu ve kasılması ile ilgili kantitatif değerlendirmeler ortaya konmuştur(64). Bu çalışmalar ışığında lokus cereleus-norepinefrin sisteminin pupilla boyutu üzerinde önemli bir etken olduğu dolayısıyla bilişsel fonksiyonlardaki değişikliklerin bu mekanizma ile pupilla boyutunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Pupilla boyutlarının ışık miktarı dışındaki değişkenlerden de etkilendiği konusunda Barbur'un yaptığı çalışmada renk değişiminin, ışık miktarı sabit kalsa bile mekansal değişimin ve bazı bedensel faaliyetlerin de etkili olabileceği öne sürülmüştür(65). Fakat bu değişkenlerinde yine ışık refleksinde olduğu gibi pupilla daralmasından parasempatik efferent sistem (Edinger–Westphal nükleusu) üzerinden subkortikal olarak yönetildiği ve ışık refleksinden daha uzun sürede ortaya çıktığı gösterilmiştir(66). Bunun tersi olarak da pupiller genişleme ağırlık kaldırma, mental efor ve hafızanın zorlanması gibi durumlarda ortaya çıkar(67).

Pupil boyutunun diğer bir belirleyicisi olarak bilinen emosyonel durum otonom sinir sistemi üzerinden etki eder. Bu etkiyi beyin sapında bulunan parasempatik sistemin bir parçası olan Edinger-Westphal çekirdekleri üzerinden gerçekleştirdiği bilinmektedir(68).

Yaşlanmayla beraber hem fotopik kontrast duyarlılık hem de skotopik kontrast duyarlılık azalmaktadır. Bu azalmayı yaşlanmayla ortaya çıkan lens sklerozunun arttırdığı öne sürülmüştür(69,70).



Şekil 4: Fotopik, Mezopik ve Skotopik Vizyonların Özellikleri

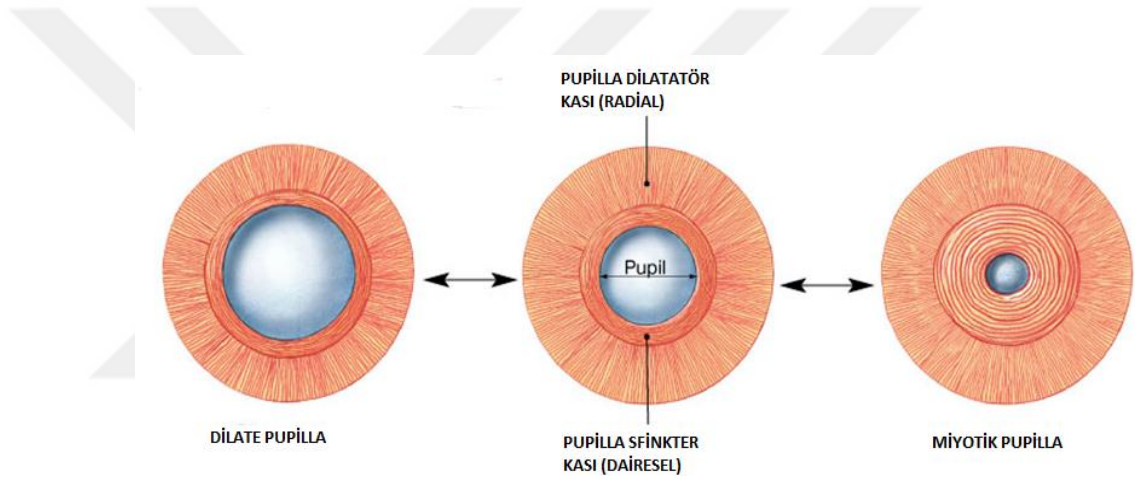
Pupilla ana fonksiyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- 1- Retina aydınlatmasının kontrolü: Aydınlatma değişikliklerinde pupilla boyutu değişerek retinaya düşen ışık miktarı sabit tutulur.
- 2- Optik aberasyonların azaltılması: Pupilla çapının daralması ile kromatik ve sferik aberasyonlar azaltılır.

3- Fokus derinliğinin artırılması: Pupilla çapı daralarak fokus derinliğinde artış sağlanır(57).

İris Yapısı

İris, ön ve arka tabakadan oluşmaktadır. Ön tabaka, bağ doku stromasını (hücreler, kan damarları, iris sfinkter ve dilatatör kaslarına gelen sinirler). içermektedir. Arka tabaka sfinkter kasını ki bu kas pupilla sınırında, dairesel olarak 20 segment halinde ve her bir segment ayrı ayrı olarak kısa siliyer sinir dalı ile innerve olur, iris midperiferinde bulunan ve radial yapıda olan dilatatör kas ve pigment epitelinden oluşur.

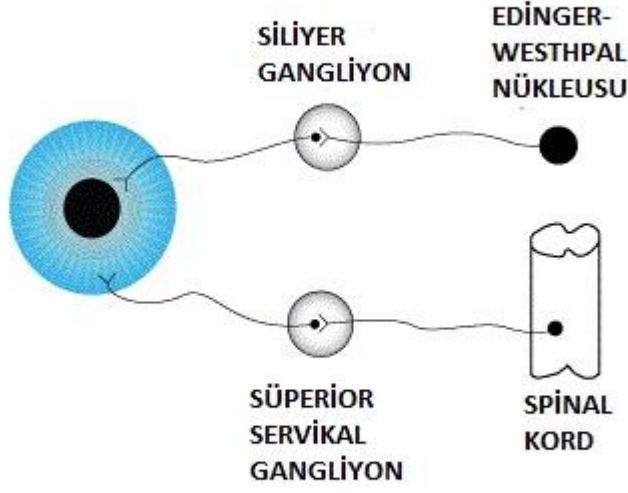


Şekil 5: İris dilatatör ve sfinkter kasları

İris stroması , uzun dalga boyundaki ışığı emerek kısa dalga boyundaki ışığın (mavi ışık) pigment epitelinden geçmesini ve buradan geri yansiyarak iris renginin mavi olarak görünmesini sağlar. Ön stromal tabakada pigmentasyon gelişmezse iris yaşam boyu mavi kalır. Ancak stromada melanozomlar artarsa mavi renk giderek değişiklik gösterir. Yaşamın ilk bir yılında iris melanositlerinde pigment akümülyasyonu olur ve sempatik innervasyona bağlıdır. Sempatik uyarının ilk bir yıl içinde bozulması (Horner Sendromu gibi) iris heterokromisine neden olabilmektedir(57).

Pupilla boyutunu ayarlayan, büyüüp küçülmesini sağlayan, irisin intrinsik kasları, sfinkter ve dilatatör kaslarıdır. İris sfinkter kası mezensefalonda yer alan Edinger-Westphal nükleusu tarafından, iris dilatatör kası ise posterior hipotalamustan başlayan sempatik lifler tarafından kontrol edilir.

Konstrüksiyon (Parasempatik)

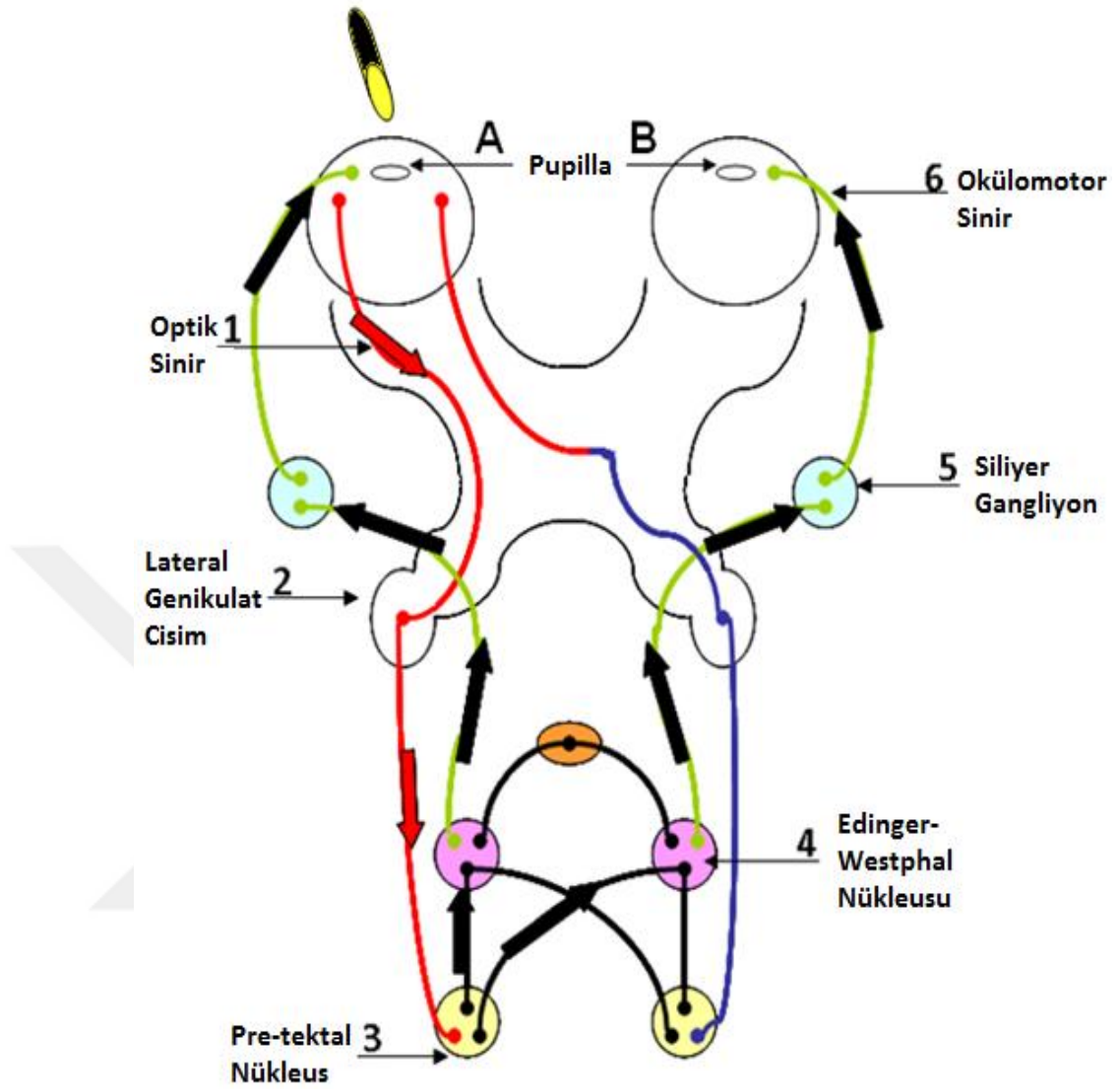


Dilatasyon (Sempatik)

Şekil 6: İris kaslarının sempatik ve parasempatik innervasyon bağlantıları

2.2.1 Pupilla Işık Refleksi

Pupilla ışık ve yakın refleksi hem santral, hem de periferik sinir sisteminin bütünlüğüne bağlıdır. Pupilla muayenesi ortam aydınlatması, fiksasyon mesafesi ve duygu durumdan etkileneceğinden çevresel faktörlerin kontrolü önemlidir. Ortamda fazla ışık varlığında pupilla daralırken ortam aydınlatması azaldığında parasempatik etki azalarak pupilla genişleyecektir. Bu nedenle ışık refleksi, loş ve sakin bir ortamda değerlendirilmelidir. Normal kişilerde hem direkt, hem de indirekt yanıtlar simetrik olmalıdır. Ayrıca yakın cevabına bağlı miyozisin etkisini azaltmak amacı ile ışık refleksi, uzak bir hedefe bakarken ölçülmelidir. Pupilla ışık refleksi 3 bölümden oluşmaktadır;



Şekil 7:Pupilla Işık Refleksinin Afferent ve Efferent Yolakları

1-Afferent Bölüm: Pupilla ışık refleksinin afferent bölümü fotoreseptörler, bipolar nöronlar ve ganglion gücrelerinden başlar. Pupilla ışık refleksi ve görsel algılamayı sağlayan fotoreseptörler aynı olup görsel algılamada değişiklik oluşturan tüm uyarılar pupillada da değişiklik oluşturur. Hem rod, hem de konlar pupilla ışık refleksine katkıda bulunurlar ancak ortam aydınlatmasına göre birbirlerine olan oranları değişiklik gösterir. Karanlık adaptasyonunda ışık refleksi özellikle rodlarla kontrol edilerek düşük amplitüdü pupilla kontraksiyonu olurken aydınlıkta ışık refleksi daha çok konlarla kontrol edilir ve daha belirgin pupilla kontraksiyonu olur.

Fotoreseptörler ve bipolar nöronlar her ne kadar pupilla ışık refleksi ve görsel algılama için aynı uyarıyı kullansa da ganglion hücreleri için durum net değildir. Fakat optik siniri oluşturan ganglion hücrelerinin oluşturduğu liflerin yaklaşık %20'sinin pupiller lif olduğu düşünülmektedir. Ganglion hücreleri, afferent yolda aksiyon potansiyelinin olduğu ilk nöronlardır ve ışık refleksi ile ilgili uyarının iletiminde özellikle melanopsin içerikli retina ganglion hücreleri sorumludur. Melanopsin içerikli ganglion hücreleri özellikle 490 nm dalga boyuna duyarlı olup ışık uyarısını hipotalamusta suprakiazmatik çekirdeğe ve pretektal çekirdeğe iletirler. Bu hücreler pupilla ışık cevabının orta beyin yolağını oluşturmakla beraber hipotalamusun diurnal dengeleyici alanlarına da bilgi taşıyarak sirkadiyen ritimde önemli yer almaktadırlar. Bu ganglion hücreleri, rod ve konlardan uyarı alarak pupilla ışık cevabını oluşturmakla beraber fotoreseptörlerden uyarı almadan da direkt olarak ışığa duyarlıdırlar. Bu nedenle tamamen fotoreseptör kaybı olan olgularda parlak mavi ışıkta pupilla reaksiyonu oluşur ve sirkadiyen ritim korunurken optik sinir hasarında sirkadiyen ritim bozulur. Yaklaşık 1000 tane pupilla ganglion hücresine karşılık 1 milyon görsel algılama ile ilgili ganglion hücresi vardır(60).

2-İnternöronal Bölüm: Pupilla ışık refleksini taşıyan ganglion hücre aksonları optik trakt distalinde lateral genikulat cisimden hemen önce ayrılırlar. Görsel algılamada olduğu gibi nazal retinadan gelen aksonlar kiazmada çaprazlaşırken temporal retinadan gelen aksonlar aynı tarafta seyrederek. Buradan brakium kollikulus süperior aracılığı ile geçerek pretektal alandaki oliver çekirdekdeki nöronlarla sinaps yaparlar ki bu nöronlar internöronlardır. Buradan uyarı, posterior komissür aracılığı ile her iki Edinger-Westphal çekirdeğine gelir.

3-Efferent Bölüm: Edinger-Westphal çekirdeğinden çıkan preganglionik parasempatik aksonlar okülomotor sinirin önce üst yüzeyinde, takiben medialinde yüzeyel olarak devam ederler. Kavernöz sinüsü geçip okülomotor sinirin inferior dalı içerisinde ilerleyerek inferior oblik kasa giden lifler aracılığıyla orbital apekse gelerek silier ganglionda sinaps yaparlar. Buradan postganglionik parasempatik pupiller aksonlarla kısa silier sinirler aracılığıyla globa girerek iris sfinkter kasını segmental olarak 20 saat kadranlık segment halinde innerve ederler ki bu son sinir bu yolaktaki 4. sinirdir(57).

2.2.2 Yakın refleksi

Fiksasyon uzak bir cisimden yakın bir cisime kaydırıldığında konverjans, akomodasyon ve bilateral pupillalarda konstrüksiyon meydana gelir. Yakın refleksi kişi akomodatif bir hedefe (yakın kartları, küçük resimler). baktırılarak değerlendirilmeli ve ışık cevabını asgariye düşürmek amacı ile loş aydınlatmada yapılmalıdır. Yakın cevabı akomodatif hedef ile oluşturulamazsa 'göz kapağı kapanma refleksi' denenebilir. Kişi gözlerini sıkıca kapatırken hekim, hastanın bir gözünü açmaya çalışırsa kuvvetli bir yakın cevabı oluşur.

Yakın refleksinde ışık uyarını bipolar nöronlar, ganglion hücreleri ve aksonları tarafından rostral beyin sapındaki nöronları aktive ederek ipsilateral Edinger-Westphal çekirdeğine ulaşır. Edinger-Westphal çekirdeğinden itibaren olan efferent yol ise pupilla ışık refleksinin efferent yolu ile aynıdır. Postganglionik akomodatif lifler silier cisimde sonlanır(57,61).

2.2.3 Pupilla Dilatasyonu

Pupilla dilatasyonu için iris sfinkteri gevşerken iris dilatatör kası kasılmalıdır. İris sfinkter kasının gevşemesi, beyin sapındaki retiküler aktivasyon formasyonundan başlayarak Edinger-Westphal çekirdeğine gelen supranükleer inhibitör uyarılar ile kontrol edilir. Bu nöral inhibitör yolak, periakuaduktal gri alandan geçer, Edinger-Westphal çekirdeği seviyesinde sinaps bölgesinde α -2 adrenerjik reseptör aktivasyonuna neden olarak pupillanın efferent nöronlarını innerve eder. Böylece parasempatik çıkış baskılanmış olur ve iris sfinkterinde gevşemeye bağlı hafif pupilla dilatasyonu görülür. Uykuda, genel anestezi altında ve narkotik ajan kullanımında bu supranükleer inhibitör yolak inaktive olduğu için miyozis görülür. Uyanırken ise supranükleer inhibitör yolak aktif olup pupilla tekrar genişler. Bu noktada ışık uyarın verildiğinde Edinger-Westphal çekirdeğine gelen nöronal uyarılar supranükleer inhibitör etkiden daha baskın hale geçerek pupilla küçülür. Işık uyarana son verildiğinde ise retinanın ışığa adaptasyonu sonucu supranükleer inhibisyon tekrar baskın hale gelerek pupilla dilatasyonu olur.

Pupilla dilatasyonu için iris dilatatör kasını uyararak periferik sempatik sisteme de gelen uyarılar artar. İris dilatatör kasının uyarılması ise refleks dilatasyonun hızını ve azami pupilla çapını belirler. Okülosempatik yolda 1.sıra nöron, ipsilateral hipotalamustan başlayıp orta beyin, pons ve medullayı geçerek spinal korda, C8-T1 seviyesinde Budge'nin siliyospinal merkezine gelir. İkinci sıra nöron (pregangliyonik). siliyospinal merkezden başlayarak pulmoner apeksi geçer ve karotis arter kılıfı boyunca yukarı çıkarak superior servikal ganglionda sonlanır. Superior servikal gangliondan 3. sıra nöron (postgangliyonik) başlar ve internal karotid arter ile beraber kavernoöz sinüse gider. Kavernoöz sinüs içinde bu lifler internal karotid arterden ayrılarak abduzens siniri ile beraber seyrederek. Takiben trigeminal sinirin oftalmik dalı ile birleşir ve orbitaya nazosilier dal aracılığıyla gelirler. Optik sinir ve lateral rektus ile glob ile orbital apeks arasında bulunan siliyer gangliona gelir. Orbitada siliyer gangliondan sinaps yapmadan geçerler ve nazosilier sinirin uzun siliyer dalları ile göz ön segmentine gelerek iris dilatatör kasını innerve ederler. Sempatik dalların bir kısmı ise oftalmik arterin dalları ile birlikte lakrimal bez, Müller kası ve orbital damarlara giderler. Yüzün terlemesini kontrol eden sempatik lifler ise eksternal karotid arter ile birlikte seyrederek.

İrisin otonomik sinir sistemi innervasyonuna ek olarak duygusal innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik dalı ile sağlanmaktadır. Bu duygusal lifler de pupillanın çapının artmasında veya azalmasında etkili olabilmektedir. Gözün mekanik ve kimyasal irritasyonu sonucu şiddetli miyozis olduğu bilinmektedir ve burada etkili temel ajan kolesistokinindir(57,61).

2.2.4 ANORMAL PUPİLLER REAKSİYONLAR

2.2.4.1 Rölatif Afferent Pupilla Defekti

Normal olgularda ışık refleksi iki göz arasında eşittir. Rölatif afferent pupilla defektinde (RAPD) ise bir gözde diğerine göre ışık refleksi daha zayıftır. Bu durumu değerlendirmek için en çok alternan ışık testi 'sallanan fener testi' kullanılır. Asimetrik retina, optik sinir, optik kiyazma, optik trakt ve orta beyin lezyonlarında RAPD güvenilir ve objektif bir muayene bulgusudur. Işık refleksi, loş aydınlatmada uzak bir hedefe bakarken değerlendirilmelidir. Işık 3-5 saniye süre ile bir göze

tutulup takiben hızlıca ilk göze geçirilerek yine 3-5 saniye tutulur, tekrar hızlıca ilk göze geçirilir. Işık tutulduğunda RAPD yoksa pupillalar bilateral daralmalıdır. Rölatif afferent pupilla defekti varlığında ise ışık sağlam olan göze tutulduğunda her iki gözde normal daralma izlenir. Işık, bozukluk olan tarafa tutulduğunda pupillalarda rölatif olarak zayıf hareket veya hafif genişleme gözlenir. Görmeyen bir gözde pupilla ışık refleksinin parlak ışıkta bile alınamaması ve o göze ışık tutulduğunda dilate olması durumuna amorotik pupilla (Marcus Gunn pupillası) denilmektedir. Bu değerlendirme yöntemi subjektif olup yaşa bağlı pupilla boyutu ve hareketlerindeki değişiklikler önemlidir. Normal pupilla çapı, yaşla beraber değişiklik göstermekte ve puberteden itibaren yılda 0.04 mm daralmaktadır. Küçük pupillalarda ve pupilla kontraksiyonu zayıf ise RAPD yanlışlıkla olduğundan daha az olarak değerlendirilebilir. Rölatif afferent pupilla defekti diğer göze kıyasla yapıldığından tek taraflı veya asimetrik çift taraflı bozukluklarda yardımcı iken simetrik afferent iletim bozukluklarında RAPD saptanmaz. İlk muayenede bir gözde RAPD saptanmışken kontrolde olmaması, bu gözde iyileşmeyi veya iyi olan gözde oluşan hasarı gösterir(61).

Rölatif afferent pupilla defektinin nötral dansite filtreleri ile değerlendirilmesi daha uygundur. Nötral dansite filtreleri, önüne konuldukları gözden gelen pupillomotor uyarıları azaltmaktadırlar. Bu nedenle daha iyi olan gözün önüne konularak ve ışık refleksi her iki gözde eşit olana kadar 0.3 log ünite aralıklarla artırılarak afferent pupilla defektinin miktarı objektif olarak belirlenebilir. Böylece hasarın miktarının pupilla muayenesi ile orantılı olup olmadığı değerlendirilebilir. Retina ven tıkanıklığında izlenen RAPD, iskemi ve görme alanı hasar miktarı ile ilişkilidir. Retinal arter tıkanıklığı veya retina dekolmanında da etkilenen retina alanı ile orantılı olarak RAPD görülebilir. Kiyazmal basılarda görme alanı hasarındaki asimetriye bağlı olarak RAPD ortaya çıkabilir. Optik trakt lezyonlarında ise kontralateral tarafta RAPD olur (sağ optik trakt lezyonunda sol homonim hemianopsi ve sol RAPD gibi).

Pupilla muayenesinde bilgisayarlı pupillometri veya pupilla perimetrisinden de yararlanılabilir.

2.2.4.2 Işık-Yakın Disosiasyonu

Işık-yakın disosiasyonu, ışık refleksinin bozulduğu, yakın refleksinin ise kısmen korunduğu duruma verilen isimdir. Santral sinir sisteminde yakın refleksine ait lifler ışık refleksine ait liflerden daha ventralde yerleşmesi sebebi ile yakın refleksi korunurken ışık refleksi alınmaz. Işık-yakın disosiasyonu, pupillanın fonksiyonunda etkili olan hem afferent, hem de efferent sisteme ait bir probleme ait olabilir. Bilateral ön görme yolları (retina, optik sinir, optik kiyazma). hasarında her iki göze afferent ışık uyaran eksikliğine bağlı, Argyll Robertson pupillasında, kronik tonik pupillada iris sfinkterinin akomodatif nöronlarla aberan reinnervasyonuna bağlı olarak ve okülomotor sinirin aberan rejenerasyonunda görülebilir.

Aberan okülomotor sinir rejenerasyonu (okülomotor sinkinezis), iris sfinkterinin akomodatif nöronlarla veya medial rektus kasına gelen liflerle reinnervasyonu olup özellikle travma veya bası ile ilişkili okülomotor sinir felçlerinde görülmektedir ve göz hareketleri ile beraber miyozis olur. Bu durum, küçük damar hastalıklarında görülmez.

Argyll Robertson pupillası, özellikle nörosifiliz olgularında efferent sistemdeki bozukluk sonucu gelişir. Hasar Edinger-Westphal çekirdeğinin dorsalinde olup pupilla ışık refleksi ile ilgili pretektal lifler etkilenirken yakın refleksine ait lifler korunur. Supranükleer inhibitör lifler de etkilendiğinden miyozis görülür. Eşlik eden üveite bağlı olarak pupillada düzensizlik olabilir, ancak bu durum tamamen irisin yapısal bozukluğuna bağlıdır. İris atrofisi de görülebilir. Argyll Robertson pupillası ayrıca diabetes mellitus, kronik alkol tüketimi, ensefalit, multipl skleroz, orta beyinde yerleşen tümörler, sarkoidoz veya nörobrusellozda da görülebilir.

İzole olarak yakın refleksinin bozulduğu bir durum henüz belirtilmemiştir ancak botilismus ve difteride akomodasyon ve yakın refleksi, ışık refleksinden daha zayıf etkilenebilir(57).

2.2.4.3 Anizokori

Anizokori, iki pupillanın çaplarının eşit olmaması olup daima efferent pupilla bozukluğunu gösterir. İki göz arasında 0.5 mm'den fazla fark var ise önemlidir, ancak 0.3 mm veya daha az fark olması normal olarak değerlendirilebilir. Anizokori,

otonomik sinir sisteminin bozukluğunun bir göstergesidir, ancak farmakolojik maruziyete bağlı olarak veya iris sfinkter kasına direkt etki sonucu olabilir. Anizokorinin ışıkta veya karanlıkta değişimi, nedenin belirlenmesinde önemlidir. Anizokori aydınlıkta artıyorsa geniş olan pupilla daralamıyordur, yani parasempatik bir bozukluk söz konusudur. Anizokori karanlıkta artıyorsa küçük olan pupillada sorun vardır ve genişleyemiyordur, yani öncelikli olarak sempatik sisteme ait bir bozukluk düşünülmelidir(60).

Aydınlıkta Artan Anizokori geniş olan pupillada problem söz konusu mevcuttur. Öncelikle irisin biyomikroskop muayenesi yapılmalıdır. Takiben pupillanın ışığa cevabı değerlendirilmelidir. İris yapısal olarak normal ve hiç rezidüel ışık cevabı yok ise farmakolojik midriyazisten şüphe edilmelidir. Eğer bir miktar rezidüel ışık cevabı varsa tonik pupilla, okülomotor sinir felci veya tam olmayan farmakolojik midriyazis olabilir.

İriste travmaya bağlı sfinkter kasında yırtık, Herpes zoster iritisinde atrofik iris sfinkteri ve transillüminasyon defekti, psödoeksfolyasyon veya pigment dispersiyonu, akut açı kapanması glokomu, açı resesyonu, siderozis ile ilişkili midriyazis olabilir.

Farmakolojik midriyazis, ışık ve yakın refleksinin alınmadığı ve pupilla çapının sıklıkla 8 mm'nin üzerine çıktığı bir durumdur. Atropin benzeri parasempatik inhibitörlerle veya adrenerjik ajanlarla olur. Atropine bağlı midriyaziste fiks dilate pupilla izlenir ve %1'lik pilokarpine yanıt alınmaz. Adrenerjik midriyaziste konjonktivalarda solukluk ve kapak retraksiyonu eşlik edebilir. Atropin veya skopolamin içerikli bitkilerle temas sonucu, astım tedavisinde maske kayarsa nebulizatör tedavide kullanılan ajan antikolinergik veya sempatik agonist içerdiğinden tek veya çift taraflı midriyazis olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tonik pupilla, siliyer gangliondan köken alan parasempatik liflerin hasarına bağlı olarak gelişmektedir.

Okülomotor sinir, posterior serebral arter ve superior serebellar arter arasından geçerek kavernoöz sinüse girer ve bu bölümde pupillomotor lifler yüzeysel olarak yerleşmişlerdir. Bu bölgede bası yapan (posterior kommunikan arter anevrizması veya tümör gibi) bir lezyona bağlı olarak gelişen okülomotor sinir

felcinde sıklıkla pupiller dilatasyon tek başına erken belirti olabileceği gibi tabloya göz hareketlerinde kısıtlama ve ptosis eşlik edebilir. Ancak pupillanın korunduğu okülomotor sinir felcinde öncelikli olarak diabetes mellitus gibi küçük damar hastalığı düşünülmelidir. Bu nedenle pupillanın etkilendiği akut okülomotor sinir felcinde okülomotor sinire bası yapan bir anevrizmanın ayırıcı tanısının yapılabilmesi için mutlaka acil değerlendirme ve hatta kranial anjiyografi gereklidir.

Tonik Pupilla , monoöküler parasempatik innervasyon bozukluğu olup özellikle 20-40 yaşlarındaki bayanlarda görülmektedir. Çoğunlukla nedeni bilinmemekte olup orbital travma, panretinal fotokoagülasyon, viral ganglionit, dev hücreli arterit, paraneoplastik sendrom veya migren gibi durumlar eşlik edebilir. Klinikte asemptomatik olabileceği gibi fotofobi ve karanlık adaptasyonunda bozukluk gibi iridoplejiye ait belirtiler veya yakın okuma bozukluğu ve baş ağrısı gibi silier kas disfonksiyonuna ait şikayetler olabilir. Hasar silier ganglion veya kısa silier sinirlerdedir. Postganglionik pupiller nöronlar iris sfinkter kasını segmental olarak innerve ettiklerinden silier ganglion lezyonlarında iris sfinkterinde sektöryel denervasyon olur. Bu denerve segmentlerde kontraksiyon kaybı izlenir ve dolayısıyla ışık cevabı da kaybolur.

Tonik pupilla, %80 tek taraflı olup pupillada genişleme ile karakterizedir. Anizokori aydınlıkta artar. Akut dönemde pupilla ışık refleksi ile beraber yakın cevabı da azalır. Biomikroskop muayenesinde iris sfinkter kasında segmental paralizisi görülür. İrisin halen normal innerve olan segmentleri kontrakte olurken bazı segmentlerinin kontrakte olmaması sonucu 'veriform' yani 'solucanvari hareketler' görülür. Postganglionik parasempatik akomodatif lifler postganglionik pupiller liflerden 30 kat fazla olduğundan silier ganglion hasarında 8-12 hafta içinde iris sfinkter kasının reinnervasyonuna özellikle akomodatif liflerden olur(aberan rejenerasyon). Buna bağlı olarak aberan rejenerasyon gelişen iris segmentleri ışıkta kontrakte olmazken yakında akomodatif nöronların etkisi ile kontrakte olurlar ve ışık-yakın disosiasyonu oluşur.

İris sfinkter segmentleri kolinerjik nöronlarla 2-4 ay içerisinde reinnerve olduğundan zamanla mevcut olan kolinerjik süpersensitivite(normal pupilla %1 pilokarpin ile konstrükte olurken hipersensitivite varlığında %0.1 pilokarpin ile

konstrüksiyon gelişir) azalır. Akomodatif lifler fazla sayıda iris sfinkter segmentini reinnerve ederse iris sfinkter kası, kronik olarak kontrakte durumda kalabilir. Bu durumda pupilla karanlıkta bile daha küçük olur(60).

Karanlıkta Artan Anizokori durumunda miyotik, yani dar olan pupillada sorun mevcuttur. En önemli nedeni Horner sendromu olup fizyolojik anizokoriden ayırt edilmesi gereken bir durumdur. Ayrıca parasempatik stimülasyon (antikolinesteraz) veya sempatik inhibisyon (brimonidin tartarat ile preganglionik α -2 adrenerjik reseptörler aktive olunca miyozis olur) ile de karanlıkta anizokori olabilir. Tonik pupillada zamanla iris sfinkter kasında aberan rejenerasyon gelişince etkilenen pupilla miyotik hal alabilir ancak bu durumda anizokori parlak ışık altında tersine döner.

Fizyolojik anizokori, normal toplumun % 20 'sinde görülebilmektedir ve Edinger-Westphal çekirdeğine gelen inhibitör uyarılardaki asimetriye bağlıdır. Horner sendromundan farklı olarak dilatasyonda gecikme yoktur ayrıca kokain damlatıldıktan sonra anizokori azalır(57,61).

Horner sendromu , monooküler sempatik sistem innervasyon bozukluğudur. İris dilatatör kasının innervasyon bozukluğuna bağlı olarak pupilla çapı küçülür, ancak ışık refleksi normaldir. Anizokori, genellikle 1 mm'den az olup karanlıkta artış gösterir. Karanlıkta dilatasyonda gecikme olur. Normal pupilla karanlıkta 12-15 saniyede azami çapına ulaşırken Horner sendromunda bu süre 25 saniye sürebilir. Karanlıkta dilatasyondaki gecikmenin değerlendirilmesi için karanlıkta 5. saniye ve 15. Saniyede pupilla çapları ölçülür. Eğer bu iki ölçüm arasında 0.4 mm'den fazla fark varsa karanlıkta dilatasyonda gecikme söz konusudur. Olguların %90'ında 1-2 mm'lik pitoz veya ters pitoz(alt göz kapağının elevasyonu) eşlik eder (üst göz kapağında Müller kası, alt göz kapağında ise alt göz kapağı retraktörleri sempatik innervasyon aldığından). Tanıda kokain, hidroksiamfetamin ve apraklonidin gibi farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır(71).

Pupilla fonksiyonlarında bozukluğa sebep olan diğer bir durum olan glokom, ilerleyici optik nöropati, retina ganglion hücrelerinin kaybı ve görsel fonksiyonlarda kayıpla seyreden bir hastalıktır.Glokomatöz görme alanı kaybının geri dönüşü mümkün olmadığından bu hastalığın erken tanısı önem taşımaktadır. Pupillometri

simetrik glokom vakalarında olmasa da asimetric olgularda tanı ve takipte kullanılabilir bir tanı aracıdır(72).

Tütün kullanımı sonrası hem mezopik hem de fotopik pupil çapı ölçüm değerlerinde düşüş saptanmıştır. Bu da tütün kullanımının iris üzerinde parasempatik sistemin sematik sistemden daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Fakat bu bilgi kardiyovasküler sistemin tam tersi bir durum ortaya çıktığını göstermektedir(73).

2.2.5 Retina Ven Tıkanıklığı-Pupilla İlişkisi

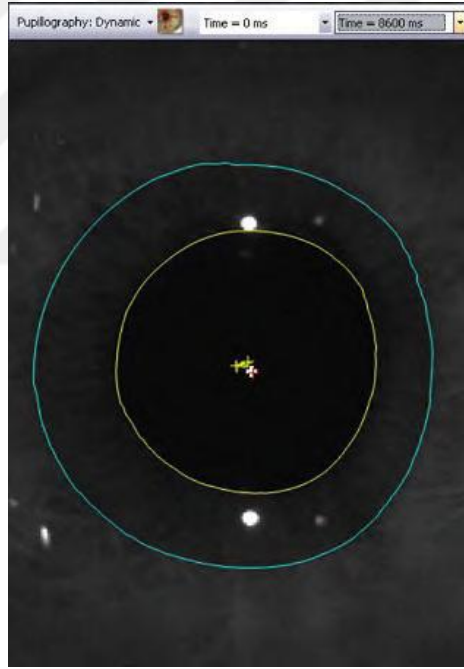
Yaygın retina hasarında efferent iletinin şiddetindeki azalmaya bağlı olarak direkt ışık refleksi arkında aksama meydana gelmektedir. Özellikle RAPD santral retinal ven tıkanıklığı ile, bilhassa tıkanıklık iskemik türde olduğu zaman meydana gelebilir. İskemik olmayan SRVT'nin yaklaşık % 90'ında RAPD mevcuttur fakat hiçbirinde iskemik SRVT olgularından daha bariz değildir. Bu durum bize gelişen retinal hasar arttıkça ortaya çıkan pupilla fonksiyon bozukluğunun da arttığını göstermektedir (60).

Retina ven tıkanıklığı tespit edilen hastaların birçoğunun hastaneye başvuru sebebi görme azlığıdır. Bu bağlamda fizyolojik olarak pupilla ışık refleksinde görevli olan fotoreseptörler ve görsel algılamayı sağlayan fotoreseptörler aynı olup görsel algılamada değişiklik oluşturan tüm uyarılar pupillada da bir miktar değişiklik oluşturur.

Pupillanın ışığa cevabındaki azalma oransal olarak ganglion hücre harabiyetini gösterir ve RAPD büyüklüğü santral görme alanı kaybı ile paraleldir. Retina ven tıkanıklıklarında özellikle nörosensöryel retinada hasar meydana gelmektedir. Ganglion hücre tabakası da bu hasardan etkilenmektedir. Rölatif afferent pupilla defekti ile görme keskinliği arasında sabit bir ilişki bulunmamaktadır. Çünkü görme keskinliğinden sorumlu ganglion hücrelerinin dışında sadece pupilla ışık reaksiyonlardan sorumlu ganglion hücreleri de mevcuttur. Ancak yaygın retinal hasar sonucunda pupilla ışık reaksiyonlarında bariz patolojiler ortaya çıkmaktadır. Bu durum SRVT ve ağır diyabetik retinopati de ortaya konmuştur (71).

2.3 SIRIUS TOPOGRAFI

Sirius yeni bir topografi cihazıdır (CSO, İtalya) Cihaz monokromatik 360 derece rotasyon yapan Scheimpflug kamera ve 22 halkalı Placido diski kombine eder, kornea ve ön kamaradan 25 radyal kesit alır. Tek bir kesitte kornea ön ve arka yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel kurvatür bilgisini sağlar, korneanın global refraktif gücünü verir, çoğu göz içi yapıların biometrik ölçümlerini verir, tüm korneanın pakimetri ve wavefront analizini sağlar. Cihaz kornea ön yüzey ölçüm verilerini Placido görüntüleri ve Scheimpflug görüntüleri uygun şekilde birleştirerek verirken, diğer iç yapıların ölçümlerinin tamamını Scheimpflug görüntüleme ile sağlar.



Şekil 8: Pupillografi çekim görüntüsü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne Ocak 2015- Eylül 2015 tarihleri arasında son 6 ayda görme azalması şikayeti ile başvurup retinal ven dal tıkanıklığı tespit edilen hastalar dahil edildi. Bu hastaların daha önce herhangi bir tedavi almamış olmasına dikkat edildi. Hastaların RVDT geçiren gözleri çalışma grubunu, diğer gözleri kontrol grubunu oluşturdu. Bu hastaların tanıları direkt fundus muayenesi, OKT ve fundus floresein anjiografi ile konuldu. Hastalar ven tıkanıklığına yol açabilecek sistemik ve oküler hastalıklar yönünden sorgulandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Son 6 ay içerisinde görme azalması şikayeti ile başvurup RVDT tespit edilen hastalar,
- Daha önce göziçi enjeksiyon veya lazer fotokoagülasyon tedavisi almamış hastalar,
- Anizometri tespit edilmeyen hastalar,
- Glokom, üveit, retina ve makula problemi gibi vizyonda azalmaya sebep olabilecek patolojiye sahip olmayan hastalar,
- Asimetrik ileri katarakt tespit edilmeyen hastalar
- Sürekli olarak oftalmik ilaç kullanmayan hastalar,
- Daha önce göz cerrahisi veya travma geçirmemiş hastalar,
- Diabetes mellitus, multiple skleroz, Guillain-Barre sendromu gibi nöropati yapabilecek hastalıkları olmayan hastalar,
- Tek gözlü olmayan hastalar olarak belirlendi.

Hastalara başvuru anında ve sonrasında Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve biomikroskopi ile ön segment muayeneleri yapılarak bulguları değerlendirildi. Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. 78 D ve 90 D lens ile detaylı fundus muayeneleri yapıldı. Yüzde onluk sodyum floresein ile FFA çekilerek tanı kesinleştirildi ve iskemi derecesi değerlendirildi. OKT ile santral makula kalınlıkları belirlendikten sonra pupilla dilatasyonu öncesinde karanlık bir odada en az 15 dakika bekletildikten sonra

öncelikle skotopik, sonrasında mezopik ve daha sonra fotopik pupil çap ölçümleri scheimpflug kamera ve placido disk tekniğinin kombinasyonunu ile ön segment analizi yapan Sirius cihazı (CSO; Sirius, Floransa, İtalya) ile yapıldı. Daha sonra 15 dakika ara ile iki kez olmak üzere %0.5 tropikamid ve %2.5 fenilefrin hidroklorür damlatılıp 45 dk beklendikten sonra hastaların yine her iki gözünün midriyatik pupil çapları Sirius cihazı ile ölçüldü.

Bu cihazda ;

- Skotopik: Görünür ışık kaynağı sadece LED kaynağıdır(0.4 lüks).
- Mezopik : Yaklaşık ortama 4 lüks ışık yoğunluğu getirmek için aydınlatılmış diskdir.
- Fotopik: Yaklaşık ortama 40 lükse ışık yoğunluğu getirerek aydınlatılmış disk tir.

Cihazda skotopik, mezopik ve fotopik aydınlatma seçenekleri seçildiğinde otomatik olarak ölçüm yapılabilmektedir.

Hastalara retina ven dal tıkanıklığı olası seyri ile ilgili bilgi verildikten sonra hastalar tedavi konusunda aydınlatıldı. İşlemin gerçekleştirilmesi için onamları alındı. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Her iki gözlerinin başvuru anında görme keskinliği, göz içi basıncı (GİB) değerleri ve pupillografileri incelendi.

Hastaların RVDT geçiren gözlerinde ve kontrol grubu olarak alınan diğer gözlerinde yapılan ölçümlerden elde edilen bilgiler karşılaştırıldı ve istatistikî analizleri yapıldı.

3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc. , Chicago, IL). Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov smirnov ,varyans eşitliği ise levene testi ile test edildi. Verilerin normal dağılım göstermesi sebebiyle tüm analizler parametrik testlerle yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (\pm) standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında sayısal değişkenler için bağımsız grup T testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 30 hastanın 60 gözü dahil edildi. Hastaların RVDT geçiren 30 gözü çalışma grubunu, RVDT geçirmemiş diğer 30 gözü kontrol grubunu oluşturdu.

Hastalar 15 kadın ve 15 erkekten oluşmaktaydı(Tablo 1).

Hastalar 35-83 yaşları arasındaydı, ortalama yaşı $59,06 \pm 12,09$ yıl median yaş ise 60.5 yıl olarak tespit edildi (Tablo 2).

Cinsiyet	Hasta ve Kontrol Grubu		p
	Sayı	%	
Erkek	15	50	0.602
Kadın	15	50	
Toplam	30	100	

Tablo 1 : Hastaların cinsiyet dağılımı

Yaş	Hasta ve Kontrol Grubu (yıl)
En Küçük	35
En Büyük	83
Ortalama \pm SD	$59,06 \pm 12,09$
Ortanca (Median)	60.5

SD: Standart Deviasyon

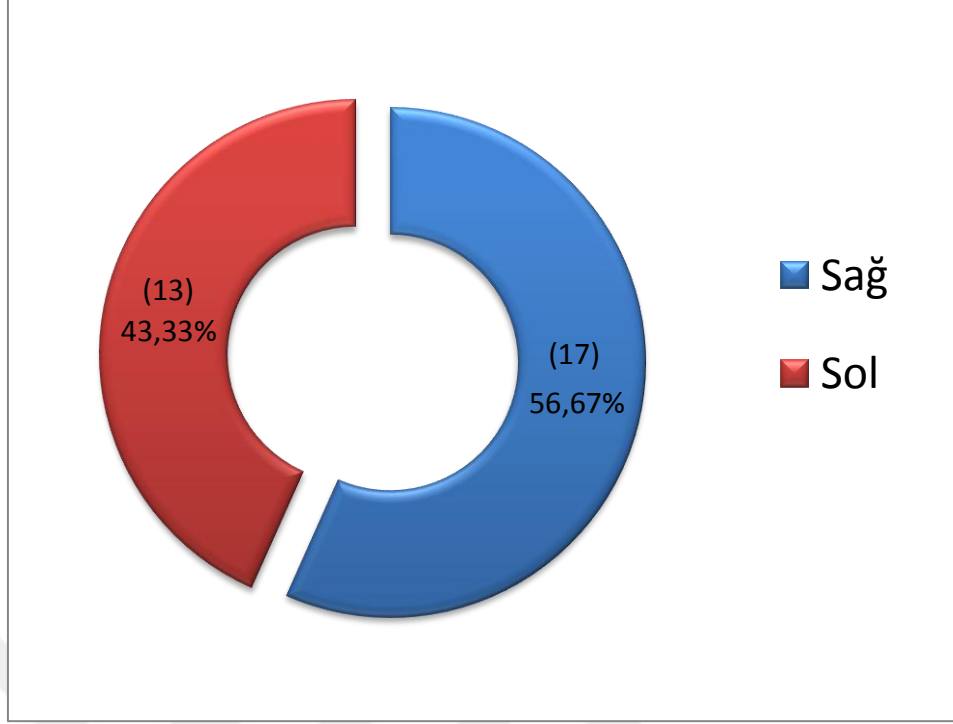
Tablo 2: Hastaların yaş dağılımı

Çalışmamızda 14 hastada daha önceden bilinen sistemik hipertansiyon tanısı mevcuttu. Hastaların yapılan tetkik ve araştırmaları sonucunda 3 hastada hiperlipidemi, 1 hastada hiperkolesterolemi ve 3 hastada koroner arter hastalığı tespit edildi (Tablo 3)

Sistemik Hastalık	Hasta ve Kontrol Grubu	
	Sayı	%
Sistemik Arteriyel Hipertansiyon	14	47
Hiperlipidemi	3	10
Hiperkolesterolemi	1	3.33
Koroner Arter Hastalığı	3	10

Tablo 3: Ek hastalık tablosu

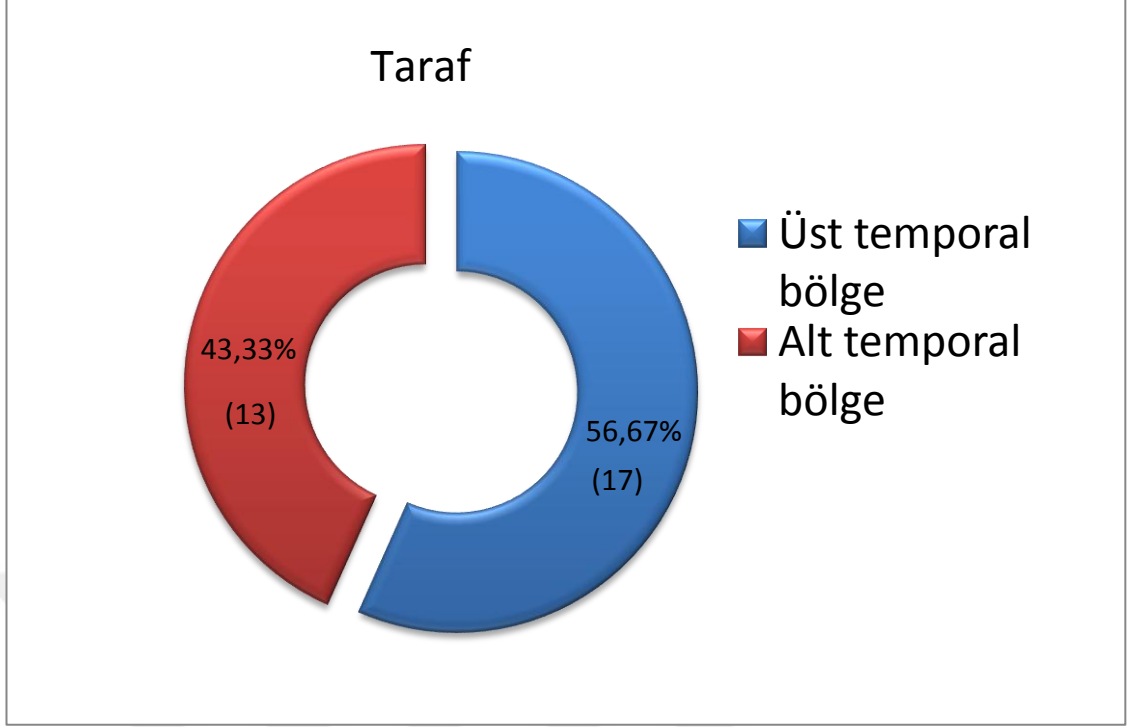
Çalışmaya dahil edilen RVDT olan gözlerin 17'si (%56,67) sağ göz, 13'ü (%43.33) sol göz(Grafik 1) idi. Yine bu hastaların ven tıkanıklık bölgeleri de 17'si (%56,67) üst temporal ven bölgesinde, 13'ü (%43.33) alt temporal ven dal bölgesindeydi(Grafik 2). Bu veriler üzerinde yapılan istatistiklerde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4). Retina ven dal tıkanıklığının tüm hastalarda 1. bifurkasyonda oluştuğu gözlendi.



Grafik 1: RVDT saptanan gözlerin sağ/sol dağılım grafiği

		Hasta Grubu		p
		Sayı	%	
VDT Geçiren Taraf	Sağ Göz	17	56,67	0.603
	Sol Göz	13	43,33	
VDT kadranı	Üst Temporal Kadran	17	56,67	0.603
	Üst Temporal Kadran	13	43,33	
Toplam Göz Sayısı		30	100	

Tablo 4: Retina ven dal tıkanıklığı tespit edilen gözlerin demografik özellikleri



Grafik 2: RVDT olan gözlerin alt temporal/üst temporal bölge dağılım grafiği

Kontrol grubundaki gözlerin görme keskinlikleri Snellen eşeline göre 1.0 ile 0.1 arasında, ortalama $0,85 \pm 0,27$ iken çalışma grubunda 1.0 ile 0.05 arasında, ortalama görme keskinliği $0,43 \pm 0,31$ şeklinde bulundu ($p=0$) (Grafik 3). Kontrol grubunda az görme nedeni olarak katarakt tespit edildi. Kontrol grubundaki gözlerde görme keskinliğinin 20/40'ın üzerinde olma oranı % 84.3 iken RVDT geçiren gözlerde bu oran %50 şeklinde tespit edildi (Tablo 5). Hasta verileri üzerinde yapılan istatistiksel analizleri sonucunda iki grup arasında görme keskinlikleri açısından istatistiksel anlamlı fark ortaya çıktı (Tablo 6) Bu 30 hastanın 28'inde (%93) fundus muayenesi ve OKT ile maküla ödemi tespit edildi ve buna yönelik tedavilerine başlandı.

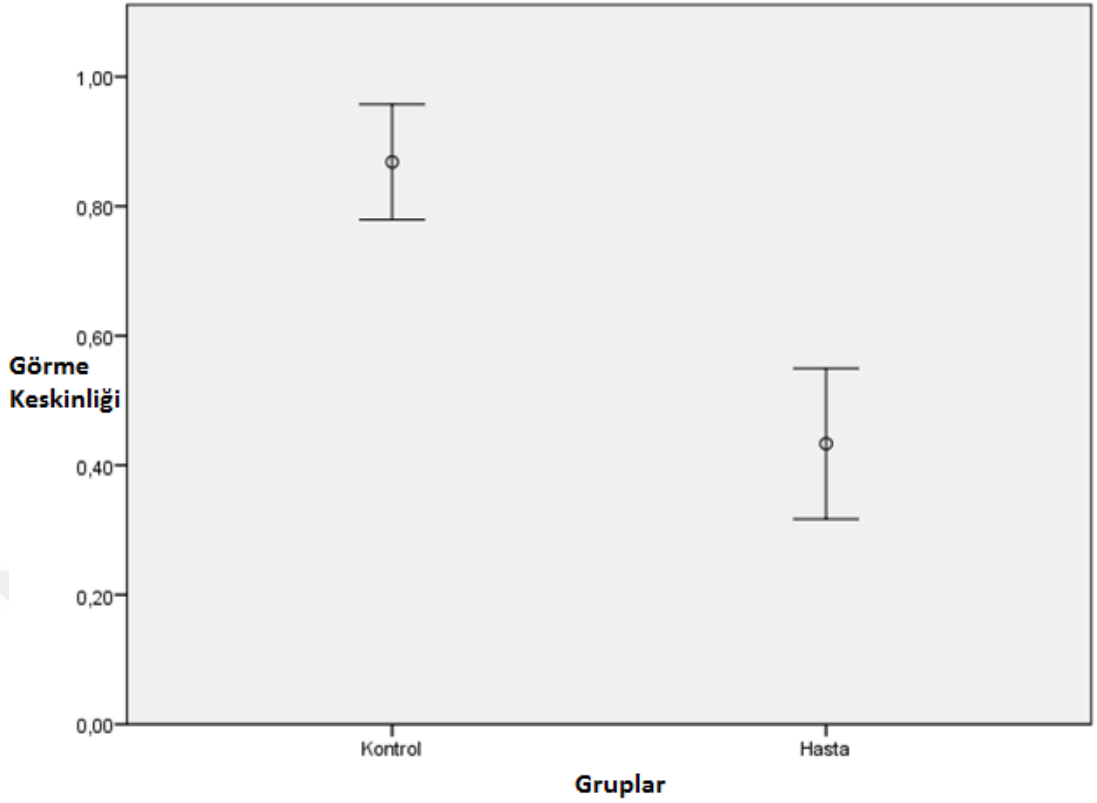
Görme Keskinliği (Snellen)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Göz Sayısı	%	Göz Sayısı	%
2/10 >	8	26,6	1	3,3
2/ 10 – 3/10	4	13,3	1	3,3
4/10 – 5/10	3	10	3	10
6/10 – 7/10	7	23,3	3	10
8/10 – 10/10	8	26,6	22	74,3

Tablo 5: Görme keskinliklerine göre hasta sayıları ve oranları

Görme Keskinliği	Çalışma Grubu (Snellen)	Kontrol Grubu (Snellen)	p
En küçük-En büyük	0.05-1.0	0,1-1,0	
Ortalama±SD	0,43±0,31	0,85±0,27	0.00
Median (%25-75)	0.4 (0.1-0.7)	1.0 (0.7-1.0)	0.00

SD: Standart deviasyon

Tablo 6: Görme keskinliği verileri



Grafik 3 : Kontrol ve hasta gruplarında yapılan görme keskinlikleri verileri

Hasta verileri üzerinde yapılan istatistiksel analizleri sonucunda iki grup arasında skotopik pupil çapları kontrol grubunda 6,87 mm ile 2,55 mm arasında ortalama $4,47 \pm 0,98$ mm, RVDT olan grupta ise 6,89 mm ile 3,09 mm arasında ortalama $4,87 \pm 0,98$ mm şeklinde bulundu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Yine bu iki grup arasında yapılan mezopik pupil çap ölçümlerinin kontrol ve hasta grupta sırasıyla 5,73 mm ile 2,29 mm arasında ortalama $3,76 \pm 0,90$ mm ve 5,89 mm ile 2,41 mm arasında ortalama $4,08 \pm 0,88$ mm şeklinde olduğu ve bu pupil çap ölçümünde de istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

Hasta verileri üzerinde yapılan diğer bir değişken olan fotopik pupil çap ölçümleri ile yapılan istatistiksel analizler sonucunda ise kontrol grubunda ölçülen pupil çapı 4,49 mm ile 1,75 mm arasında ortalama $3,06 \pm 0,40$ mm iken, RVDT saptanan gözlerde ölçülen pupil çapı 4,96 mm ile 2,03 mm arasında ortalama $3,27 \pm 0,72$ mm olarak ölçüldü. Bu iki grup arasındaki fotopik pupil çap ölçümleri

arasında yapılan analiz sonucunda ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Bir diğer parametre olarak hastaların yine her iki gözünden de midriyatik pupil çapları Sirius cihazı ile ölçüldü. Yapılan bu ölçümlerde kontrol grubunda pupil çapı 9,20 mm ile 6,10 mm arasında ortalama $7,87\pm 0,72$ mm iken hasta grupta pupil çapı 8,99 mm ile 5,90 mm arasında ortalama $7,76\pm 0,68$ mm şeklinde ölçüldü. Bu iki grup arasında yapılan analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tüm bu istatistiksel veriler TABLO 7’de toplu olarak da verildi.

Pupilla Çapı	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	En büyük– En küçük (mm)	Ortalama \pm SD (mm)	En büyük– En küçük (mm)	Ortalama \pm SD (mm)	
Fotopik	4,96 - 2,03	3,27 \pm 0,72	4,49 - 1,75	3,06 \pm 0,40	0,011
Mezopik	5,89 - 2,41	4,08 \pm 0,88	5,73 - 2,29	3,76 \pm 0,90	0,161
Skotopik	6,89 - 3,09	4,87 \pm 0,98	6,87 - 2,55	4,47 \pm 0,98	0,13
Midriatik	8,99 - 5,90	7,76 \pm 0,68	9,20 - 6,10	7,87 \pm 0,72	0,549

SD: Standart deviasyon

Tablo 7: Hastaların Çeşitli Aydınlatma Koşullarındaki Pupil Çap Verileri

Hastalar yaşlarına göre altı gruba ayrılıp yine skotopik, mezopik, fotopik ve midriyatik pupil çapları istatistiksel olarak hesaplandı. Hastaların yaş dağılımı eşit olmadığından anlamlı istatistiksel veri alınamadı. Bu ölçümler üzerine yapılan veriler Tablo 8’de verildi.

Yaş (yıl)	Ortalama Pupilla Çapı ±SD (mm)				Sayı
	Fotopik	Mezopik	Skotopik	Midriyatik	
40 >	3.25±0.59	4.42±1.15	5.03±1.47	7.96±0.79	3
40-49	3.18±0.54	4.15±0.85	4.76±0.94	7.91±0.78	7
50-59	3.06±0.62	3.86±1.02	4.57±1.04	8.03±0.51	5
60-69	3.05±0.58	3.89±0.66	4.97±0.80	7.87±0.61	9
70-79	2.92±0.86	3.56±1.05	4.02±0.91	7.31±0.71	5
80≤	2.53±0.09	3.03±0.04	3.74±0.40	7.1±0.4	1

SD: Standart deviasyon

Tablo 8: Yaşlara Göre Pupil Çap Verileri

Hastaların her iki gözleri görme keskinliğine göre eşit aralıklarla sınıflandırıldı. Daha sonrasında bu gözlerin skotopik, mezopik, fotopik ve midriyatik pupil çapları istatistiksel olarak hesaplandı. Bu sınıflama sonrasında da gruplar arasında eşit dağılım söz konusu olmadığından anlamlı istatistiksel veri alınamadı. Bu ölçümler üzerine yapılan veriler Tablo 9’da verildi.

Görme Keskinliği (Snellen)	Ortalama Pupilla Çapı ±SD (mm)				Sayı
	Fotopik	Mezopik	Skotopik	Midriyatik	
2/10 >	3.01±0.72	3.77±0.83	4.37±0.75	7.42±0.57	13
2/10 – 3/10	3.01	3.66	4.6	7.13	1
4/10 – 5/10	3.08±0.95	3.95±1.17	4.43±1.35	7.69±0.94	8
6/10 – 7/10	3.33±0.71	4.20±0.96	5.11±1.16	8.01±0.71	10
8/10– 10/10	2.98±0.41	3.88±0.87	4.7±0.91	7.99±0.59	28

SD: Standart deviasyon

Tablo 9: Görme Keskinliğine Göre Sınıflandırılan Gözlerin Pupil Çap Ölçümleri

Yine hastaların şikayetlerinin başladığı süreler göz önüne alınarak ilk iki ay içerisinde kliniğimize başvuran hastalar birinci grup, 3 ve 4. Aylarda başvuran hastalar ikinci grup, 5. ve 6. aylarda başvuran hastalar üçüncü grup olmak üzere sınıflandırıldı. Bu üç grubun RVDT geçiren gözlerine yapılan skotopik, mezopik, fotopik ve midriyatik çap ölçümleri istatistiksel olarak hesaplandı. Yapılan istatistikler sonucunda her dört ölçüm içinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu veriler Tablo 10'da verildi.

RVDT süresi	Ortalama Pupilla Çapı \pm SD (mm)				Sayı
	Fotopik	Mezopik	Skotopik	Midriyatik	
1-2 ay	2.91 \pm 0.41	3.62 \pm 0.30	4.49 \pm 0.83	7.75 \pm 0.70	5
3-4 ay	3.09 \pm 0.64	3.97 \pm 1.03	4.9 \pm 1.19	8.00 \pm 0.66	9
5-6 ay	3.05 \pm 0.68	3.92 \pm 0.99	4.54 \pm 0.99	7.75 \pm 0.75	16
p	0.74	0.93	0.73	0.59	

SD: Standart deviasyon

Tablo 10: Hastaneye Başvuru Süresine Göre Pupil Çap Ölçümleri

Son olarak hastaların retina ven tıkanıklığı tespit edilen gözleri, ven tıkanıklığının segmentine göre iki gruba ayrıldı. Üst temporal ven dal tıkanıklığı tespit edilen 17 göz birinci grup, alt temporal ven dal tıkanıklığı tespit edilen 13 göz ise ikinci grup olarak belirlendi. Bu iki grup arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda skotopik, mezopik, fotopik ve midriyatik pupil çapları arasında anlamlı fark tespit edilemedi($p>0.05$). Bu veriler Tablo 11'de detaylı olarak verildi.

RVDT yeri	Ortalama Pupilla Çapı \pm SD (mm)			
	Fotopik	Mezopik	Skotopik	Midriyatik
Üst temporal kadranda	2.81 \pm 0.42	3.66 \pm 0.84	4.42 \pm 0.91	7.87 \pm 0.62
Alt temporal kadranda	2.92 \pm 0.41	3.87 \pm 1.01	4.51 \pm 1.18	7.87 \pm 0.87
p	0.451	0.554	0.81	0.988

SD: Standart deviasyon

Tablo 11: RVDT Kadrana Göre Sınıflandırılmış Pupil Çap Verileri

5. TARTIŞMA

Retina damar sistemi hastalıkları içerisinde görülme sıklığı açısından diyabetik retinopatiden sonra ikinci sırayı alan RVDT günümüzde görme azalmasına sebep olan önemli bir patolojidir(1). Yapılan bir çalışmada RVT oranı 64 yaş altında % 0,93 iken 65 yaş üstünde % 5,36 olarak bulunmuştur (74).

Daha çok ileri yaşlarda görülürken kadın/erkek oranı genellikle eşittir. Fonk ve ark. RVT'nin 50 yaşın altında erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görüldüğünü, 50 yaş üzerinde ise erkek ve kadın oranının eşit olduğunu bildirmişlerdir (75). Rath ve ark. RVT olan grupta erkeklerin oranını % 60, kadınların oranını % 40 olarak bildirmişlerdir (76). Bizim çalışmamızda da hasta yaşı 35-83 arasında olup ortalama $59,06 \pm 12,09$ ve kadın/erkek oranı 1/1 şeklinde idi. Kars bölgesi rakımı 1700 metre olduğu için popülasyonda hematokrit düzeyleri normalin üst sınırında veya polisitemiktir, bu anlamda ven oklüzyonlarının daha erken yaşta ortaya çıktığını düşünüyoruz. Hansen ve Cahill de yaptıkları çalışmalarda da yüksek hematokrit düzeylerinde ve polisitemide RVT sıklığının daha fazla olduğunu bildirmiştir(77,78).

Eye Disease Case-Control Study grubunun çalışmalarında RVDT gelişmesinde sistemik hipertansiyonun en önemli risk faktörü olduğu ortaya konmuştur(2). Bunun dışında ateroskleroz, DM gibi sistemik hastalıkların yanında bazı oftalmolojik hastalıklar da suçlanan risk faktörleridir(2). Gabriel C. ve arkadaşları sundukları çalışmada retina ven tıkanıklığı etiyolojisinde en önemli faktörün hipertansiyon olduğunu vurgulamışlardır. Hipertansiyon dışında özellikle vasküler trombüs oluşumunu kolaylaştıran birçok nedenin retinal venlerde de trombüse neden olabileceğini ifade etmişlerdir. Bu hastalıklar DM, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, trombofililer ve oral kontraseptifler gibi tromboza eğilimi artıran ilaç kullanımı şeklinde belirtilmiştir(3). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmaları destekleyecek şekilde 14 hastada daha önceden bilinen sistemik hipertansiyon tanısı mevcuttu. Ayrıca hastaların yapılan tetkik ve araştırmaları sonucunda 3 hastada hiperlipidemi, 1 hastada hiperkolesterolemi ve 3 hastada koroner arter hastalığı tespit edildi. Hasta profilimiz literatür ile uyumlu idi.

Ven dal tıkanıklıklarının hemen hemen hepsi temporal kadranda, bunların da çoğunluğunun ise arteriovenöz çaprazlaşmaların sık görüldüğü üst temporal

kadranda oluştuğu ortaya konmuştur(79). Hayreh ve ark. alt ve üst temporal ven tıkanıklıklarının % 91,2 oranında olduğunu, yalnız üst temporal ven tıkanıklığının % 61,8 yalnız alt temporal ven tıkanıklığının % 29,3 oranında olduğunu ve en az tıkanmanın ise nazal retinada görüldüğünü bildirmişlerdir (80). Rehak J. Yapmış olduğu derlemede retina ven dal tıkanıklığı hastalarında tıkanıklığın %66 ile en sık üst temporal kadranda, %22-43 oranında ise alt temporal bölgede görüldüğünü ifade etmişlerdir.(7). Bizim çalışmamızda da tıkanıklık bölgesi tüm hastalarda temporal kadranda olmakla birlikte 17 hasta ile %56.67 sinde üst temporal ven dal bölgesinde 13 hastada ise % 43.33 ünde ise alt temporal ven dal bölgesi şeklinde idi. Nazal kadranda olabilecek retina ven dal tıkanıklıklarında görme azalması ortaya çıkmayacağından hastaların hastaneye müracaat etmemeleri olasıdır. Bu nedenle nazal kadranda retina ven dal tıkanıklığı geçiren hastamız olmadığını düşünüyoruz.

Retina ven dal tıkanıklıklarında görme azalmasının nedenleri arasında makula ödemi, makulanın nonperfüzyonu ve neovaskülarizasyona bağlı gelişen vitreus hemorajileri yer almaktadır. Makula ödemi retina ven dal tıkanıklığının en sık ve görmeyi azaltan en önemli komplikasyonudur(6). Rehak J. Yapmış olduğu derlemede retina ven dal tıkanıklığı hastalarında retinal neovaskülarizasyon gelişimi ve makula ödeminin % 60 oranında ortaya çıktığını ifade etmişlerdir. Makula ödemi tespit edilen hastaların % 14'ünde bu ödemin kronikleştiğini ve bu hastaların fibal görme keskinliklerinin 20/40 seviyesinin altında kaldığını belirtmişlerdir. Final görme keskinliğini etkileyen diğer bir faktörün de makula iskemisinin hastalığa eşlik edip etmediği olduğu da bu derlemede belirtmişlerdir(7). Bizim hastalarımız arasında da başvuru anında en fazla tespit edilen komplikasyon 30 hastanın 28'inde (%93) tespit ettiğimiz makula ödemi idi. Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi, iç kan retina bariyerinin bozulması sonucunda Starling yasasına göre damar yapılarından dokuya sıvı sızması sonucu ortaya çıkmaktadır(3). Genellikle tedavi edilmediği taktirde üç ay içerisinde gelişebilecek geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarını önlemek amacıyla makula ödemi bir an önce tedavi edilmelidir(81). Çalışmamızda başvuru anında makula ödemi tespit edilen hastalarımızda gerekli tedavilere vakit kaybetmeden başlanmıştır.

Yapmış olduğumuz literatür taramasında daha önce RVDT tanılı hastalarda pupil fonksiyonlarını değerlendiren bir çalışma bulamadık. Diyabet hastalığı pupil fonksiyonlarının en fazla araştırıldığı hastalıktır. Diabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olan diyabetik otonomik nöropati gözde kendini pupiller disfonksiyonla göstermektedir. Bu bağlamda erken tanı konulması diabet hastalarında önemlidir(82). Diyabetik retinopatili hastaların rutin takibinde pupil dilatasyonu gereklidir. Erken aşamalarda genellikle hastalarda herhangi bir şikayete sebep olmakla birlikte pupil fonksiyonlarının etkilenmiş olması kötü prognoz göstergesidir(83). Prognozu kötü olmasına rağmen erken aşamada tespit edilen nöropati iyi glisemik kontrol ile geri döndürülebilmektedir bu yüzden pupil disfonksiyonu taraması bu hastalarda önem arz etmektedir(84).

Pfeifer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada otonomik pupiller disfonksiyonun sıklıkla bilateral ve hemen hemen simetrik olarak ortaya çıkan aşırı myozis şeklinde kendini gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Bu durumun açıklamasını da sempatik sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak sempatik ve parasempatik sistemler arasında innervasyon dengesinin bozulmasıyla ortaya çıktığını ifade etmişlerdir(85). Clark ise çalışmasında proliferatif diyabetik retinopatili olgularda, %2,5'lük metokolin kullanılarak parasempatik denervasyon süpersensivitesinin oluştuğunu ortaya koymakla beraber , % 0,5'lik fenilefrin kullanarak sempatik denervasyon süpersensivitesinin olduğunu saptamıştır(86). Yaptığı çalışma sonucunda proliferatif diyabetik retinopati varlığı ile otonomik nöropati varlığı arasında anlamlı ilişki tespit etmiştir. Bu çalışmada diyabetik hastalarda parasempatik nöropati % 36, sempatik nöropati % 38.4, kontrol grubundaki hastalarda ise parasempatik nöropati % 6.4 ve sempatik nöropati ise % 5 olarak bulunmuştur. Pupiller refleksi arkının herhangi bir adımında bozukluk proliferatif diyabetik retinopatili olan hastalarda % 88.5 olarak tespit edilmiştir. Bu sonucunda da diyabete bağlı otonomik sinir disfonksiyonunun en erken bulgusunun pupil disfonksiyonu olduğunu belirtmişlerdir(86). Diyabetik otonomik nöropatisi olduğu bilinen diyabetik hastalarda karanlık adaptasyon pupil genişliği, aynı yaştaki kontrol hastalarına oranla daha düşük olmaktadır(87). Karanlık adaptasyonunda ışık refleksi özellikle rodlarla kontrol edilerek düşük amplitüdü pupil kontraksiyonu olurken aydınlıkta ışık refleksi daha çok konlarla kontrol edilir

ve daha belirgin pupilla kontraksiyonu olur. Diyabetik hastalarda karanlık adaptasyon pupil genişliğindeki azalma tespit edilmiş ve bu duruma neden olan mekanizmanın pupil dilatasyonunun sempatik uyarılmasındaki başarısızlık olduğu ortaya atılmıştır(88). Cahill ve arkadaşları diyabetik hastalarda ve kontrol grubunda yaptığı çalışmada %4'lük kokain uygulamasıyla oluşan pupiller yanıtın farklı olmamasıyla, her iki grupta da sempatik yolun intakt olduğunu öne sürmüşlerdir(89). Fakat bu çalışma literatür ile zıtlık göstermektedir. Başka bir çalışmada süperior servikal gangliondaki hasarların sempatik yollarda denervasyon hipersensitivitesine yol açtığı ve bunun sonucunda da diyabetik hastalarda ki pupiller değişikliklere sebep olduğu öne sürülmüştür(90). Karanlık adaptasyonu ile pupil genişliğinin araştırıldığı çalışmada, diyabetik hastalarda pupiller sempatik inputun uzun ve sınırları belirsiz bir periyotta normal kaldığı görülmüştür. Beş yıldan daha az süredir tip 1 diabet hastası olanlar dışındaki bütün diyabetik hastaların dilüve pilokarpine yanıtı kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur. Bu durum pupil konstriksiyonunun sebebinin parasempatik yollardaki denervasyona bağlı olduğunu göstermektedir(91). Pupiller denervasyonun tanısında kullanılan ilaç çalışmaları günümüzde popülerite kazanmıştır. Fakat bu çalışmalarda kullanılan farmakolojik ajanların korneal penetrasyonunun diyabetik hastalarda ve normal popülasyonda farklı olduğu da gösterilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada Shirley ve arkadaşları tanıda güvenilir olarak kullanılmadan önce ilaçların pupil yanıtının ve korneal penetrasyonunun doğru tahmin edilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (90). Topikal midriatik ajanlara zayıf pupiller cevap diyabetik hastalarda bildirilmiştir(92).

Pupil çapı ile alakalı olarak yapılmış çalışmalar ışığında senil miyozis ile diyabetik miyozis arasında birtakım benzerlikler olduğu görülmüştür. Karanlıkta pupil dilatasyonu tam olmayan sağlıklı genç hastalarda fenilefrinin kullanılan hastalarda ki etkinlik hidroksumfetamin kullananlara göre daha fazla bulunmuştur. Bunun sebebinin, diyabetik hastalarda olduğu gibi yaşla birlikte sempatik aktivitedeki azalmaya bağlı olduğu öne sürülmüştür. Norcynve arkadaşlarının çalışmasında toplam 38 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada yaşlı olan hastalarda ki pupil çapında genç hastalara oranla relatif olarak azalma tespit etmiştir(93). Yine yaşın pupil çapı üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise

karanlıkta ölçülen pupil çaplarında her 10 yılda bir 0,48 mm'lik bir azalma olduğu bulunmuştur(94). Bourne ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yine yaş ile pupil arasında ki korelasyon araştırılmış ve 20 yaşından itibaren her on yılda 0,4 mm hızla pupil çapında azalma olduğu tespit edilmiştir(94). Smith ve Dewhirst ise yaptıkları bir çalışmada yine karanlıktaki iris çapını değerlendirmişlerdir. Her 10 yılda bir %3 lük azalma tespit etmişlerdir(88). Literatüde daha önce çeşitli pupillometri cihazları karşılaştırılmış ve yapılan ölçümler sonucunda cihazlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamadığı bildirilmiştir(95). Biz de çalışmamızda Sirius topografi cihazının pupillometrisini kullanarak pupil ölçümlerini yaptık. Bu çalışmalar ışığında da yine yaş ile birlikte pupil çapında azalma meydana geldiği ortaya konmuş bunun sebebinin de dilatatör kasın sfinktere göre daha fazla atrofiye gitmesi ve sempatik tonustaki azalmanın parasempatik aktiviteden daha fazla olmasına bağlanmaktadır(96). Retina ven dal tıkanıklığı daha çok ileri yaşlarda görülmektedir ki ortalama ortaya çıkış yaşı 60-70 olarak tanımlanmıştır(4). Pupil fonksiyonlarında ortaya çıkan değişikliklerin yaş ile ortaya çıkan değişikliklere bağlı olup olmadığının da ortaya konması gerekmektedir.

Pupil boyutu ile ilgili yayınlanan literatürde görme keskinliğinin ve gece görüş keskinliğinin mezopik pupilla boyutu ile ilgili kritik bir parametre olduğunu ortaya koymuştur(97,98). Retina ven dal tıkanıklığı tespit edilen hastaların büyük bir çoğunluğunun hastaneye başvuru şikayetinin görme keskinliğinde ki azalma olduğu bilinmektedir. Biz de çalışmamızda farklı aydınlatma koşullarında ki pupiller reaksiyonun değişiklik gösterebileceğini düşünerek, bu hasta grubunda skotopik, mezopik ve fotopik pupilla çaplarını değerlendirdik.

Aspinall ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaşa bağlı makula dejenerasyonu progresyon takibinde pupillometri kullanmışlar ve hastalık progresyon gösterdikçe pupil çapında artış olduğunu bildirmişlerdir(99). Pupillanın ışığa cevabındaki azalmanın oransal olarak ganglion hücre harabiyetini gösterdiği ve hastalığın progresyonu ile harabiyete uğrayan ganglion hücre miktarında artış olduğu bu çalışma ile desteklenmiştir.

Biz de mevcut çalışmamızda RVDT tespit edilen hastalarda pupilla ışık refleksinin afferent bölümünü oluşturan fotoreseptörler, bipolar nöronlar ve

ganglion hücrelerinin bölgedeki damarsal tıkanıklığa bağlı perfüzyonlarında bozulma ortaya çıktığını ve bunun sonucunda da pupilla ışık reaksiyonunda anlamlı değişiklikler olabileceğini düşündük. RVDT tespit edilen hastaların birçoğunun hastaneye başvuru sebebi görme azlığıdır. Bu bağlamda fizyolojik olarak bakacak olursak pupilla ışık refleksinde görevli olan fotoreseptörler ve görsel algılamayı sağlayan fotoreseptörler aynı olup görsel algılamada değişiklik oluşturan tüm uyaranlar pupillada da değişiklik oluşturur.

Çalışmamızdaki tüm hastalarda görme azlığı şikayeti mevcuttu. Biz de bu hastalarda pupillada değişiklik oluşturup oluşturmadığını incelemek istedik. Çalışmamızda RVDT hastalarında ilk muayene sırasında yapılan pupil çap ölçümlerinde RVDT geçiren gözler ile aynı hastaların sağlam gözleri arasında ki çeşitli aydınlatma koşullarında ve farmakolojik midriyazis sonucunda ortaya çıkan pupil çaplarının istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu durumun fizyolojik pupiller reaksiyonu sağlayacak kadar retinal hücre içeren alanın etkilenmemesi ve salim kalan hücrelerin pupiller ışık reaksiyonlarını yeterli bir şekilde devam ettirebildiğini düşünmekteyiz. Oysa generalize hasara yol açan diyabetik retinopati gibi durumlarda veya SRVT olgularında anlamlı farklılık içeren sonuçlar elde edilebilmektedir. Hem rod, hem de konlar pupilla ışık refleksine katkıda bulunurlar ancak ortam aydınlatmasına göre birbirlerine olan oranları değişiklik gösterir. Bu nedenle de farklı aydınlatma değerlerine sahip koşullarda (skotopik, mezopik ve fotopik) pupillanın ışık reaksiyonunu ölçme ve kaydetme gereksinimi duyduk.

Retina ven dal tıkanıklığı geçiren hastalarda pupil çapı değişiklikleri ile ilgili yayınlanmış makale olmaması çalışmamızı orijinal hale getirmektedir.

Çalışmamızı kısıtlayan faktörler ise hasta sayısının ve takip süresinin az olmasıdır. Bunun yanı sıra pupil çapında yaşla birlikte ortaya çıkan miyozisin retina ven dal tıkanıklığına bağlı pupil çapı değişikliklerinin ortaya konmasında engelleyici faktör olabileceği göz önüne alınmalıdır. Hastalarımızın değişik yaş gruplarından oluşması da kısıtlayıcı bir faktördür. Çalışmamızın daha ileri aşamasında daha genç yaş grubu RVDT hastalarında pupil çapı değişikliklerinin incelenmesi yerinde olacaktır.

6.SONUÇ

Retina ven dal tıkanıklığı sıklıkla ileri yaşta ortaya çıkan ve başta hipertansiyon olmak üzere bazı sistemik hastalıklarla birliktelik gösteren ve görme keskinliği ve kalitesini düşüren önemli bir hastalık grubudur. Olgularımız içinde en sık üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı gözlenmiştir. Yine eşlik eden sistemik patoloji de hipertansiyondur.

Çalışmamız RVDT geçiren hastalarda pupilla fonksiyon değişiklikleri olup olmadığını araştıran ilk çalışma olması nedeniyle orjinaldir.

Çalışmamız sonucunda RVDT geçiren ve ilk 6 ay içerisinde müracaat eden hastalarda çeşitli aydınlatma koşullarında pupil çapı değişikliklerinin RVDT geçirmeyen gözlerden farklı olmadığını tespit ettik. Benzer şekilde farmakolojik midriazisde de RVDT geçiren ve geçirmeyen gözlerde farklı pupil çaplarına yol açmadığını tespit ettik.

Retina ven dal tıkanıklığı olgularında ven tıkanıklığı tespit edilen gözlerde ölçülen pupilla çap ölçümlerinin, sağlam gözlerde ölçülen pupilla çap ölçümleriyle aynı olması pupiller reaksiyonu sağlayacak kadar retinal hücre içeren alanın etkilenmemesi ve salim kalan hücrelerin pupiller ışık reaksiyonlarını yeterli bir şekilde devam ettirebilmesinin mümkün olduğunu göstermektedir.

Retinanın yaygın olarak etkilendiği ve generalize retinopatiye neden olan patolojilerde pupilla fonksiyonları etkilenebilir. Bu hastalıkların tanı, tedavi ve özellikle takibinde pupilla fonksiyonlarını değerlendiren parametreler kullanılabilir. Ancak RVDT gibi retinanın bir bölümünde hasara neden olan patolojiler pupilla fonksiyonlarını etkilememekte veya günümüz oftalmoloji klinik pratiğinde kullandığımız parametreler ile tespit edilecek düzeyde etkilenmemektedir. Ancak ileride pupilla fonksiyonlarını farklı parametreler ile değerlendirmesini sağlayacak yöntemlerin geliştirilmesi ile RVDT tanı ve takibinin daha kolay gerçekleştirilebileceğini düşünüyoruz.

7.ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada retina ven dal tıkanıklığı geçiren hastalarda pupil çapında değişiklik olup olmadığı değişik aydınlatma koşullarında ve farmakolojik midriazis sonucunda inceleyerek araştırmak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu amaçla RVDT geçiren hastaların RVDT geçiren gözleri ile aynı hastaların diğer gözleri arasında çeşitli aydınlatma koşullarındaki ve farmakolojik midriyazis çaplarının karşılaştırıldı. Son 6 ayda görmede azalma şikayeti ile başvurup retina ven dal tıkanıklığı tespit edilen ve daha önce herhangi bir tedavi almamış 30 hastanın ven dal tıkanıklığı olan gözleri çalışma grubu, diğer gözleri kontrol grubu olmak üzere 60 göz çalışmaya dahil edildi. Hastalara başvuru anında ve sonrasında Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve yarıklı ışık biomikroskopisi ile ön segment muayeneleri ve fundus muayeneleri yapılarak bulguları değerlendirildi. Pupilla dilatasyonu öncesinde karanlık bir odada en az 15 dk bekletildikten sonra öncelikle skotopik, sonrasında mezopik ve daha sonra fotopik pupil çap ölçümleri scheimpflug kamera ve placido disk tekniğinin kombinasyonunu ile ön segment analizi yapan Sirius cihazı (CSO; Sirius, Floransa, İtalya) ile yapıldı. Daha sonra 15 dk ara ile iki kez olmak üzere %0.5 tropikamid ve %2.5 fenilefrin hidroklorür damlatılıp 45 dk beklendikten sonra hastaların yine her iki gözünden de midriyatik pupil çapları Sirius cihazı ile ölçüldü. Hastaların RVDT geçiren ve geçirmeyen gözlerinden elde edilen bulgular istatistiki olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda RVDT tespit edilen 30 hastanın 15'i (%50) kadın 15'i (%50) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 59,06 ($\pm 12,09$) idi. Çalışmaya dahil edilen RVDT olan gözlerin 17'si (%56,67) sağ göz, 13'ü (%43,33) sol göz, yine bu hastaların ven tıkanıklık bölgeleri de 17'si (%56,67) üst temporal ven bölgesinde, 13'ü (%43,33) alt temporal ven dal bölgesindeydi. Kontrol grubunun görme keskinliği Snellen eşeline göre ortalama $0,85 \pm 0,27$ mm iken çalışma grubunda ortalama görme keskinliği $0,43 \pm 0,31$ mm şeklinde bulundu ($p=0$). Hasta verileri üzerinde yapılan istatistiksel analizleri sonucunda iki grup arasında skotopik pupil çapları kontrol grubunda $4,47 \pm 0,98$ mm (2,55-6,87mm), RVDT olan grupta ise

4,87±0,98 mm(3,09-6,89mm) şeklinde bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Yine bu iki grup arasında yapılan mezopik pupil çap ölçümlerinin kontrol ve hasta grupta sırasıyla 3,76±0,90 mm(2,29-5,73mm) ve 4,08±0,88 mm(2,41-5,89mm) şeklinde olduğu ve bu pupil çap ölçümünde de istatistiksel fark olmadığı görüldü (p>0.05). Fotopik pupil çap ölçümlerinde kontrol grubunda ortalama pupil çapı 3,06±0,40 mm(1,75-4,49mm) iken, RVDT saptanan gözlerde ortalama pupil çapı 3,27±0,72 mm(2,03-4,96) olarak bulundu. İki grup arasında fotopik pupil çap ölçümleri yönünden fark saptanmadı (p>0.05). Hastaların yine her iki gözünden midriyatik pupil çapları Sirius cihazı ile ölçüldü. Retina ven dal tıkanıklığı geçiren gözlerde ortalama pupil çapı 7,76±0,68 mm (5,90-8,99mm) iken sağlam gözlerde ortalama pupil çapı 7,87±0,72 mm (6,10-9,20mm) şeklinde ölçüldü. Bu iki grup arasında yapılan analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

SONUÇ: Çalışmamız retina ven dal tıkanıklığı geçiren hastalarda pupilla fonksiyon değişiklikleri olup olmadığını araştıran ilk çalışma olması nedeniyle orjinaldir.

Çalışmamız sonucunda RVDT geçiren ve ilk 6 ay içerisinde müracaat eden hastalarda çeşitli aydınlatma koşullarında pupil çapı değişikliklerinin RVDT geçirmeyen gözlerden farklı olmadığını tespit ettik. Benzer şekilde farmakolojik midriazisde de RVDT geçiren ve geçirmeyen gözlerde farklı pupil çaplarına yol açmadığını tespit ettik.

ABSTRACT

AIM: In this study, we aimed to investigate and compare pupil diameter changes for various lighting conditions and pharmacologic mydriasis in eyes with and without BRVO

MATERIAL AND METHOD: Our study includes 30 patients diagnosed as branch retinal vein occlusion that admitted with vision declining for the last six months without any treatment. The eyes with occluded retinal vein branch are received as study group and the healthy eyes are considered to be control group, ie. the study includes 60 eyes. The findings evaluated with performing anterior segment and fundus examination by slit lamp biomicroscopy and the best improved visual acuity measured with Snellen chart. Initially scotopic and soon after mesopic and photopic pupil diameters have been measured after waiting in a dark room for at least 15 minute (before pupil dilatation). with Sirius device (CSO; Sirius, Florence, Italy) that analyses anterior segment with combination of scheinplug camera and placido disc technique. Then 0.5 % tropicamid and 2.5 % phenylephrine hydrochlorid are dropped for 2 seison with an interval of 15 minute and the mydriatic pupil diameter of both eyes were measured with Sirius device after waiting for 45 minute. The findings obtained from eyes with and without BRVO are statistically compared.

RESULTS: Fifteen patients (50 %) were male and 15 (50 %) were female. Mean age was 59,06 ($\pm 12,09$) 17 out of the eyes with BRVO (56,67 %) was right eye and 13 was left (43.33 %). The region of the occlusion was superior temporal vein for 17 patient (56,67 %) and inferior temporal vein branch region for 13 (43.33 %). Mean visual acuity for the control group according to Snellen chart was $0,85 \pm 0,27$ mm and $0,43 \pm 0,31$ mm for the study group ($p=0$). Statistical analysis of the scotopic pupil diameters have revealed no statistical significance between study group ($4,87 \pm 0,98$ mm) and control group ($4,47 \pm 0,98$ mm) ($p > 0.05$). Analysis of the mesopic pupil diameter have also revealed no statistical significance between the study group ($3,76 \pm 0,90$ mm) and control group ($4,08 \pm 0,88$ mm) ($p > 0.05$). Analysis of photopic pupil diameter, another parameter, have also showed no statistical significance

between the study group ($3,27\pm 0,72$ mm) and the control group ($3,06\pm 0,40$ mm) ($p>0.05$). Mydriatic pupil diameter, the last parameter, have also been measured with Sirius device for both groups. Mean pupil diameter for the study group was $7,76\pm 0,68$ mm and $7,87\pm 0,7$ mm for the control group with no statistical significance ($p>0.05$).

CONCLUSION: Our study is original because it is the first study investigating whether pupillar changes occur in patients with branch retinal vein occlusion.

As a result of, we found that, there is no changes in pupil diameter for various lightining conditions in patients with branch retinal vein occlusion who were admitted within the first 6 months. Similarly, we also revealed that there is no difference of pupil diameter between eyes with and without BRVO after pharmacologic midyriatic application

KAYNAKLAR

- 1- McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1113–1123.
- 2- The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116: 286-296
- 3- Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of Retinal Vein Occlusion – Consensus Document *Ophthalmologica* 2011;226:4–28
- 4- Gerding H, Mones J, Tadayoni R, et al. Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel. *Br J Ophthalmol* 2015;99:297–304
- 5- Hedges TR, Friedman DI, Horton JC, et al. Neuroophthalmology. In: Weingeist TA, Liesegang TJ, Grand MG, eds. *American Academy of Ophthalmology*. San Francisco: AAO; 2000.p.97-100.
- 6- Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al.: Intravitreal bevacizumab (avastin). in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2007;27:419-425.
- 7- Rehak J, Rehak M: Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Current Eye Research.* 2008;33:111-131.
- 8- Yanoff M. Duker J. *Retinal venous obstructive disease in Ophthalmology Elsevier Health Sciences* 2nd edition p.866
- 9- Keleş S, Leçe DA , Arslan A , Baykal O, Retinal Ven Tıkanlıkları ile Glob Aksiyel Uzunluk İlişkisi, *Yeni Tıp Dergisi* 2008;25: 205-208
- 10- Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J.* 2010 Jun;1(2):253-261
- 11- Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 308-311.
- 12- Pierre H, Beauchamp M, Sennlaub F, et al. Inflammatory lipid mediators in ischemic retinopathy *Pharmacological Reports* 2005, 57 suppl. 169-190

- 13- Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. Retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 2003; 100: 561-577.
- 14- Buyrukçu AT, Dinçer N, Nuhoglu F, et.al. Effect of Grid Laser Photocoagulation, Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Intravitreal Bevacizumab on Visual Acuity in Retinal Vein Occlusion *JAREM* 2012; 2: 6-9
- 15- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiolog pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-2581
- 16- Ateş O. The deficiencies of protein C, protein S and antitrombin III in patients with retinal vein occlusion: a Turkish sample. *Clin Lab Haematol* 2006; 28:391-392.
- 17- Rahman I, Saleemi G, Semple D. Pre-eclampsia resulting in central retinal vein occlusion. *Eye* 2006; 20: 955-957.
- 18- Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 371-402.
- 19- Dodson PM, Shine B. Retinal vein occlusion : C-reactive protein and arterial hypertansion. *Acta Ophthalmologica* 1984; 62: 123-130.
- 20- Gutman FA. Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1990; 90: 481-483.
- 21- Fountain JA, Werner RB. Tuberculosis retinal vasculitis. *Retina* 1984; 4: 48-50.
- 22- Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch and central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1989; 21: 153-157.
- 23- Tonderska M, Ciszewska J, Drobecka-Brydak E. Central retinal vein occlusion in the tumor of colon and kidney-difficulties in diagnosis. *Klin Oczna* 2005; 107: 700-702.
- 24- Brodsky MC. Congenital optic disc anomalies. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company, 1998; 1255-1258.
- 25- Agarwal S, Shanmugam MP, Gopal L, et al. Necrotic melanocytoma of optic disk with central vascular obstruction. *Retina* 2005; 25:364-367.

- 26-Talu S, Stefanut C. Axial length and branch retinal vein occlusion. *Oftalmologia* 2004;48: 81.
- 27-Noma H, Shimada K, Mimura T, et.all. Foveal Sensitivity and Morphology in Major and Macular Branch Retinal Vein Occlusion *The Open Ophthalmology Journal*, 2012, 6, 104-109
- 28-Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 721-726..
- 29-Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 244: 309-315
- 30- Cousins SW, Flynn HW, Clarkson JG. Macroaneurysms associated with retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 567-570.
- 31- Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion, *Retina*. 2015 May;35(5):1016-1027
- 32- Fujimoto JG, Hee MR, Duang D, et al. Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, eds. *Optical coherence tomography of ocular diseases*. Thorofare, NJ: SLACK; 2004: 3-20.
- 33- Spaide RF, Lee JK, Klancnik JK Jr, et al. Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina* 2003; 23: 343-347.
- 34- Sharma A, D'Amico DJ. Medical and surgical management of central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 1: 1-16.
- 35- Murakami T, Takagi H, Kita M. Intravitreal tissue plasminogen activator to treat macular edema associated with branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 318-320.
- 36- Maár N, Luksch A, Graebe A, et al. Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 987-991.

- 37- Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 821-829.
- 38- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 34-41
- 39- Jonas JB, Akkoyun I, Kampmeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005; 19: 65-71
- 40- Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 419-425.
- 41- Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 336-340.
- 42- Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101–1014.
- 43- Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H, et al. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 2024-2033.
- 44- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr., et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011;118:2453–2460.
- 45- Allergan 2005. A Study of the Safety and Efficacy of a New Treatment for Macular Edema Resulting From Retinal Vein Occlusion. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168324> (accessed 14 Nov 2014).
- 46- Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2010;4:809–816.
- 47- Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor

- receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-1140.
- 48- Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A Phase II Randomized Double-Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer, for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-1757.
- 49- Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV (eds): *Retinal Pharmacotherapeutics*. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2016, vol 55, pp 147-153
- 50- Farinha C, Marques JP, Almeida E, Baltar A, et al. Treatment of Retinal Vein Occlusion with Ranibizumab in Clinical Practice: Longer-Term Results and Predictive Factors of Functional Outcome. *Ophthalmic Res* 2015 Dec;55(1):10-8.
- 51- Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2015 Oct 30. j.opht.2015.09.035.
- 52- Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica* 2005; 219: 267-271.
- 53- Christodoulakis EV, Tsilimbaris MK. The role of vitrectomy assisted rt-PA injection for management of branch retinal vein occlusion: case report. *Seminars in Ophthalmology*. 2007;22:89-93
- 54- Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1329-1332.
- 55- The Central Retinal Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 486-491.
- 56- Aydın O. P., Kansu T. , Torun N. *Nörooftalmoloji El Kitabı* 2008 Güneş Tıp Kitabevi 1. Baskı Kısım 1 Bölüm 4 syf 29-40

- 57- O'dwyer PA, Akova YA, Temel Göz Hastalıkları, Güneş Tıp Kitabevleri 2011 2. Baskı 827-836
- 58- Aslam TM, Haider D, Murray IJ. Principles of disability glare measurement: an ophthalmological perspective. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85:354-360
- 59- Vos JJ. On the cause of disability glare and its dependence on glare angle, age and ocular pigmentation. *Clin Exp Optom* 2003; 86:363-370
- 60- Kansu T. Miller R.N. Walsh ve Hoyt Klinik Nöro-oftalmoloji Esaslar İkinci Baskı Güneş tıp kitabevleri, 2010 bölüm 15, syf.315
- 61- Çevik M, Kurşun O, Görsel Bozukluklar, in Ed.Hauser SL. Harrison Nöroloji, Güneş tıp kitabevleri İstanbul, 2009. 133-153.
- 62- Rosen ES, Gore CL, Taylor D, Chitkara D, et al. Use of a digital infrared pupillometer to assess patient suitability for refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1433-1438.
- 63- Werner JS. Night vision in the elderly: consequences for seeing through a "blue filtering" intraocular lens. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1518-1521
- 64- Gilzenrat M.S. ,Nieuwenhuis S. ,Jepma M. et al. Pupil diameter tracks changes in control state predicted by the adaptive gain the or yoflocu scoeruleus function. *Cogn.Affect.Behav. Neu- rosci.* 2010, 252–269.
- 65- Barbur JL. Learning from the pupil studies of basic mechanisms and clinical applications. In: Chalupa, L.M., Werner, J.S., editors. 2004 *The Visual Neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press
- 66- Wilhelm BJ, Wilhelm H, Sancho M, Barbur JL. Pupil response components: studies in patients with Parinaud's syndrome. *Brain*,2002, 125(10)., 2296–307.
- 67- Kahneman D, Beatty J. Pupil diameter and load on memory. *Science*,1966 154, 1583–5.
- 68- Neil AH, Tania S, Pia R, Ray JD, Hugo DC. Pupillary contagion: central mechanisms engaged in sadness processing The Author,2006, Published by Oxford University
- 69- Rosenthal BP. Ophthalmology. Screening and treatment of age-related and pathologic vision changes. *Geriatrics* 2001;56:27-31.

- 70- Jackson GR, Owsley C. Scotopic sensitivity during adulthood. *Vision Res* 2000;40:2467-2473.
- 71- Aydın O. P., Kansu T. , Torun N. Nörooftalmoloji El Kitabı 2008 Güneş Tıp Kitabevi 1. Baskı Kısım 4 Bölüm 2 syf 323-324
- 72- Tatham AJ, Meira-Freitas D, Weinreb RN, et al. Detecting Glaucoma Using Automated Pupillography *Ophthalmology*. 2014 June ; 121(6):. 1185–1193
- 73- Erdem Ü, Gündoğan FC, Dinç UA et. al. Acute Effect of Cigarette Smoking on Pupil Size and Ocular Aberrations: A Pre- and Postsmoking Study *Journal of Ophthalmology* Volume 2015, Article ID 25470, p 5
- 74- David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increase intraocular pressure. *Ophthalmologica* 1988; 197: 69-74.
- 75- Fonk ACO, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol* 1993;37: 393-417.
- 76- Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusion. A case-control study. *Ophthalmology* 1992 ;99: 509-14.
- 77- Hansen L, Kristensen HL, Bek T, et al. Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:523- 526.
- 78- Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, et al. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:154-157.
- 79- Jonas J, Paques M, Monés J, Glacet-Bernard A, Coscas G: Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol* 2010; 47: 111–135
- 80- Hayreh SS, Rejas P, Podhajsky P, Montaque P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vein occlusion III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90: 488- 506
- 81- Larsson J, Bauer Andreasson S. The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring the early course of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 187- 190.

- 82- Katz B, Simmons I. Pupillary changes of the diabetic eye. In: Katz B, ed. Ophthalmology Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:379-388.
- 83- Low PA. Diabetic autonomic neuropathy. *Sem Neurol* 1996;16:143-151.
- 84- Karavanaki K, Davies AG, Hunt LP, Morgan MH, Baum JD. Pupil size in diabetes. *Arch Dis Child* 1994;71:511-5
- 85- Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, et al. Quantitative evaluation of sympathetic and parasympathetic control of iris function. *Diabetes Care* 1982;5:518-521.
- 86- Clark CV. Ocular autonomic nerve function in proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 1988;2:96-101
- 87- Smith SE, Smith SA. Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1983;24:330-2.
- 88- Smith SA, Deewhirst RR. A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1986;3:38-41.
- 89- Cahill M, Eustace P, Jesus V. Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1225-30.
- 90- Shirley A, Smith SA, Smith SE. Evidence for a neuropathic aetiology in the small pupil of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1983;67:89-93
- 91- Lanting P, Bos JE, Aartsen J, et al. Assessment of pupillary light reflex latency and dark adapted pupil size in control subjects and in diabetic patients with and without cardiovascular autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:912-4.
- 92- Weiss JS, Weiss JN, Greenfield DS. The effects of phenylephrine 2.5% versus phenylephrine 10% on pupillary dilation in patients with diabetes. *Retina* 1995;15:130-3.
- 93- Norczyn A, Laor N, Nemet P. Sympathetic pupillary tone in old age. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1905-1906.
- 94- Bourne PR, Smith SA, Smith SE. Dynamics of the light reflex and the influence of age on the human pupil measured by television pupillometry. *J Physiol* 1979;1:292

- 95- Altan C, Kaya V, Basarir B. et.al Comparison of 3 pupillometers for determining scotopic pupil diameter Eur J Ophthalmol 2012; 22 (6):. 904-910
- 96- Bradley JC, Bentley KC, Mughal AI, Bodhireddy H, Brown SM. Dark-adapted pupil diameter as a function of age measured with the nuroptics pupillometer. J Refract Surg 2011;27(3):.202-207.
- 97- Holladay JT, Janes JA. Topographic changes in corneal asphericity and effective optical zone after laser in situ keratomileusis. 2002;28(6):. 942-947
- 98- Boxer Wachler BS. Effect of pupil size on visual function under monocular and binocular conditions in LASIK and non-LASIK patients. 2003;29(2):.275-278.
- 99- Aspinall PA, Borooh S, Al Alouch C et.al. Gaze and pupil changes during navigation in age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2014 Oct;98(10):.1393-1397.