

DERLEME REVIEW

Santral Retinal Ven Tıkanıklığı ve Maküla Ödeminde Patogenez

Pathogenesis of Central Retinal Vein Obstruction and Macular Edema

Fatih ULAŞ*/ORCID No: 0000-0003-4468-3985, Enes UYAR**/ORCID No: 0000-0003-2544-3580

Abdulgani KAYMAZ***ORCID No: 0000-0003-1018-925X

*Doç. Dr. AİBÜ Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Bolu

**Uzm. Dr. Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Aksaray

***Dr. Öğrt. Üyesi, AİBÜ Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Bolu

Geliş Tarihi/Received: 29.04.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatih ULAŞ, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. A. D. 14280 Gököy/Bolu

Tel./Phone: +90 374 253 46 56 E-posta/E-mail: fatihu44@yahoo.com ORCID No: 0000-0003-4468-3985

ÖZ

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) yaygın görülen bir retinal vasküler hastalıktır. Fakat SRVT patogenezini tam olarak bilinmemektedir. SRVT gelişiminde çeşitli sistemik ve lokal risk faktörleri rol oynamaktadır. SRVT maküler ödem (MÖ) ve neovaskülarizasyona neden olarak görmeyi olumsuz etkileyebilmektedir. MÖ, maküler bölgede sıvı ve protein birikmesi sonucu oluşmaktadır. MÖ patofizyolojisi oldukça karmaşık bir süreçtir ve MÖ gelişiminde birçok faktör etkili olmaktadır. Bu derlemede SRVT ve SRVT nedeniyle oluşan MÖ patogenezini tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Maküler ödem, patogenez, santral retinal ven tıkanıklığı.

ABSTRACT

Central retinal vein occlusion (CRVO) is a common retinal vascular disorder. However, the exact pathogenesis of CRVO is not known. Various local and systemic factors play role in development of CRVO. CRVO might cause visual morbidity, including macular edema (ME) and neovascularization. ME occurs when fluid and protein deposits accumulate in the macular region. The pathophysiology of ME is complex, with a variety of processes involved in its development. The pathogenesis of CRVO and ME is discussed in the current review.

Keywords: Central retinal vein occlusion, macular edema, pathogenesis.

GİRİŞ

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ani görme kaybına yol açan, yaygın görülen bir retinal vasküler hastalıktır.^[1-3] Diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalık olan retinal ven tıkanıklıklarının yaklaşık 1/5-1/6'lık kısmını SRVT oluşturmaktadır.^[4-6] SRVT genellikle 65 yaş üstü popülasyonu etkilemekle birlikte genç erişkinlerde de görülebilmektedir.^[2, 7, 8] SRVT insidansı yaşla birlikte artmakta ve 65 yaş üstünde 40 yaşına göre 10 kat fazla görülmektedir.^[8-10]

SRVT klinik olarak; retinal venlerde dilatasyon ve kıvrımlanma artışı, yaygın retinal hemorajiler ve eksudalar ile karakterizedir.^[2, 3] SRVT iskemik ve iskemik olmayan tip olmak üzere 2 gruba ayrılır.^[8] SRVT olgularının yaklaşık 3/4'ünü oluşturan iskemik olmayan tip daha hafif klinik bulgular ve görsel açıdan daha iyi bir seyir gösterirken, iskemik tip neovasküler glokom ve/veya tekrarlayan vitreus hemorajilerine neden olup total körlükle sonuçlanabilen daha ağır bir tablodur.^[8] SRVT'nin görme azalmasına neden olan iki temel komplikasyonu vardır: Maküler ödem (MÖ) ve neovaskülarizasyon.^[2, 8, 11] SRVT'nin iki tipinde de MÖ görme azalmasına neden olan önemli bir komplikasyondur ve SRVT olgularının neredeyse tamamında değişen derecelerde MÖ görülmektedir.^[2, 8, 12] MÖ klinik olarak fundus muayenesi, florosein anjiyografi ve optik koherens tomografi ile tespit edilir.^[4, 5] MÖ

sonucu retina anatomisinin ve fotoreseptörlerin fonksiyonlarının bozulması neticesinde görme azalması meydana gelir.^[3] Uzamış MÖ kalıcı fonksiyon bozukluklarına yol açarak tedavi ile düzelmeyen görme kayıplarına neden olabilir.^[2, 3]

SRVT ile ilişkili olabilecek çeşitli risk faktörleri tanımlanmakla birlikte bu faktörlerin hastanın yaşına göre farklılıklar gösterdiği öne sürülmüştür.^[7] Yaşlı hasta grubunda hipertansiyon, ateroskleroz ve glokom en sık bahsedilen risk faktörleridir.^[3, 4, 7, 13-15] Ayrıca diyabetes mellitus ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) da SRVT ile ilişkili bulunmuştur.^[16-18] Genç hastalarda ise daha çok hiperkoagülabilite ve hiperviskozite ile ilişkili durumlar, vaskülit gibi inflamatuvar sebepler ve oral kontraseptifler gibi bazı sistemik ilaç kullanımları SRVT için risk faktörü olarak sayılabilir.^[5, 7, 19] SRVT için risk oluşturabilecek yukarıdaki gibi bazı faktörler belirlense de, bu risk faktörlerinin SRVT patogenezini üzerindeki etkileri tam olarak belli değildir. SRVT patogenezini hala tam olarak aydınlatılamamış olup bu çalışmada SRVT patogenezini hakkındaki araştırmaların en güncel haliyle gözden geçirilip derlenmesi amaçlanmıştır.

1. SRVT PATOGENEZİ

SRVT, santral retinal ven (SRV) lümeninde oluşan trombus nedeniyle oklüzyon meydana gelmesi ve venöz dışı akımın engellenmesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır.^[1, 2, 5, 20]

Histopatolojik çalışmalarda SRV'deki oklüzyonun bir kısmının trombüs tarafından bir kısmının ise SRV endotelinde proliferasyon ve intimal kalınlaşma sonucu oluştuğu bildirilmiştir.^[21-23] SRV optik sinir kılıfı içinde santral retinal arter (SRA) ile birlikte seyrederek lamina kribrozayı geçip intraoküler alana girer ve buradaki seyrine bağlı olarak prelaminer, laminer ve retrolaminer bölgelere ayrılır.^[20] Green ve ark.^[24] tarafından enükle insan gözlerinde yapılmış histopatolojik çalışmaya göre SRVT hastalarının tamamında SRV lümeninde taze veya rekanalize olmuş trombüs varlığı saptanmıştır. Aynı çalışmada trombüsün çoğu vakada lamina kribroza veya hemen posteriorunda olduğu görülmüş ve bu çalışma esas alınarak diğer yazarlar da SRVT patogenezinde trombüsün çoğunlukla lamina kribroza seviyesinde oluştuğunu öne sürmüşlerdir.^[1, 2, 24, 25] Fakat Hayreh,^[20] Green ve ark.^[24] yaptığı çalışmalarda incelenen gözlerin çoğunun neovasküler glokom nedeniyle enükle edildiği ve çoğunluğu iskemik olmayan olgulardan oluşan SRVT patogenezinin doğru olarak yansıtmadığını bildirilmiştir. Hayreh^[20] göre SRV'ye lamina kribroza bölgesinin posteriorundan birçok küçük venül drene olmakta ve SRVT olgularında bu venüllerin optik sinir çevresindeki venlerle yaptığı anastomozlar sayesinde venöz kan akımı devam etmektedir. Dolayısıyla SRVT'de trombüs çoğunlukla lamina kribrozanın daha posteriorunda oluşmakta ve trombüs ne kadar posteriordaysa daha fazla anastomoz tarafından kan akımı devam ettirileceği için SRVT prognozu daha iyi seyretilmektedir. Lamina kribroza bölgesine yakın olan oklüzyonlar dolaşımı daha fazla bozup iskemik SRVT oluşumuna neden olabilmektedir.^[20]

Trombüsün SRV'nin hangi bölgesinde oluştuğunun yanı sıra SRVT'de trombüsün oluşum mekanizması da tartışma konusudur. Vücuttaki damarlarda trombüs oluşumu için predispozan faktörler; kan akımı dinamiklerinde değişiklik, endotel hasarı ve hiperkoagülabilité olarak sıralanmış ve Virchow triadı olarak adlandırılmıştır.^[26, 27] SRVT patogenezinde de trombüs formasyonu için predispozisyon oluşturabilecek ve Virchow triadıyla da bağlantılı olabilecek bazı lokal ve sistemik faktörler tanımlanmış olmakla birlikte Hayreh SRVT'deki trombüs oluşum mekanizmasının diğer sistemik venöz trombozlardan farklı olduğunu savunmuştur.^[20] SRVT patogenezinde rol oynadığı düşünülen faktörler mekanizmalarına göre aşağıda özetlenmiştir.

1.1. Santral Retinal Arter (SRA) Basısı

SRVT'de oklüzyon oluşumunda en sık öne sürülen mekanizmalardan birisi özellikle ateroskleroz nedeniyle kalınlaşmış SRA'nın SRV'ye dışarıdan bir bası oluşturmalarıdır.^[1, 2, 14, 15, 26, 28] Anatomik bölge olarak esnemeye karşı dirençli bir çevreye sahip olan lamina kribroza bölgesinde ve optik sinir içerisinde SRA ile SRV ortak advensiyel kılıfı paylaştıklarından dolayı, SRA tarafından oluşturulan bu bası SRV lümeninde daralma, kan akımında türbülans, staz ve oklüzyona yol açar.^[14, 28] Kan akımı dinamiklerindeki bu değişiklikler trombüs oluşumuna da bir zemin oluşturmaktadır.^[2, 14, 28, 29] SRVT'de risk faktörlerini araştıran birçok çalışma tarafından özellikle yaşlı hastalarda ortak bir risk faktörü olarak belirlenen hipertansiyon (HT), SRA duvarında sertleşmeye ve ateroskleroza neden olarak SRA'nın SRV'ye bası yapmasıyla SRVT'ye neden olabilmektedir.^[6, 14, 15, 30-33] OUAS ile SRVT arasında saptanan ilişkinin de OUAS hastalarında HT, hiperkoagülabilité gibi SRVT'ye neden olabilecek faktörlerin daha sık görülmesi ya da OUAS'ta gece yaşanan hipoksi ve hiperkapni nedeniyle çapı genişleyen SRA'nın SRV'ye bası yapmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.^[27, 34]

1.2. SRA Akımında Yetersizlik

Hayreh ve ark.^[28] yaşlı hastalarda SRA'daki ateroskleroz ve SRV'deki intimal ve endotelial proliferasyon gibi nedenlerden ötürü SRV lümeninde yavaş yavaş daralma ve bunun sonucunda kan akımında staz ve tromboza yatkınlık meydana geldiğini belirtmişlerdir. HT, kardiyak aritmiler ve diğer kardiyovasküler bozukluklar gibi hastalıkları olabilen yaşlı hasta popülasyonunda uyku sırasında hipotansiyon ve/veya bradikardi gelişebilmektedir. Arteriyel akımda yaşanan bu azalma ve değişim stazı daha da artırmakta ve parsiyel bir trombüs varsa total oklüzyona ve SRVT'ye neden olabilmektedir.^[28, 35] SRVT hastalarında karşılaşılan bir semptom olan sabah uykudan kalkıldığında meydana gelen görme azalması da patogenezdaki bu açıklamanın bir göstergesidir.^[20, 28] Hatta iskemik olmayan SRVT geçiren hastalarda aşırı antihipertansif tedavi ve gece yaşanan hipotansiyon, zaten artmış venöz basınç nedeniyle düşmüş ve yavaşlamış oküler perfüzyonu daha da bozarak iskemik SRVT'ye dönüşe neden olabilir.^[20, 36] Zhou ve ark.^[33] da venöz staza neden olan oküler perfüzyon basıncı düşüklüğü ile retinal ven tıkanıklıkları arasında kuvvetli bir ilişki saptamışlardır. Glokom, diyabet, ateroskleroz gibi risk faktörleri de oküler perfüzyon basıncını düşürüp venöz staza yol açarak SRVT'ye neden olabilirler.^[6]

1.3. SRV Endotelindeki Hasar

SRV lümeninde trombüs oluşumuna neden olan önemli faktörlerden birisi de SRV endotel hücrelerinin hasar görmesidir.^[15, 37] Dinamik bir ortam içerisinde bulunan endotel hücrelerinin sağlıklı bir yapıda olmaları normal kan akımının devam ettirilmesinde büyük önem arz etmektedir. Kan akımının damarlar üzerinde oluşturduğu gerilim stresi, kan akımının pulsatil doğası ve damara komşu yapıların anatomik özellikleri gibi faktörler endotel hücrelerini etkilemekte ve endotel hücreleri bu etkenlere göre değişim gösterebilmektedir.^[38] SRV ve SRA endoteli üzerinde yapılmış bir çalışmada SRV endotelinin farklı laminalar bölgelerinde farklı özellikler gösterdiği ve posterior lamina kribroza bölgesinde SRA endoteline benzer karakter kazandığı izlenmiştir.^[38] Bu bulgu özellikle posterior lamina kribroza bölgesinde SRV endotelinin yüksek strese maruz kaldığını göstermektedir.^[38] Diğer bir çalışmada da lamina kribroza bölgesinde retrolaminer bölgeye göre SRV'de daha fazla olmak üzere hem SRA hem SRV'de kan akım hızında artış olduğu ve bu durumun SRV üzerinde artmış damar gerilim stresine neden olduğu belirtilmiştir.^[39] Dolayısıyla trombüs oluşumuna zemin hazırlayan damar duvarı üzerindeki uzun süreli hemodinamik strese ve kan dinamiklerindeki değişimlere karşı bu bölgedeki SRV endoteli daha hassastır.^[1, 38, 39] Vasküler komorbiditeleri olan hastalarda da posterior lamina kribroza ve retrolaminer bölgelerdeki SRV endotel hücrelerinde damar duvarının yüksek strese maruz kaldığının göstergesi olan bazı hücre iskelet proteinleri normal kişilere göre daha yüksek seviyelerde bulunmuştur.^[37] Ayrıca iskemik SRVT'de kapiller tıkanıklıkların iskemik hasardan dolayı gelişen endotelial değişiklikler sonucu oluştuğu belirtilmiştir.^[28] Kang ve ark.^[37] SRVT'de diğer vasküler komorbiditelere benzer şekildeki bir endotel sorunuyla SRV'de trombüs oluşumunun tetiklendiği görüşünü savunmuştur. Diğer çalışmacılar ise sistemik tromboembolik hastalıklardaki uygulanan tedavinin SRVT'de etkili olmamasından dolayı, SRVT'deki trombüsün sistemik vasküler hastalıklardan farklı bir patogenezeyle oluştuğunu öne sürmüşlerdir.^[20, 40] Sonuçta SRVT patogenezinde venöz endotelial değişimlerin etkisi hala net olarak ortaya konulamamakla birlikte, SRVT için risk faktörü olan HT,

diyabet, ateroskleroz gibi hastalıkların yaygın vasküler endotelial hasarı oluşturan durumlar olması, SRVT patogenezinde de SRV endotelindeki hasarın rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^[37, 41, 42]

1.4. Lamina Kribroza Bölgesinde Mekanik Bası

SRVT patogenezinde öne sürülen bir diğer mekanizma da lamina kribroza bölgesinde anatomik olarak risk altında olan SRV üzerinde mekanik bir bası oluşmasıdır.^[1, 27] SRVT için risk faktörü olarak saptanan glokom ve oküler hipertansiyonun^[9, 13, 15] bu mekanik basıya neden olabileceği söylenmiştir.^[2, 24, 27, 41] Çalışmacılar glokomun optik diskte çanaklaşma ve strangulasyona neden olarak SRV üstünde bası oluşturduğunu belirtmişlerdir.^[2, 24, 41, 43] Glokom hastalarında lamina kribrozada oluşan gerilim ve distorsiyon SRV'de bası oluşturarak sonuçta kan dinamiklerinde değişiklik, staz veya endotel hasarı oluşturarak trombüs oluşumuna neden olabilir.^[41] Hayreh^[20] ise diskte çanaklaşma ile SRVT arasında net bir ilişkinin olmadığı, glokomun SRVT'deki etkisinin mekanik bası veya strangulasyondan kaynaklanmadığını öne sürmüştür. Deneyisel bir çalışmada glokomatöz gözlerde santral retinal damarlar etrafındaki fibröz kılıfın kontrol grubuna göre daha kalın olduğu saptanmış ve bu durumun glokom hastalarında SRV'de stazı tetikleyerek SRVT'ye neden olabileceği bildirilmiştir.^[44]

Glokom ve oküler hipertansiyonun yanı sıra optik disk ödemi, optik diskte druzen, orbital bozukluklar gibi patolojiler de mekanik bası ile SRVT için risk oluşturabilirler.^[2]

1.5. Hiperkoagülasyon ve Hiperviskozite

Hiperkoagülasyonun SRVT patogenezinde rol alıp almadığı hala tartışma konusudur. Faktör V Leiden mutasyonu, hiperhomosisteinemi, protrombin gen mutasyonu, protein C ve S eksikliği ve antifosfolipid antikor pozitifliği gibi hiperkoagülasyona yol açabilecek patolojiler ile SRVT arasında ilişki saptayan çalışmalar olmakla birlikte, böyle bir ilişkinin olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur.^[19, 42, 45-56] Bunlar ve benzeri hiperkoagülatif durumların özellikle genç ve herhangi bir kardiyovasküler risk profili olmayan hastalarda görülen SRVT patogenezinde etkili olduğu öne sürülmüştür.^[53-55] Sinawat^[42] ise sanılanın aksine 50 yaş altındaki hasta grubunda da patogeneizde hiperkoagülabilitenin değil yine aterosklerozun etkili olduğunu bildirmiştir. Bazı yazarlar da risk faktörü olsun veya olmasın hiperkoagülabilitenin SRVT hastalarının çok düşük bir yüzdesinde görüldüğünü ve SRVT hastalarında rutin olarak ayrıntılı hematolojik tetkikler yapılmasına gerek olmadığını savunmuştur.^[7, 20, 42, 57] SRVT ile koagülasyon bozuklukları arasındaki ilişki hakkında farklı görüşler ortaya konulsa da sonuçta hiperkoagülatif durumlar Virchow triadında da olduğu gibi SRV'de trombüs oluşumunu kolaylaştırabilir.

Staz oluşturup venöz dönüşü yavaşlatarak SRVT oluşumuna neden olduğu iddia edilen faktörlerden birisi de hiperviskozitedir.^[40, 58, 59] Bazı çalışmacılar SRVT hastalarında kontrol grubuna göre kanda viskozite artışı olduğunu ve SRV'de oklüzyon oluştuğunda gittikçe viskozitenin arttığını belirtmişlerdir.^[59, 60] Dehidratasyonun da benzer mekanizmayla SRVT riskini arttırdığı saptanmıştır.^[61] Hiperviskozite sendromlarında da SRVT benzeri klinik tablo görülmesi, kanda viskozite artışının venöz staza yol açarak SRVT patogenezinde yer alabileceğini düşündürmektedir.^[62, 63]

1. SRVT'DE MAKÜLA ÖDEMİ PATOGENEZİ

MÖ, makülada anormal bir sıvı artışı olarak tanımlanabilir. Retinadaki sıvı homeostazı sıvı girişi ve çıkışı arasındaki denge ile sağlanırken, patolojik bir durumda bu denge bozulur. Retinaya artmış sıvı girişi ve/veya azalmış sıvı çıkışı sonucu MÖ gelişir.^[64, 65] MÖ'de retina tabakaları arasında veya subretinal alanda ekstraselüler olarak ya da Müller hücreleri içerisinde intraselüler olarak sıvı birikimi meydana gelebilir.^[64-66] İskeminin etkisiyle hücrel yon kanallarının hasar görmesi sonucu intraselüler, kan-retina bariyerlerinin bozulup retina içine protein ve diğer osmotik moleküllerin geçişiyle de ekstraselüler ödem oluşur. SRVT'de görülen MÖ'nün hem intraselüler hem ekstraselüler komponenti mevcuttur.^[64, 65]

SRVT'de MÖ temel olarak iki mekanizmayla gelişir. Birincisi venöz dışı akımın tamamen veya kısmen tıkanması sonucu retinal damarlar içindeki basınç artışının, kan-retina bariyerinde mekanik bozulmaya ve damar dışına sızıntıya neden olmasıdır.^[41, 65, 67] İkincisi ise azalmış arteriyel perfüzyon nedeniyle oluşan iske mi sonucu salınımı artan VEGF ve diğer inflamatuvar sitokinlerin kan-retina bariyerini etkileyerek retina içine sıvı geçişine yol açmalarıdır.^[65, 67, 68]

Aşağıda SRVT sonucu gelişen MÖ patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar detaylandırılmıştır.

1.6. Retinaya Sıvı Girişinin Artması

Retinaya sıvı girişini kontrol eden iki tane bariyer vardır. Bunlar iç ve dış kan-retina bariyerleridir.^[64] İç kan retina bariyeri temel olarak; retinal damarların endotel hücreleri ve bunlar arasındaki sıkı bağlantılar, perisitler ve başta Müller hücreleri olmak üzere retinal glial hücreler tarafından oluşturulur.^[65, 69] Dış kan-retina bariyeri ise temel olarak retina pigment epitel (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşturulurken, dış limitan membran (DLM) da retina içine protein ve dolayısıyla sıvı girişini kontrol ederek bu bariyere katkıda bulunur.^[64, 70] SRVT'de hem iç hem de dış kan-retina bariyerindeki bozulmalar MÖ gelişmesine neden olabilmektedir.

1.6.1. İç Kan-Retina Bariyerinin Bozulması

SRVT'de MÖ gelişimindeki ana komponent iç-kan retina bariyerinin bozulmasıdır.^[68] İç kan-retina bariyerinin bozulmasında rol oynayan mekanizmalar; endotel hücreleri arasındaki bağlantılardaki değişimler, trans-endotelial geçişin artması ve bariyeri oluşturan endotel hücreleri, glial hücreler veya perisitlerin sayısındaki azalmadır.^[64]

SRVT sonucu VEGF miktarında artış olması MÖ gelişiminde kritik bir rol oynar.^[12, 65, 67, 68, 71, 72] Noma ve ark.^[73] yaptıkları çalışmada SRVT hastalarında vitreustaki VEGF ve IL-6 miktarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu yükseklik hem iskemik olmayan hem iskemik SRVT'de mevcutken, iskemik grupta VEGF ve IL-6 miktarları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca vitreustaki VEGF ve IL-6 miktarı ile MÖ şiddeti arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir.^[73] Drechsler ve ark.^[72] da yaptıkları deneyisel çalışmada SRVT sonrası VEGF-A, IL-6 ve IL-1 β ilişkili genlerin ekspresyonunda artış saptamışlardır. VEGF-Plasental growth factor (PlGF) yolağının aktive olması ve VEGF-Pigment epithelium-derived factor (PEDF) arasındaki dengenin bozulması da endotel hücreleri arasındaki sıkı ve diğer bağlantıları etkileyerek sıvı geçirgenliğini artırır.^{[64,}

^[74] VEGF hücreler arası bağlantıları etkilemenin yanı sıra trans-
endotelial protein taşınmasını da artırarak ödeme neden olabilir.
^[75] VEGF ayrıca lökositlerin damar duvarına olan tutunmasını
uyarıp lökostaza yol açarak iç kan-retina bariyerinin bozulmasına
sebep olur.^[64, 71, 76] Sonuçta SRVT'de meydana gelen inflamatuvar
süreç ve iskemi nedeniyle artan VEGF birçok farklı mekanizmayla
iç kan-retina bariyerinde değişikliklere neden olarak damar
geçirgenliğini arttırmaktadır.^[64, 65, 71, 72] VEGF artışına bağlı tüm
bu mekanizmalarla birlikte RVT olan hastaların bazılarında MÖ
olmasına rağmen VEGF seviyelerinin normal olması, VEGF'ten
bağımsız farklı mekanizmaların da patogeneizde rol aldığına işaret
etmektedir.^[12]

Damar duvarında oluşan inflamasyon VEGF'in yanı sıra farklı
birçok inflamatuvar sitokini arttırarak MÖ gelişiminde merkezi
bir rol oynar.^[12, 64, 65, 71] SRVT'nin ve SRVT gelişimi için önemli bir
risk faktörü olan aterosklerozun inflamasyona neden olarak MÖ'ye
yol açtığı da savunulmuştur.^[71] Yapılan çalışmalarda IL-1 α , IL-1 β ,
IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, endotelin-1,
granülosit koloni-stimüle edici faktör, IFN- γ , monosit kemotaktik
protein-1, makrofaj inflamatuvar protein-1 β , tümör nekroz
faktör- α gibi birçok sitokinin venöz-okluzif hastalıklarla ilişkili
olabileceği bulunmuştur.^[66, 71-73, 77-80] Tüm bu sitokinler VEGF ile
benzer şekilde endotel hücrelerini, endotel hücreleri arasındaki
bağlantıları ve lökostazı etkileyip iç kan-retina bariyerini bozarak
MÖ'ye neden olabilir.^[64, 66, 71]

İç kan-retina bariyerinin hasar görmesindeki diğer mekanizma
ise SRVT'de damar lümeni içindeki basınç artışı nedeniyle yapısal
olarak endotel hücrelerinin arasındaki bağlantıların açılması ve
retina içine sıvı sızıntısı olmasıdır.^[41, 65, 67] Yeni bir görüntüleme
yöntemi olan ve retinal kan akımını daha detaylı incelememize
olanak sağlayan optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA)
ile yapılan çalışmalarda, retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda
retinadaki hem yüzeyel kapiller pleksusun hem de derin kapiller
pleksusun bozulduğu bulunmuştur.^[66, 81, 82] Yüzeyel kapiller
pleksusta anormallik, derin kapiller pleksusta ise kistoid MÖ'nün
olduğu alanlarda perfüzyonun azalmış ya da tamamen durmuş
olduğu saptanmıştır.^[66, 81, 82] Tedavi sonrası MÖ azalsa bile derin
kapiller pleksustaki akımın tam olarak normale dönmediği de
görülmüştür.^[66, 81, 82] Sonuçta çalışmacılar MÖ'nün derin kapiller
pleksustaki akımın bozulmasıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.
^[66, 81, 82] Derin kapiller pleksustaki bozulmanın nasıl meydana geldiği
ve bunun hangi mekanizmayla MÖ'ye yol açtığı konusunda farklı
görüşler ortaya konulmuştur. SRVT sonucu retinal damarlardaki
artan basıncın yüzeyel pleksustan derin pleksusa yansıdığı ve derin
pleksusun yapısından dolayı daha fazla bozularak drene ettiği
retinal dokuların perfüzyonunun bozulduğu öne sürülmüştür.
^[81] Spaide ve ark.^[66] ise iskemi ve inflamasyon sonucu meydana
gelen lökostaz veya VEGF'in indüklediği intravasküler endotelial
proliferasyon nedeniyle, çok küçük çaplı damarlardan oluşan
derin pleksusun yapısı itibarıyla daha kolay tıkanabileceğini
belirtmişlerdir. Derin pleksustaki bozulmanın ise iki mekanizmayla
MÖ oluşturabileceği ileri sürülmüştür; perfüzyonun bozulması
sonucu VEGF salınımının artması diğer komşu damarlardan
sızıntıyı arttırabilir veya yüzeyel pleksustan artan sızıntıyla birlikte
biriken retina içindeki sıvı derin pleksustaki akımın bozulması
nedeniyle tahliye edilemeyebilir.^[82] Ayrıca yüzeyel pleksustaki
damarlar glial hücre olarak hem astrositler hem Müller hücreleri
tarafından sarılırken derin pleksustaki damarlar sadece Müller
hücreleri tarafından kılıflanmaktadır.^[83] İç kan-retina bariyerinin

yapısını devam ettirip fonksiyon görmesi ve de retina içindeki
sıvının drenajı için çok önemli olan glial hücrelerin dağılımındaki
bu farklılığın, derin pleksusun MÖ patogenezinde önemli bir rol
alabileceğine işaret edebilir.^[64]

1.6.2. Dış Kan-Retina Bariyerinin Bozulması

SRVT'de dış kan-retina bariyerinde RPE hücreleri arasındaki
sıkı bağlantıların ve DLM'nin bozulması neticesinde retina
sıvı geçişi kontrol edilemeyerek MÖ gelişebilir.^[64, 84] Özellikle
makülada subretinal sıvı birikimi dış kan-retina bariyerinin
fonksiyonunun bozulduğuna işaret etmektedir.^[64, 71] RPE hücreleri
arasındaki bağlantıların bozulmasında hangi faktörlerin rol
aldığı net olmamakla birlikte, proinflamatuvar sitokinlerin,
VEGF'in indüklediği geçirgenlik artışının ve mast hücre
degranülasyonunun RPE hücrelerini etkilediği belirtilmiştir.^[64]
SRVT gibi kronikleşebilen retinal vasküler hastalıklarda çeşitli
mekanizmalarla DLM de hasarlanabilir, DLM'nin hasarlanması
kötü prognoza ve MÖ'nün tedaviye kötü yanıt vermesiyle ilişkili
bulunmuştur.^[64, 85]

1.7. Retinadan Sıvı Çıkışının Azalması

Retinadaki sıvının drene edilmesini Müller ve RPE hücreleri
sağlarlar.^[64, 72] Aktif olarak, suyu ve osmolariteye neden olan
molekülleri retinadan sistemik dolaşıma ve vitreusa taşırlar.^[64]
Çeşitli hücre içi yollar ve su-iyon kanalları sayesinde Müller
hücreleri retina içindeki, RPE hücreleri subretinal alandaki sıvı
transportunu gerçekleştirirler.^[64, 71]

Müller hücreleri nörosensöriyel retinadaki hücre dışı alan
hacminin düzenlenmesi ve su-iyon homeostazında hayati
bir öneme sahiptir.^[71, 86] Su transportu K⁺ iyonu ile sıkı olarak
bağlantılıdır ve K⁺ iyonu ile su molekülü, hücre membranındaki
kanallar sayesinde hücre içine veya hücre dışına birbirleriyle
korele olarak taşınırlar.^[64, 71] Müller hücrelerinde aquaporin-4 ve
potasyum kanallarının bir alt tipi olan Kir 4.1 kanalı bulunur.^[71, 72]
Normal koşullar altında hücreler arası alanda bulunan K⁺, Kir 4.1
sayesinde Müller hücrelerine ve buna ardışık olarak da vitreus veya
retinal damarlara taşınır.^[66] K⁺ iyonundaki bu harekete bağlı olarak
da her K⁺ iyonu yanında yaklaşık 140 su molekülü aquaporinler
ile vitreus veya Müller hücrelerinin kılıf gibi sardıkları yüzeyel ve
derin pleksustaki retinal damarlara tahliye edilmiş olur.^[66] Yapılan
deneysel iskemi çalışmalarında Kir 4.1 kanallarında down-
regülasyon olduğu ve retinal vasküler hastalıklarda bu kanalların
fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir.^[87-89] RPE hücreleri
de üzerlerinde bulunan aquaporin-1 kanalları sayesinde suyun
taşınmasını sağlar.^[64, 72, 90] Bu kanallar ve diğer birçok mekanizma
ile su homeostazında etkin görev alan RPE hücrelerinin
fonksiyonundaki bozulma subretinal alanda ödeme sonuçlanır.^[64, 71]
Sonuç olarak SRVT'de meydana gelen retinal stres, inflamasyon
ve iskemi gibi etkenler neticesinde Müller ve RPE hücreleri
etkilenecek iyon ve su kanallarındaki düzenin değişmesi suyun
retinadan dışarı çıkışını bozar ve MÖ gelişir.^[64]

SONUÇ

SRVT patofizyolojisindeki mekanizmalar özet olarak, HT ve/
veya ateroskleroz sonucu sertleşen SRA'nın SRV'ye bası yapması,
SRA akımında yetersizlik, SRV endotelindeki bozulmalar,
LK bölgesinde SRV'ye mekanik bası, hiperkoagülabilite ve
hiperviskozitedir. Bunların neticesinde SRV kan akımında
yavaşlama, endotelial proliferasyon, intimal kalınlaşma ve temel
olarak trombüs oluşumu ile SRV'de oklüzyon meydana gelmesi

sonrası SRVT gelişir. MÖ ise kısaca, SRV akımındaki bozulma neticesinde retinal damarlardaki damar içi basıncın artmasıyla ve SRVT'nin oluşturduğu inflamasyon ve iske mi sonucu salınımı artan başta VEGF olmak üzere birçok sitokinin etkisiyle oluşur. Bu mekanizmaların neticesinde iç ve dış kan-retina bariyerinin hasar görmesi, Müller ve RPE hücrelerinin fonksiyonlarının etkilenmesi ile retinal sıvı dengesi bozulur ve MÖ gelişir. Özetlediğimiz tüm bu etkenlere rağmen SRVT ve SRVT'ye bağlı gelişen MÖ patofizyolojisinde hala tam olarak aydınlatılmamış noktalar olup, bu konu güncelliğini korumaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar neticesinde SRVT patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması hastaların klinik izlemelerini ve tedavideki başarılarımızı büyük ölçüde etkileyecektir.

KAYNAKLAR

- McAllister IL. Central retinal vein occlusion: a review. *Clin Exp Ophthalmol*, 2012; 40(1): 48-58.
- London NJ, Brown G. Update and review of central retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011; 22(3): 159-165.
- Gewaily D, Muthuswamy K, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; (9): CD007324.
- Ip M, Hendrick A. Retinal Vein Occlusion Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017.
- Ho M, Liu DT, Lam DS, Jonas JB. Retinal Vein Occlusions, from Basics to the Latest Treatment. *Retina*, 2016; 36(3): 432-448.
- Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol*, 2014; 2014: 724780.
- Liu Q, Lahey JM, Karlen R, Stewart JM. Laboratory Evaluation of Hypercoagulable States in Patients with Central Retinal Vein Occlusion Who Are Less Than 56 Years of Age. *Retina*, 2017.
- Bradshaw SE, Gala S, Nanavaty M, Shah A, Mwamburi M, Kefalas P. Systematic literature review of treatments for management of complications of ischemic central retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol*, 2016; 16: 104.
- Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126(4): 513-518.
- Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 2006; 124(5): 726-732.
- Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY. Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 2007; 114(3): 507-519, 524.
- Garweg JG, Zandi S. Retinal vein occlusion and the use of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex(R)) in its treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016; 254(7): 1257-1265.
- Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2004; 111(1): 133-141.
- Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2013; 120(2): 362-370.
- Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114(5): 545-554.
- Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E, Housset B. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128(12): 1533-1538.
- Chou KT, Huang CC, Tsai DC, Chen YM, Perng DW, Shiao GM, Lee YC, Leu HB. Sleep apnea and risk of retinal vein occlusion: a nationwide population-based study of Taiwanese. *Am J Ophthalmol*, 2012; 154(1): 200-205 e201.
- Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol*, 2011; 56(4): 281-299.
- Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol*, 1993; 37(6): 393-417.
- Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Progress in retinal and eye research*, 2005; 24(4): 493-519.
- Klien BA. Occlusion of the central retinal vein; clinical importance of certain histopathologic observations. *Am J Ophthalmol*, 1953; 36(3): 316-324.
- Verhoeff FH. Visual phenomena associated with central scotoma caused by obstruction of the central retinal vein. *Arch Ophthalmol*, 1966; 75(4): 467-468.
- Hayreh SS. t-PA in CRVO. *Ophthalmology*, 2002; 109(10): 1758-1761; author reply 1761-1753.
- 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: 371-422.
- Fortunato P, Pollazzi L, Baroni M, Evangelisti A, La Torre A. Venous retinal flow reperfusion mechanisms following radial optic neurotomy with adjunctive intraocular triamcinolone in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010; 248(2): 167-173.
- Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*, 2010; 8(9): 1886-1894.
- MacDonald D. The ABCs of RVO: a review of retinal venous occlusion. *Clin Exp Optom*, 2014; 97(4): 311-323.
- Hayreh SS, van Heuven WA, Hayreh MS. Experimental retinal vascular occlusion. I. Pathogenesis of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 1978; 96(2): 311-323.
- Prisco D, Marcucci R, Bertini L, Gori AM. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med*, 2002; 13(3): 163-169.
- Elman MJ, Bhatt AK, Quinlan PM, Enger C. The risk for systemic vascular diseases and mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 1990; 97(11): 1543-1548.
- O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126(5): 692-699.
- Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology*, 1992; 99(4): 509-514.
- Zhou JQ, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y, Yang H, Jonas JB. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology*, 2013; 120(4): 803-808.
- Jonas JB, Mones J, Glacet-Bernard A, Coscas G. Retinal Vein Occlusions. *Dev Ophthalmol*, 2017; 58: 139-167.
- Paton A, Rubinstein K, Smith VH. Arterial insufficiency in retinal venous occlusion (a short symposium). *Trans Ophthalmol Soc U K*, 1964; 84: 559-595.
- Fujino T, Curtin VT, Norton EW. Experimental central retinal vein occlusion. A comparison of intraocular and extraocular occlusion. *Arch Ophthalmol*, 1969; 81(3): 395-406.
- Kang MH, Balaratnasingam C, Yu PK, Morgan WH, McAllister IL, Cringle SJ, Yu DY. Alterations to vascular endothelium in the optic nerve head in patients with vascular comorbidities. *Exp Eye Res*, 2013; 111: 50-60.
- Kang MH, Balaratnasingam C, Yu PK, Morgan WH, McAllister IL, Cringle SJ, Yu DY. Morphometric characteristics of central retinal artery and vein endothelium in the normal human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52(3): 1359-1367.
- Williamson TH. A "throttle" mechanism in the central retinal vein in the region of the lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol*, 2007; 91(9): 1190-1193.
- Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol*, 1997; 81(8): 698-704.
- Channa R, Smith M, Campochiaro PA. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol*, 2011; 5: 705-713.
- Sinawat S, Bunyavee C, Ratanapakorn T, Sinawat S, Laovirojanakul W, Yospaiboon Y. Systemic abnormalities associated with retinal vein occlusion in young patients. *Clin Ophthalmol*, 2017; 11: 441-447.
- Klein BE, Meuer SM, Knudtson MD, Klein R. The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 2006; 141(5): 859-862.

44. Hayreh SS, Peér J, Zimmerman MB. Morphologic changes in chronic high-pressure experimental glaucoma in rhesus monkeys. *J Glaucoma*, 1999; 8(1): 56-71.
45. Fegan CD. Central retinal vein occlusion and thrombophilia. *Eye (Lond)*, 2002; 16(1): 98-106.
46. Gao W, Wang YS, Zhang P, Wang HY. Hyperhomocysteinemia and low plasma folate as risk factors for central retinal vein occlusion: a case-control study in a Chinese population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006; 244(10): 1246-1249.
47. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*, 2005; 93(6): 1021-1026.
48. Lahey JM, Kearney JJ, Tunc M. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. *Curr Opin Pulm Med*, 2003; 9(5): 385-392.
49. Lahey JM, Tunc M, Kearney J, Modlinski B, Koo H, Johnson RN, Tanaka S. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Ophthalmology*, 2002; 109(1): 126-131.
50. Linna T, Ylikorkala A, Kontula K, Puska P, Tervo T. Prevalence of factor V Leiden in young adults with retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*, 1997; 77(1): 214-216.
51. Narayanasamy A, Subramaniam B, Karunakaran C, Ranganathan P, Sivaramakrishnan R, Sharma T, Badrinath VS, Roy J. Hyperhomocysteinemia and low methionine stress are risk factors for central retinal venous occlusion in an Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007; 48(4): 1441-1446.
52. Kuhl C, Hattenbach LO, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002; 240(3): 163-168.
53. Kuhl-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach LO. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*, 2010; 103(2): 299-305.
54. Rehak M, Krcova V, Slavik L, Eric E, Langova K, Ulehlova J, Rehak J. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol*, 2010; 45(2): 171-175.
55. Rehak M, Rehak J, Muller M, Faude S, Faude F, Siegemund A, Krcova V, Slavik L, Hasenclever D, Scholz M, Wiedemann P. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2008; 99(5): 925-929.
56. Rehak M, Muller M, Scholz M, Wiercinska J, Niederwieser D, Wiedemann P. [Antiphospholipid syndrome and retinal vein occlusion. Meta-analysis of Published Studies]. *Ophthalmologie*, 2009; 106(5): 427-434.
57. Ingerslev J. Thrombophilia: a feature of importance in retinal vein thrombosis? *Acta Ophthalmol Scand*, 1999; 77(6): 619-621.
58. Sofi F, Mannini L, Marcucci R, Bolli P, Sodi A, Giambene B, Menchini U, Gensini GF, Abbate R, Prisco D. Role of haemorrhological factors in patients with retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*, 2007; 98(6): 1215-1219.
59. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, Douglas JT, Forbes CD, Prentice CM, Foulds WS. Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 1983; 67(3): 137-142.
60. Williamson TH, Rumley A, Lowe GD. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80(3): 203-208.
61. Francis PJ, Stanford MR, Graham EM. Dehydration is a risk factor for central retinal vein occlusion in young patients. *Acta Ophthalmol*, 2003; 81(4): 415-416.
62. Alexander P, Flanagan D, Rege K, Foss A, Hingorani M. Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion secondary to hyperviscosity in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Eye (Lond)*, 2008; 22(8): 1089-1092.
63. Avashia JH, Fath DF. Bilateral central retinal vein occlusion in Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Am Optom Assoc*, 1989; 60(9): 657-658.
64. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, Rothschild PR, Omri S, Gelize E, Jonet L, Delaunay K, De Kozak Y, Berdugo M, Zhao M, Crisanti P, Behar-Cohen F. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*, 2018; 63: 20-68.
65. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, Rizzo S, Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol*, 2011; 21 Suppl 6: S10-19.
66. Spaide RF. RETINAL VASCULAR CYSTOID MACULAR EDEMA: Review and New Theory. *Retina*, 2016; 36(10): 1823-1842.
67. Chiquet C, Bron AM, Straub M, Dupuy C, Isaico R, Aptel F, Creuzot-Garcher C. Retinal Vein Occlusions: Therapeutic Switch in Macular Oedema Treatment with a 12-Month Follow-Up. *Ophthalmic Res*, 2016; 55(3): 152-158.
68. Takeyama M, Takeuchi F, Goshio M, Sugita K, Zako M, Iwaki M, Kamei M. Effect of oral tranexamic acid on macular edema associated with retinal vein occlusion or diabetes. *Clin Ophthalmol*, 2018; 12: 35-41.
69. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*, 2013; 34: 19-48.
70. Omri S, Omri B, Savoldelli M, Jonet L, Thillaye-Goldenberg B, Thuret G, Gain P, Jeanny JC, Crisanti P, Behar-Cohen F. The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. *Clin Ophthalmol*, 2010; 4: 183-195.
71. Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. *Mediators Inflamm*, 2014; 2014: 432685.
72. Drechsler F, Koferl P, Hollborn M, Wiedemann P, Bringmann A, Kohen L, Rehak M. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment on the retinal gene expression in acute experimental central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res*, 2012; 47(3): 157-162.
73. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2009; 116(1): 87-93.
74. Viores SA, Derevanik NL, Ozaki H, Okamoto N, Campochiaro PA. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc Ophthalmol*, 1999; 97(3-4): 217-228.
75. Gu X, Fliesler SJ, Zhao YY, Stallcup WB, Cohen AW, Elliott MH. Loss of caveolin-1 causes blood-retinal barrier breakdown, venous enlargement, and mural cell alteration. *Am J Pathol*, 2014; 184(2): 541-555.
76. Xu H, Dawson R, Crane IJ, Liversidge J. Leukocyte diapedesis in vivo induces transient loss of tight junction protein at the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; 46(7): 2487-2494.
77. Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ, Schmidt-Erfurth U. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50(3): 1025-1032.
78. Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, Michaelis M, Cinatl J, Schubert R, Koch FH. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*, 2012; 90(2): e98-e103.
79. Jung SH, Kim KA, Sohn SW, Yang SJ. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014; 55(4): 2290-2296.
80. Kida T. Mystery of Retinal Vein Occlusion: Vasoactivity of the Vein and Possible Involvement of Endothelin-1. *Biomed Res Int*, 2017; 2017: 4816527.
81. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, Caillaux V, Uzzan J, Lupidi M, Coscas G, Souied EH. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am J Ophthalmol*, 2016; 161: 160-171 e161-162.
82. Spaide RF. Volume-Rendered Optical Coherence Tomography of Retinal Vein Occlusion Pilot Study. *Am J Ophthalmol*, 2016; 165: 133-144.
83. Schnitzer J. Retinal astrocytes: their restriction to vascularized parts of the mammalian retina. *Neurosci Lett*, 1987; 78(1): 29-34.
84. Willermain F, Libert S, Motulsky E, Salik D, Caspers L, Perret J, Delporte C. Origins and consequences of hyperosmolar stress in retinal pigmented epithelial cells. *Front Physiol*, 2014; 5: 199.
85. Chatziralli I, Theodossiadis G, Chatzirallis A, Parikakis E, Mitropoulos P, Theodossiadis P. RANIBIZUMAB FOR RETINAL VEIN OCCLUSION: Predictive Factors and Long-Term Outcomes in Real-Life Data. *Retina*, 2018; 38(3): 559-568.
86. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, Osborne NN, Reichenbach A. Muller cells in the healthy and

diseased retina. Prog Retin Eye Res, 2006; 25(4): 397-424.

87. Iandiev I, Pannicke T, Biedermann B, Wiedemann P, Reichenbach A, Bringmann A. Ischemia-reperfusion alters the immunolocalization of glial aquaporins in rat retina. Neurosci Lett, 2006; 408(2): 108-112.

88. Pannicke T, Iandiev I, Uckermann O, Biedermann B, Kutzera F, Wiedemann P, Wolburg H, Reichenbach A, Bringmann A. A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the postischemic retina. Mol Cell Neurosci, 2004; 26(4): 493-502.

89. Iandiev I, Tenckhoff S, Pannicke T, Biedermann B, Hollborn M, Wiedemann P, Reichenbach A, Bringmann A. Differential regulation of Kir4.1 and Kir2.1 expression in the ischemic rat retina. Neurosci Lett, 2006; 396(2): 97-101.

90. Stamer WD, Bok D, Hu J, Jaffe GJ, McKay BS. Aquaporin-1 channels in human retinal pigment epithelium: role in transepithelial water movement. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003; 44(6): 2803-2808.



Doç. Dr. Fatih ULAŞ

1975 yılı Malatya doğumlu olup ilk ve orta öğrenimini Malatya'da tamamladı. 1999 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce Bölümünü bitirdi. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi tamamladı. 2011 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Yardımcı Doçent Doktor olarak göreve başladı ve 2015 yılından beri aynı klinikte Doçent Doktor olarak görevini sürdürmektedir.