

DERLEME REVIEW

Retinal Ven Dal Tıkanıklığı ve Maküla Ödemi Tedavisinde Rutin Dışı Tedaviler

Non-Routine Therapies for the Treatment of Branched Retinal Vein Occlusion and Macular Edema

Mustafa ATAŞ*/ **ORCID No:** 0000-0003-0545-184X,
*Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehir Hastanesi Göz Kliniği

Geliş Tarihi/Received: 14.04.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.11.2018
Tel./Phone: +90 0505 755 73 14 **E-posta/E-mail:** atasmustafa12@hotmail.com

ÖZ

Retina ven tıkanıklıkları (RVT) diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retinanın vasküler hastalıklarıdır ve ciddi görme kaybına sebep olabilirler. Retina ven dal tıkanıklıkları komplikasyonlarından vitreus hemorajisi, retinal neovaskülarizasyon, retina dekolmanı ve özellikle maküler ödem için birçok tedavi yaklaşımı vardır. Bu tedavi yaklaşımları, anti-agregan tedavi ve fibrinolizis, izovolemik hemodilüsyon, vitrektomi tek başına ya da vitrektomi ile birlikte şitotomi, periferik skater ve maküler grid lazer tedavisi, non-streoid ajanlar, intravitreal steroidler (triamsinolon ve deksametazon implant) ve intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri (anti-VEGF) (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) içerir. Bu derlemede retinal ven dal tıkanıklığı ve maküla ödemi tedavisinde rutinde kullanılan anti-VEGF, steroid ve lazer dışındaki tedaviler ve yeni uygulamalar gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Retina ven dal tıkanıklığı, izovolemik hemodilüsyon, anti-agregan tedavi ve fibrinolizis, vitrektomi, vitrektomi ile birlikte şitotomi.

ABSTRACT

Retinal vein occlusion is the second most common retinal vascular disorder after diabetic retinopathy and is considered to be an important cause of visual loss. There are several treatment modalities for branch retinal vein occlusion and specifically for its complications, such as macular edema, vitreous hemorrhage, retinal neovascularization, and retinal detachment. These treatment modalities are anti-aggregative therapy and fibrinolysis, isovolemic hemodilution, vitrectomy with or without sheathotomy, peripheral scatter and macular grid retinal laser therapy, non-steroid agents, intravitreal steroids (triamcinolone, and dexamethasone implants), and intravitreal anti-vascular endothelial growth factors (anti-VEGFs) (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept). In this review the treatment modalities other than routinely performed anti-VEGF, steroid and laser therapy in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion and emerging therapies will be overviewed.

Keywords: Branch retinal vein occlusion, isovolemic hemodilution, anti-aggregan therapy and fibrinolysis, vitrectomy, vitrectomy with sheathotomy.

GİRİŞ

Retinal ven tıkanıklıkları (RVT) diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retinanın vasküler hastalıklarıdır ve ciddi görme kaybına sebep olabilirler.^[1-3] Retina ven tıkanıklıkları, tıkanıklığın olduğu yere göre ven dal (RVDT), hemisferik (hemisantral) (HRVT) ve santral ven tıkanıklıkları (SRVT) olmak üzere üç alt başlıkta sınıflandırılırlar.^[4-6]

RVDT'lerin %98'i temporal kadranda, bunların %63'ü ise arteriyo-venöz çaprazlaşmalarının sık görüldüğü üst temporal kadranda oluşmaktadır. Nazal kadrandaki RVDT'lerin klinik bulgusu belirsiz olmadığından az oranda (%1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. RVDT olgularının %5-10'unda diğer gözde de RVDT geliştiği bildirilmektedir.^[9,10]

Epidemiyoloji

RVDT'ler SRVT'lerden yaklaşık 3 kat daha sık görülürler. Son zamanlarda yapılan bir meta analizde 68 751 katılımcıdan oluşan ve on bir adet nüfusa dayalı çalışmanın verileri toplanarak yapılan analizde RVDT prevalansı her 1000 kişide 4.42 olarak bildirilmiştir. Dünya da 13.9 milyon erişkinin RVDT'dan etkilendiği varsayılmaktadır.^[7,8] Bu çalışmada RVDT'nin yaşla arttığı ve asya kökenliler ile hispaniklerde daha sık görüldüğü, ancak cinsiyet ayrımı göstermediği saptanmıştır. RVDT en sık olarak 60-70 yaş grubunda görülmektedir.^[4,7]

Risk Faktörleri

Hipertansiyon ve ateroskleroz gibi sistemik vasküler hastalıklar

RVDT için risk faktörleridir. Ayrıca ileri yaşta birçok epidemiyolojik çalışmada güçlü bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Yaş ve sistemik hipertansiyona ilaveten retinal arteriollerdeki çetintiklenme ve daralmada risk faktörlerindendir. ^[1,7]

Göz Hastalıkları Olgu-Kontrol Çalışma Grubu (The Eye Disease Case-Control Study Group), şu özelliklerin RVDT riskini anlamlı şekilde artırdığını saptamıştır: Hipertansiyon, Kardiyovasküler hastalık hikayesi, Sigara kullanımı, Artmış vücut-kitle indeksi, Yüksek alfa2-globulin seviyesi. RVDT, herhangi bir oküler hastalıkla ilişkilendirilmemiş, ancak retinal arterin venin önünde olması trombus oluşumu için anatomik risk faktörü olarak tanımlanmıştır. ^[11-14] Hiperkoagülabilitenin RVDT'daki rolü tartışmalıdır. Rehak ve ark. RVDT'da Faktör V Leiden mutasyonu prevelansında artış bildirmelerine karşın, Janssen ve ark. tarafından yapılan bir meta analizde Faktör V Leiden mutasyonu prevelansında artış tespit etmemelerine karşın hiperhomosistinemisi ve anikardiolipin antikor prevelansında artış bildirmişlerdir. ^[15,16] Hiperkoagülabilité, kardiyovasküler risk faktörü olmayan genç bireylerde bir risk faktörü olarak rol oynayabilir. Bu ilişkiyi kanıtlayabilmek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca kısa aksiyel uzunluk, glokom hikayesi gibi oküler risk faktörleri ile RVDT arasında ilişki bildirilmektedir. ^[17-21] Retinal ve sistemik vaskülitler de RVDT gelişimine yol açabilir. ^[22-23]

Patogenez

RVDT'nin kesin patofizyolojisi bilinmemektedir. RVT'nın patogenezi çok faktörlüdür. Çok çeşitli nedenlere bağlı gelişebilmesine rağmen RVT Virchow's triadı olarak bilinen üç sistemik durumun kombinasyonu ile gelişmektedir; hemodinamik değişiklikler (venöz staz), damar duvarında dejeneratif değişikliklerin oluşması ve hiperkoagülabilité. ^[2] RVDT hemen her zaman arter ve venin ortak bir adventisya kılıfını paylaştığı, arter-ven çaprazlaşma yerinde meydana gelmektedir. ^[9,24] RVDT olan 106 gözün %99'unda arter tıkalı venin üzerinde çaprazlaşmış olarak bulunmuştur. ^[9] Bu gözlem, RVDT'nın sistemik hipertansiyon ve ateroskleroz ile güçlü birlikteliği mekanik kompresyonun patogeneizde güçlü bir rol oynadığını desteklemektedir. ^[24] En sık kabul edilen teori, retinal arteriollerde oluşan aterosklerotik değişikliklere bağlı kalınlaşan arteriyel kılıfın tetikleyici olay olduğu yönündedir. Retinal çaprazlaşma yerinde ortak kılıf içinde aterosklerotik arterin vene baskı yapması, kan akımında türbülansa, endotel hücre hasarına, trombus oluşumuna ve bunların sonucunda da vende tıkanıklığa sebep olmaktadır. Bazı olgularda enflamatuvar hastalıklar veya hiperkoagülabilitéye neden olan hastalıklar da patofizyolojiye katkıda bulunmaktadır. ^[14,25,26] RVDT'de trombus oluşumuna sekonder gelişen hipoksini retinal kapillerlerde yapısal değişikliklere neden olduğu, böylece de vasküler geçirgenliğin artarak retinada ödemin geliştiği gösterilmiştir. ^[27] Kapiller dropout, hipoksi ve lokal inflamasyon proinflamatuvar sitokinlerde artışa yol açar. Bu yapısal değişikliklerin meydana gelmesinde bir glikoprotein olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) büyük oranda sorumludur. RVDT ve makula ödemi olan olgularda intravitreal VEGF'nin arttığı gösterilmiştir. ^[28-30]

Tedavi

RVDT tedavi yaklaşımı;

1- Retina ven tıkanıklığının tedavisi

a- Tıkanıklığın giderilmesi; Basınının kaldırılması, oluşan trombusun eritilmesi

b- Komplikasyonların tedavisi;

Ven tıkanıklığına bağlı olarak gelişen ve tedavi uygulanabilen komplikasyonlar; makula ödemi (MÖ), iskemi, epiretinal membran, neovaskülarizasyon (NV), vitreus hemorajisi (VH), traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom (NVG)'dur.

2- Retina ven tıkanıklığına eşlik eden ve risk oluşturan sistemik hastalıkların tedavisi. ³¹

RVDT'da günümüzdeki tedavi seçenekleri; (Tablo.1) 'de verilmiştir. ^[2,31-33]

Bu derlemede RVDT tedavisinde, rutinde kullanılan anti-VEGF, steroid ve lazer dışındaki tedaviler ve yeni uygulamalar anlatılacaktır.

Bir tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek ve bunu hastalarımıza tavsiye edebilmek için, kanıta dayalı tıp verilerine göre değerlendirme yapılmalıdır. Kanıta dayalı tıp verilerine göre kanıt düzeyini belirlemek için çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Çalışmaların kanıt düzeyini belirlemede British Centre for Evidence-Based Medicine tarafından geliştirilen değerlendirme ölçeğine göre; ^[34]

Kanıt düzeyleri,

Seviye I, iyi tasarlanmış ve iyi yürütülmüş randomize klinik çalışmalar;

Seviye II, iyi tasarlanmış vaka kontrolü ve kohort çalışmaları ve düşük kaliteli randomize çalışmalar;

Seviye III, vaka serileri, vaka sunumları ve düşük kaliteli kohort ve vaka kontrol çalışmaları olarak derecelendirildi.

Bu derlemede çalışmaların ve tedavilerin kanıt düzeyleri bu sınıflama skalasına göre yapılacaktır.

Antikoagülan ve Antiagregan tedavi

RVDT patogenezinde yer alan trombotik süreçlerden dolayı antitrombotik ve fibrinolitik ajanlar akut fazda retinal hasarı engellemek ve komplikasyonları önlemek amacı ile son yüzyılın ortalarından beri kullanılmaktadır. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi sistemik venöz tromboembolik olaylarda da platelet agregasyonunu azaltmak için antikoagülan ajanlar verilmektedir. Fakat RVDT, daha büyük damarları etkileyen bu sistemik hastalıklardan ayrı lokalize bir durumdur. SRVT için daha önce denenmiş olan sistemik heparin, intravenöz tromboliz ve asetisalisilik asit tedavilerinin faydalı olmadığı gösterilmiştir. ^[33,35,36]

Hayreh 535 olguluk farklı tipte RVT'nda hematolojik değişiklikleri araştırmıştır. İskemik tip SRVT'da, non-iskemik tipe göre hemotokrit, hemoglobin ve kan üre düzeylerinde daha yüksek oranda anormallik tespit etmiştir. RVT'larında rutin hematolojik değerlendirmenin yeterli olduğunu bildirmiştir. Tedavide antikoagülan ve antiagregan tedavinin koruyucu ve faydalı bir etkisi olmadığı gibi görme üzerine olumsuz etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Bu tedavinin, birçok sistemik komplikasyonu yanında, RVT'nda tıkanıklığın olduğu ilk haftada kullanılmasının kontrendike olduğunu öne sürmektedir. Bu tedavi esnasında retinal hemorajilerde belirgin artış geliştiği ve bunda görme üzerine olumsuz etkiye yol açtığını bildirmektedir. ^[37]

Sistemik hastalıklar için antikoagülan ve antiagregan tedavi alan hastalarda da RVO geliştiği de bildirilmektedir. ^[38]

Tablo 1: Retina ven dal tıkanıklıklarında tedavi seçenekleri

Lazer	Medikal	Cerrahi
•Grid •Skatter •Arterioller daraltma •Koryoretinal venöz anastomoz	• 1-Sistemik •a-Antiagregan ve antikoagulanlar •b- Fibrinolitik •c-Trombolitik •d- izovolemik Hemodilüsyon •e-Pentoksifilin •f-Karbonik anhidraz inhibitörleri •g-Protein kinaz C inhibitörleri •h-Hiperbarik oksijen • 2-Lokal medikal tedaviler •a-Göz içi steroid uygulaması •i. Triamsinolon asetonid •ii. Uzun salımlı intravitreal steroid (dexametazon implant) •b-Anti-VEGF Tedavisi •c-Fibrinolitik	•Vitrektomi •Vitrektomi ile birlikte arteriyovenöz şitotomi

Houtsmuller ve ark., RVDT'da çift kör, randomize çalışmalarında, 54 hastada (29 çalışma grubu, 25 plasebo) bir antiagregan olan ticlopidine'nin etkisini araştırmışlardır. 6 aylık takip sonucunda tedavi grubunda %69 hastada, kontrol grubunda %52 hastada görme keskinliğinde artış tespit etmişlerdir. Ticlopidine'nin RVDT'da etkili bir ajan olduğunu bildirmişlerdir. [39]

Troxeutin, trombosit ve eritrosit agregasyonunu inhibe ederek, kan viskozitesini azaltarak mikrosirkülasyonu artırdığı bildirmişlerdir. [33] Glacet-Bernard ve ark., beş aydan az semptomları olan 26 RVDT hastada plasebo ile troxeutinin etkisini karşılaştırmışlardır. 2 yıllık takiplerinde tedavi grubunda görme keskinliğinde artışın ve maküla ödemindeki gerilemenin plaseboya göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca tedavi grubunda daha az iske mi gelişmiştir. [40]

Düşük moleküller ağırlıklı heparin de (Low-molecular-weight heparins (LMWHs)) RVDT tedavisinde kullanılmıştır. Steigerwalt ve ark. küçük vaka serilerinde subkutan enoksa parin ile tedavi edilen RVDT olgularında retinal hemoraji ve ödemde gerileme olduğunu ve görme artışı sağlandığını bildirmişlerdir. [50,51]

Farahvash ve ark RVDT'da dalteparin ve aspirini karşılaştırdıkları çalışmalarında 6 aylık takip sonunda iki grup arasında görme keskinliği artışı açısından fark bulamamışlardır. [52]

Agno ve ark. ise RVO'da, çokmerkezli, randomize, çift kör, kontrollü çalışmalarında parnaparin ile aspirini karşılaştırmışlardır ve 6 aylık takiplerinde görme keskinliğinde artış parnaparin tedavisi alan grupta %42.1, aspirin grubunda %11.1 olarak bulunmuştur. [53]

Bu çalışmaların örnek sayısının az olması ve takip sürelerinin kısıtlı kanıt düzeylerini kısıtlamaktadır.

RVDT olgularında hiperkoagülabilité veya sistemik bir hastalık tespit edildiğinde, antikoagülan tedavi için iç hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir. Çoğu olguda, antikoagülan tedavinin RVDT tedavisinde veya önlenmesinde etkili olduğu gösterilmemiştir. Ayrıca antikoagülanların sistemik olarak uygulanması, sistemik komplikasyonların yanında akut dönemde teorik olarak intraretinal hemorajiyi artırabildiklerinden, genellikle önerilmemektedirler. [4]

Venöz tıkanıklıklarla ilgili rehberlerde RVT'larında rutinde anti-trombotik ilaç kullanılması ile ilgili kanıt düzeyinin düşük olduğu belirtilmektedir. Royal College of Ophthalmologist ve Amerikan akademisinin rehberleri RVT tedavisinde sistemik antikoagülan ve antitrombolitik tedaviden bahsetmemektedir. [41,42]

İç hastalıkları uzmanlarının hazırladığı rehbere göre, RVT'da antitrombotik ajanlar sadece sistemik risk faktörlerinin eşlik ettiği ve sistemik veya lokal kontrendikasyonun olmadığı ve 15 günden daha az semptomları olan seçilmiş durumlarda kullanılabilirler. Anti trombotik ajan olarak düşük moleküller ağırlıklı heparin önerilmekte 10-15 gün tam dozda, sonra toplamda 90 gün yarım doz önerilmektedir. Aspirin sistemik kardiyovasküler risk faktörleri varsa önerilmektedir. Antifosfolipit antikorları pozitif olanlarda uzun dönemde antikoagülan kullanılabilir. [43,44]

Antikoagülanlarla ilgili yapılan çalışmaların özeti tablo.2'de verilmiştir.

Fibrinolitik tedavi

Fibrinolitik tedavinin amacı venöz tıkanıklığa yol açan trombusun çözülmesini sağlamaktır. Fibrinolitik ya da trombolitik ajanlar intravenöz, intravitreal, oftalmik arter veya vene uygulanabilir.

Tablo 2: Retina ven tıkanıklıklarında antikoagülan çalışmaları

Yazar (Ülke)	Tanı	İşlem	Hasta sayısı	Sonuç	Takip süresi
Glacet-Bernard (Fransa)	RVDT ve SRVT	Troxerutin Plasebo	27 Troxerutin 26 Plasebo	GK artışı (P 0.03), retinal dolaşım zamanı (P 0.04), maküler ödem (P 0.05), ve iskemi riski (P 0.05) troxerutin grubunda plasebo grubuna karşı anlamlı iyileşme	4 ay
Houtsmuller (Hollanda)	RVDT	Ticlopidine; Plasebo	29 Ticlopidine 25 Plasebo	GK artışı, ticlopidine grubunda 69% (20/29), plasebo grubunda 52% (13/25) (P 0.01).	6 ay

RVDT; Retina ven dal tıkanıklığı, SRVT; Santral retinal ven tıkanıklığı, GK; Görme keskinliği.

Retinal ven kanülasyonu ile genellikle üst temporal retinal vene optik sinire yakın bir bölgeden doku plazminojen aktivatörü enjeksiyonu işlemi, her ne kadar SRVT olgularında görmeyi artırdığı bildirilse de teknik zorluklardan ve yan etkilerinden dolayı genel olarak kabul görmüş bir tedavi yöntemi değildir. Bu tedavilerle ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalar yararlı olduğunu öne sürerken, bazı çalışmalarda da yararı gösterilmemiş olup bu tedavilerle ilgili olası sistemik risk faktörlerinden bahsedilmiştir. [31-33,35]

Doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) vasküler trombotik olaylarda sistemik kullanımı ciddi hemorajik inmelere yol açtığı bildirilmektedir. Elman ve ark. SRVT'da t-PA kullanımını değerlendirdikleri çalışmalarında sistemik kanama ve ölüm ortaya çıktığını bildirmişlerdir. [45]

Doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) intravitreal ya da direkt olarak retinal vene uygulanması diğer bir seçenektir. Steinkamp ve ark. RVDT'da t-PA ile birlikte heparin kullandıkları 9 hastadan sekizinde görme artışı ve retinal perfüzyon artışı bildirmişlerdir. [46]

Retinal Vein Occlusion And Low-Dose Fibrinolytic Therapy (ROLF) çalışmasında 11 günlük semptomu olan olgulara izovolemik hemodilüsyonla birlikte 50 mg doku plazminojen aktivatörü (t-PA) sistemik olarak verilmiştir. Bir yıllık takip sonunda GK ve NV gelişimi açısından anlamlı bir yararının olmadığını ve RVDT'da trombolizisin kullanımının yeri olmadığını belirtmişlerdir. Fibrinolitik ilaçların sistemik uygulamasında sistemik ve oküler kanama riski oldukça fazladır. [31,47]

Murakami ve ark. ise retrospektif olarak RVDT ve maküla ödemi olan, intravitreal t-PA (40 k international units (IU) (Montep-laset-PA) uyguladıkları 17 gözün 6 aylık takiplerinde görme keskinliğinin arttığını ve foveal kalınlıkta düzelme sağlandığını (738 μ m dan 253 μ m'a azalma), t-PA tedavisinin RVDT'na bağlı gelişen maküla ödeminde etkili bir tedavi olduğunu öne sürmüşlerdir. [48]

Kumagai ve ark. RVDT'da retrospektif olarak, intravitreal t-PA, bevasizumab ve vitrektomiye karşılaştırdıkları çalışmalarında, bir yıllık takiplerinde, intravitreal olarak t-PA ile tedavi ettikleri 71 RVDT olgularında, görme keskinliğinde artış (%65 hastada) ve foveal kalınlıkta azalma (538 μ m dan 227 μ m'a azalma) sağlandığını bildirmişlerdir. [49]

SRVT'larında İntravenöz streptokinaz tedavisi ile görme artışı sağlanmasına karşın, vitreus hemorajisi ve buna bağlı sonuç görmede azalmaya yol açabilmektedir. [54]

Fibrinolitik tedavi teknik zorlukları ve olası komplikasyonlarından dolayı, rutin olarak tavsiye edilmemektedir ancak ciddi görme kaybı olan seçilmiş olgularda uygulanabilir. [43,55,56]

İzovolemik hemodilüsyon

RVT'de kan viskozitesi, fibrinojen, trombosit ve hematokrit artışı olabilmektedir. Dopler çalışmalarında RVT'da ilk üç ayda retinal arter ve ven kan akım hızında azalma izlenmiştir. Bu dönemde yapılan tedavide daha etkindir. [57-58]

Bu tedavi ile hematokrit düzeyinde düşme, plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonunda azalma, böylece retina mikro dolaşımı ve perfüzyonunda artışla görme keskinliğinde düzelme hedeflenmektedir. [2,31-33, 35,59]

RVDT'de hemodilüsyon tedavisinin etkinliğini değerlendiren 3 tane randomize kontrollü çalışma vardır. Bu çalışmaların özetleri tablo.3'de görülmektedir. Poupard ve ark RVDT olan 25 hastayı 3 gruba randomize ederek tedavi etmişlerdir. 1. Grup (n=10) 21 gün dextran ile hemodilüsyon, 2. Grup (n=10) hemodilüsyon ile birlikte heparin, 3. Grup (n=5) heparin ve K vitamini uygulanması. 30. günde Grup 1 ve 2'de görme keskinliğinde artış olurken, 3. Grupta 30. günde kötüleşme izlenmesine rağmen 60. Günde tedavinin başlangıç düzeyine gelmiştir. [60]

Hansen ve ark hemodilüsyon tedavisi alan 18 RVDT ile tedavi almayan 17 hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarının bir yıllık sonuçlarında, tedavi alan grubun %83'ünde, tedavi almayan grubun %33'ünde 4 sıra görme artışı tespit etmişlerdir. [61]

Chen ve ark. ise 3 aydan az semptomları olan ve hematokrit değerleri %38'in üzerinde olan, 34 RVDT hastasını, randomize olarak hedef hematokrit değerlerini %35 ten az olacak şekilde, 500 ml kan alındıktan sonra %6 'lık hydroxyethylstarch plazma genişletici verilerek hemodilüsyon sağlanan grup (n=18) ve kontrol grubu olarak (n=16) hastaları izlemişlerdir. 3. ayda görme 6/12'den az, maküler ödem mevcut ve floresein anjiyografide kaçak varsa modifiye grid lazer şeklinde kurtarma lazer tedavisi uygulanmıştır. Kurtarma lazer tedavisi kontrol grubunda %44, hemodilüsyon grubunda %28 uygulanmıştır. 1 yıllık takiplerinde tedavi grubunda kontrole göre

Tablo 3: İzovolemik hemodilüsyon ile ilgili çalışmalar

Yazar (Ülke)	Tanı	İşlem	Hasta sayısı	Sonuç	Takip süresi
Chen (UK)	RVDT	İzovolemik hemodilüsyon ile 6 hafta tedavi Gözlem	18 hemodilüsyon 16 gözlem	GK 1 yıl sonunda, hemodilüsyon grubunda 4 sıra, Kontrol grubunda 1 sıra artış göstermiştir (P 0.03).	1 yıl
Hansen (Almanya)	RVDT	hemodilüsyon 5-6 hafta, (hedef hemotokrit % 30-35) gözlem	18 hemodilüsyon 17 gözlem	GK'inde artış, 1 yıl sonunda hemodilüsyon grubunda 7/18 hastada 2 sıra, gözlem grubunda hiçbir hastada GK artışı izlenmedi (P 0.005)	1 yıl
Poupard (Fransa)	RVDT	1. Heparin sonrası antivitamin K, 30 gün 2. hemodilüsyon ve heparin 21 gün 3. Hemodilüsyon 21 gün	I grup, 5 hasta II grup, 10 hasta III grup, 10 hasta	GK artışı, grup II (P 0.02) ve III (P 0.01) te grup I'e karşı anlamlı. Grup II ve III arasında fark yoktu.	60 gün

RVDT; Retina ven dal tıkanıklığı, SRVT; Santral retinal ven tıkanıklığı, GK; Görme keskinliği.

görme keskinliğinde anlamlı şekilde artış olduğu ve yan etki olmadığını bildirmişlerdir (kanıt seviyesi II).^[62]

Günümüzde, RVDT'da hemodilüsyon tedavisi genel olarak kabul edilmemektedir. İzovolemik hemodilüsyon ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde protokollerin farklılıklar göstermesi, çalışmalardaki olgu sayılarının az olması, takip sürelerinin kısa olmasından dolayı kanıt düzeyleri düşüktür. Ayrıca baş ağrısı, derin ven trombozu, hipotansiyon, letarji, nefes darlığı gibi yan etkileri nedeniyle uygulanabilir olarak görülmemektedir. Bu tedavinin etkinliğini ve güvenirliliğini değerlendirebilmek için daha geniş katılımlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.^[8,31,63]

Vitrektomi ile birlikte şitotomi (Arteriovenöz kılıf rahatlatılması)

RVDT hemen her zaman arter ve venin ortak bir adventisya kılıfını paylaştığı, arter-ven çaprazlaşma yerinde meydana gelmektedir. Kumar ve ark. RVDT olan olguları retrospektif olarak renkli fundus fotoğrafları ve FFA'larını değerlendirdikleri olgularda, olguların çoğunda çaprazlaşma yerinde venöz daralma, anjiyogramda hemodinamik akım değişiklikleri olarak venöz fazda sızıntı, anormal akım ve trombus tespit etmişlerdir. Yazarlar adventisyal kılıfın ayrılması ile (şitotomi) basının ortadan kaldırılmasının RVDT'da retinal kan akımının artacağını ve etkili bir tedavi sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu teknikte vitrektomi yapılarak arteriovenöz bileşkeye ulaşılmakta, arter ven çaprazlaşma yerinde internal limitan membran alındıktan sonra arter-ven çaprazlaşmasındaki ortak kılıfın bir mikrovitreale bıçakla horizontal kesilerek rahatlatılması sağlanmaktadır.^[4,64]

İlk defa Osterloh ve Charles tarafından bildirilen retinal ven kılıf rahatlatılması ile RVDT bir olguda 8 aylık takipte görme keskinliğinin 20/200'den 20/25'e arttığını bildirilmiştir.^[65]

Literatürde Le Rouic ve ark.^[66] dışında arteriovenöz kılıf rahat-

latılması ile birlikte, görme keskinliğinde artış, maküla ödeminin gerilediği ve retinal perfüzyonun arttığını bildiren birçok yayının mevcuttur.

Chung ve ark. randomize prospektif olarak, vitrektomi ile birlikte şitotomiye [n=20], intravitreal triamsilon ile [n=20] karşılaştırmışlardır. 6. Ayda fonksiyonel ve anatomik sonuçlar iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Triamsilon grubunda daha erken iyi sonuçlar alınsa da, daha yüksek göz içi basınçları bildirilmiştir (kanıt seviyesi I).^[67]

Kumagai ve ark. 36 gözün dahil edildiği, prospektif, randomize çalışmada vitrektomi ve vitrektomiye ilaveten şitotomi yapılan olgularda 12. ayda iki grup arasında sonuç görme açısından fark olmadığını bildirmişlerdir. Şitotomi grubunda daha erken dönemde görme artışı geliştiği bildirilmiştir (kanıt seviyesi II).^[68] Garcia-Arumi ve ark. vitrektomi ve kılıf rahatlatılması ile birlikte intravenöz doku plazminojen aktivatörü uygulamış ve görme keskinliği ve maküla ödeminde iyileşme olduğu yönünde sonuçlar bildirmişlerdir.^[69]

Avcı ve ark., 11 gözde bu tekniği uygulamışlar ve grid laser fotoküagülasyon uygulanan 10 gözle sonuçları karşılaştırdıklarında, 9 aylık takip sonunda cerrahi grupta sonuç GK'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (kanıt seviyesi II).^[70]

Gürel ve ark. da RVDT'de arteriovenöz kılıf rahatlatılmasının görme keskinliğini artırmada ve maküla ödeminin azaltmada etkin olduğunu bildirmişlerdir.^[71]

Oh ve ark., 36 ay takip ettikleri 8 gözü kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında GK'nin kontrol grubunda cerrahi uygulananlara göre daha iyi olduğunu ve bu tekniğin daha iyi incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır.^[72] Yine Cahil MT ve ark., da 12 ay takip ettikleri 27 gözün üçte ikisinde tedavinin etkisiz olduğunu belirtmişlerdir.^[73]

Table 4. Retina ven dal tıkanıklıklarında tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri

Tedavi seçeneği	Öneriler	Kanıt düzeyi
Anti-Vegf	RVDT'a sekonder maküla ödeminde intravitreal Anti-Vegf'ler etkili ve güvenli tedavilerdir. Tedavide gecikmiş olgularda GK'de artış daha az olmaktadır.	A,I
Intravitreal steroids (Deksametazon implant)	RVDT'a bağlı maküla ödeminde etkili ve güvenli. Steroidlere bağlı yan etki riski artmaktadır. GIB artışı, katarakt gibi	A,I
Grid lazer fotokuagülasyon	Grid lazer fotokuagülasyon GK 20/40 veya daha az olan RVDT'ında maküler ödemi azaltmada ve görme keskinliğini artırmada etkilidir.	A,I
	Maküler iskemi lazerin etkisini kısıtlamaktadır.	
	RVDT 1 yıldan uzun süreli olgular ve GK 20/200 'den az olan olgularda yararı sınırlıdır.	B,II
	Görme artışı Anti-Vegf'lerin gerisinde kalmaktadır.	C,III
Skatter lazer fotokuagülasyon	Disk veya retinal neovaskülarizasyon varsa iskemik retinal alanlara Skatter lazer fotokuagülasyon önerilir.	A, I
Hemodilüsyon	Görme artışı ve neovaskülarizasyonu engellemek için rutin olarak önerilmez	B,III
Ticlopidine, troxerutin	Görme artışı ve neovaskülarizasyonu engellemek için rutin olarak önerilmez	B, III
Fibrinolizis	SRVT de düşük doz intravenöz r-tPA kullanımı ve heparinizasyon kanıt düzeyi sınırlı (ilk 11 gün)	B,III
	RVDT de kullanımı önerilmemektedir	
Pars plana vitrektomi ve şitotomi	Pars plana vitrektomi ve şitotomi görme artışı ve neovaskülarizasyonu engellemek için rutin olarak önerilmez. Seçilmiş olgularda, önerilebilir.	B,II

RVDT; Retina ven dal tıkanıklığı, SRVT; Santral retinal ven tıkanıklığı, GK; Görme keskinliği. Klinik sonuçların önemi: A İyi bir klinik sonuç için en önemli veya önemli olan; B klinik olarak orta derecede önemlidir; C muhtemelen klinik sonuç açısından önemli ancak kritik değildir. Kanıtın gücü: I Klinik öneriyi destekleyen güçlü kanıtlar sunan veriler; II öneriyi destekleyen güçlü kanıtlar olmakla birlikte, kanıtlar bazı niteliklerden yoksundur; III öneriyi destek veya karşı destek sağlama konusunda yetersiz kanıt, panel veya bireysel uzman görüşü.

Bu yöntemle ilgili literatürdeki veriler tartışmalıdır. Gerek PPV gerekse arteriovenöz şitotomi tekniklerinin randomize, prospektif, geniş serili çalışmaları malesef literatürde bulunmamaktadır. Bu tekniğin yararlı olduğunu göstermek için geniş serili randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Bildirilen tekniklerin; katarakt gelişimi, hemoraji, retinal yırtık oluşumu, retina dekolmanı ve postoperatif gliosis gibi çeşitli önemli komplikasyonları bulunmaktadır. Vitrektomi ile birlikte şitotomi ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir. Ancak görme artışı olmayan seçilmiş olgularda düşünülebilir. [4,8,63,74]

Vitrektomi

RVDT'ye bağlı maküla ödeminin gelişiminde vitreomaküler yapışıklıkların katkısı nedeni ile vitrektomi potansiyel bir tedavi yöntemi olarak bildirilmiştir. Saika ve ark. vitrektomi, arka hyaloid soyulması ve intraoküler gaz tamponad ile 19 gözden 10'unda maküler ödemde azalma ve fovea kontüründe düzelme sağlandığını bildirmişlerdir. [75]

Mekanizması tam olarak ortaya konulmamakla birlikte, vitrektomi ile birlikte arka hyaloidin alınmasının retinal oksijenasyonu artıracağı, böylece de vasküler sızıntının ve maküler ödemin bir uyarıcı olan hipoksinin azalacağı düşünülmektedir. [76]

Ayrıca vitrede artmış olan VEGF ve benzeri birçok sitokin PPV ile ortamdan alınması da bu etkide rol oynayabilir. Yine ma-

külada arka hyaloidin belirgin traksiyonu varsa, PPV ile bu traksiyonun ortadan kalkması da klinik düzelmeye neden olabilir. [4,31,63,76]

Noma ve ark., RVDT'ye sekonder maküla ödemi olan ve PPV uyguladıkları 54 gözde 6 aylık takip sonunda GK'de logMAR 0.3 artış ve santral makula kalınlığında 146 µ azalma saptamışlardır. [77]

Sato ve ark. RVDT'ye bağlı maküla ödeminde 25 gauge vitrektomi ile intravitreal bevasizumabı karşılaştırdıkları çalışmalarında 1 yıllık takiplerinde, görme keskinliği artışı ve maküla kalınlığında azalmada benzer sonuçlar bildirmektedirler. [78]

PPV'ye internal limitan membranın soyulmasının da eşlik ettiği küçük seriler de mevcuttur.

Vitrektomiye, intravitreal triamsilon, plazminojen ya da anti-VEGF kombinasyonu ümit verici sonuçlar verebilir. [79-81]

RVDT'de vitrektomi, açılmayan vitreus hemorajilerinde, traksiyonel ya da yırtıklı retina dekolmanlarında, santral retinal alanı etkileyen vitreomaküler traksiyon ya da belirgin epiretinal membran varlığında vitrektomi düşünülmelidir (konsensüs düzeyi III). [83]

Non-Steroid Antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)

NSAİİ ilaçlar katarakt cerrahisinden sonra ödem gelişimi ve oluşan ödemi azaltmada GİB artırmadan kullanılmaktadırlar. So-

heilian ve ark. RVDT olan 51 yaşında kadın bir hastayı 500 mm/0.1 ml intravitreal diklofenak ile tedavi etmişlerdir. Tedaviden sekiz hafta sonra GK'lığı 20/120 den 20/80 e çıkmıştır. Fakat santral maküla kalınlığında anlamlı bir değişiklik olmamıştır.^[84]

Seth ve ark. diklofenak sodyumun RVDT olan 16 gözde intravitreal uygulanmasının görme artışı sağladığı ve santral maküla kalınlığını azalttığı bildirilmektedir.^[85]

NSAİ'nin RVDT'de etkinliğini ve güvenilirliğini anlamak için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Güncel olarak RVDT'de kullanılan tedavi yöntemleri için öneriler ve kanıt düzeyleri Tablo.4'de verilmektedir.

Maküla ödemi için geliştirilmekte olan yeni ilaçların da RVDT tedavisinde faydalı olabileceği ön görülmektedir. Fakat Brolucizumab ve Apicibar ile ilgili klinik çalışmalara rastlanmazken Ziv-aflibercept ile ilgili clinicaltrials.gov web sitesinde devam eden bir çalışma olduğu anlaşılmaktadır.^[86]

Sonuç olarak RVDT'de güncel tedavi yöntemleri ve kanıt düzeyleri değerlendirildiğinde, Anti-Vegf'ler lazer veya gözlem gruplarına göre GK'de anlamlı olarak artış sağladığı ve tolere edilebilir güvenlik profilleri nedeni ile kanıt düzeyi I olarak önerilebilir. Tedavide gecikme daha az görme artışına yol açmaktadır. Anti-Vegf'ler arasında hangisinin daha etkili olduğu ve bu ajanlar arasında değişim (switching) ve optimal uzun dönem doz şeması ile ilgili veriler sınırlıdır. Dekametazon implantta kanıt düzeyi I olarak gözlem ve triamsilon gruplarına karşı hızla görme artışı sağlanmasına karşı, katarakt ve göz içi basıncı artışı gibi yan etkilerle karşılaşabilmektedir. Lazer fotokoagülasyon etkili ve güvenli bir yöntem olmasına karşı, görme artışı anti-Vegf'lerin gerisinde kalmaktadır. Lazer fotokoagülasyon maküla ödeminde diğer ajanlara destekleyici veya neovaskülarizasyon gibi komplikasyonlar geliştiğinde bir seçenektir. Vitrektomi, ILM soyulması, şitotomi gibi alternatif tedaviler, randomize çalışmaların kısıtlılığı, tartışmalı veriler ve olası komplikasyonları nedeni ile ancak seçilmiş olgularda uygulanabilir. (Kanıt düzeyi II). Antikoagülan, fibrinolitik tedavi ve izovolemik hemodilüzyon rutinde önerilmemektedir. Bu tedaviler ancak eşlik eden sistemik hastalık durumunda iç hastalıkları uzmanına yönlendirilerek, sistemik bir kontrendikasyon yoksa seçilmiş olgularda önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-141.
2. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*. 2008;33(2):111-131.]
3. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1986;104(1):34-41.
4. Bessette A, PK. Branch Retinal Vein Occlusion. *Ryan's Retina*, Sixth Edition. Published January 1, 2018. Chapter 56, P;1155-1165. ClinicalKey. Erişim tarihi 03.02.2018.
5. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117(4):429-441.
6. Parodi MB, Bandello F. Branch retinal vein occlusion: Classification and treatment. *Ophthalmologica* 2009;223(5):298-305.
7. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et. al.

The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-319.

8.Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, Thorne JE, Mruthyunjaya P, Schoenberger SD, et. al. Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1412-23.

9. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease CaseControl Study Group. *Ophthalmology*. 1993;100(3):423-428.

10 Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, Annesley WH. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology*. 1980;87(2):91-98.

11.The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(3):286-96.

12. Johnston RL, Brucker AJ, Steinmann W, Hoffman ME, Holmes JH. Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1831-2.

13. Rabinowicz IM, Litman S, Michaelson IC. Branch venous thrombosis--a pathological report. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1969;88:191-210.

14.Acar N. Retina Ven-Dal Tıkanıklığı ve Hemisferik Tıkanma. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics*. 2011;4(3):40-50

15.Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, 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):1021-6.

16. Rehak M, Rehak J, Muller M, Faude S, Faude F, Siegmund A, et al. 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):925-9.

17. Ariturk N, Oge Y, Erkan D, et al. Relation between retinal vein occlusions and axial length. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(7):633-6.

18. Majji AB, Janarthanan M, Naduvilath TJ. Significance of refractive status in branch retinal vein occlusion. A case-control study. *Retina*. 1997;17(3):200-4.

19. Simons BD, Brucker AJ. Branch retinal vein occlusion. Axial length and other risk factors. *Retina*. 1997;17(3):191-5.

20. Timmerman EA, de Lavalette VW, van den Brom HJ. Axial length as a risk factor to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 1997;17(3):196-9.

21. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. an update of the literature. *Retina*. 2013;33(5):901-10.

22.Sungur G, Hazirolan D, Hekimoglu E, Kasim R, Duman S. Late-onset Behcet's disease: demographic, clinical, and ocular features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248(9): 1325-30.

23. Salvo G, Li Calzi C, Anastasi M, Lodato G. Branch retinal vein occlusion followed by central retinal artery occlusion in Churg-Strauss syndrome: unusual ocular manifestations in allergic granulomatous angiitis. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(2):314-17.

24. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol* 1989;107(7):998-107.9.

25. Bowers DK, Finkelstein D, Wolff SM, Green WR. Branch retinal vein occlusion. A clinicopathologic case report. *Retina* 1987;7(4):252-9.

26. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;109(3):298-302.

27. Kuhli 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):163-8.

28. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita

- 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* 2006; 244(3): 309-15.
29. Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, Michaelis M, Cinatl J, Schubert R, et. al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(2):98-103.
30. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-1487.
31. Demircan N. Retina Ven Tıkanıklığı Tedavisi. *Ret-Vit* 2010;18:Özel Sayı:101-107.
32. Özmen MC, Özdek Ş. Retina Ven Tıkanıklıklarına Bağlı Gelişen Maküla Ödeminde Güncel Tedavi Yöntemleri. *Ret-Vit* 2008;16(1):1-8
33. Parodi MB. Medical treatment of retinal vein occlusions. Review. *Semin Ophthalmol*. 2004; 19(1):43-8.
34. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine- Levels of evidence (March 2009) . Available at: <http://www.cebm.net/index.aspx?o¼1025>.
35. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2007;114(5): 835-54.
36. Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY. Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2007;114(3): 507-24.
37. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(3): 180-196.
38. Browning DJ, Fraser CM. Retinal vein occlusion in patients taking warfarin. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1196- 1200.
39. Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Klompe M, Zahn KJ, Henkes HE, Baarsma GS, et al. The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl* 1984; 15:219-229.
40. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(4):421-429.
41. Sivaprasad S, Amoaku WM, Hykin P; RVO Guideline Group. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusions: executive summary. *Eye*. 2015; 29(12): 1633-38.
42. Pulido JS, Flaxel CJ, Adelman RA, Hyman L, Folk JC, Olsen TW. Retinal Vein Occlusions. *Ophthalmology*. 2016;123(1):182-208.
43. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Pacioni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41:129-143.
44. Garcia-Horton A., Al-Ani F, Lazo-Langner A. Retinal vein thrombosis: The Internist's role in the etiologic and therapeutic management. *Thrombosis Research*. 2016;148:118-124.
45. Elman MJ. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:471-504.
46. Steinkamp GW, Hattenbach LO, Scharrer I, Ohrloff C. Front-loading RT PA thrombolytic therapy in central or venous branch occlusions of the retina. *Ophthalmology* 1994;91(3):280-282.
47. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F, et. al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (ROLF) (a prospective, randomized, controlled, multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion). *Retina*. 2009;29(7):932-940.
48. Murakami T, Takagi H, Kita M, Nishiwaki H, Miyamoto K, Ohashi H, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator to treat macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(2):318-320.
49. Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Larson E. Three treatments for macular edema because of branch retinal vein occlusion: Intravitreal bevacizumab or tissue plasminogen activator, and vitrectomy. *Retina* 2012;32(3):520-529.
50. Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, Kovacs MJ. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Haematologica* 2010;95(9):1587-1593.
51. Steigerwalt RD, Cesarone MR, Belcaro G, Quercioli P, Lofoco G, Ciucci F, et al. Retinal and orbital venous occlusions treated with enoxaparin. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24(4):421-426.
52. Farahvash MS, Moradimogadam M, Farahvash MM, Mohammadzadeh S, Mirshahi A. Dalteparin versus aspirin in recent-onset branch retinal vein occlusion: A randomized clinical trial. *Arch Iran Med*. 2008;11(4):418-422.
53. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, Chelazzi P, Venco L, Ghirarduzzi A, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion: A randomized, double blind, controlled study. *Thromb Res*. 2010;125(2):137-141.
54. Kohner EM, Pettit JE, Hamilton AM, Bulpitt CJ, Dollery CT. Streptokinase in central retinal vein occlusion: a controlled clinical trial. *Br Med J*. 1976;1(6009):550-3
55. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9) :1886-94.
56. Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S, Dentali F, Ageno W. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: a systematic review and a call for action. *Thromb Haemost*. 2010;103(2) :271-6.
57. Arsene S, Giraudeau B, Le Lez ML, Pisella PJ, Pourcelot L, Tranquart F. Follow up by colour Doppler imaging of 102 patients with retinal vein occlusion over 1 year. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86(11): 1243-1247.
58. Ozbek Z, Saatci AO, Durak I, Kaynak S, Ergin MH, Oner B, et. al. Colour Doppler assessment of blood flow in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2002; 216(4): 231-234.
59. Parodi MB. Medical treatment of retinal vein occlusions. *Semin Ophthalmol*. 2004; 19(1-2): 43-8.
60. Poupard P, Eledjam JJ, Dupeyron G, Saissi G, Bloise L, Arnaud B, et al. Role of acute normovolemic hemodilution in treating retinal venous occlusions. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986; 5(3): 229-233.
61. Hansen LL, Wiek J, Arntz R. Randomized study of the effect of isovolemic hemodilution in retinal branch vein occlusion. *Fortschr Ophthalmol* 1988;85(5):514-516.
62. Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(2): 162-167
63. Chatziralli IP, Jaulim A, Peponis VG, Mitropoulos PG, Moschos MM. Branch retinal vein occlusion: treatment modalities: an update of the literature. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(2):85-107.
64. Kumar B, Yu DY, Morgan WH, Barry CJ, Constable IJ, McAllister IL. The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998; 105(3):424-7.
65. Osterloh MD, Charles S: Surgical decompression of branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(10):1469-1471.
66. Le Rouic JF, Bejjani RA, Rumen F, Caudron C, Bettembourg O, Renard G, et al. Adventitial sheathotomy for decompression of recent onset branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(10):747-751.
67. Chung EJ, Lee H, Koh HJ. Arteriovenous crossing sheathotomy versus intravitreal triamcinolone acetate injection for treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(7):967-974.
68. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Uemura A, Larson E. Long-term outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27(1):49-54.
69. Garcia-Arumi J, Martinez-Castillo V, Boixadera A, Blasco H, Corcostegui

B. Management of macular oedema in branch retinal vein occlusion with sheathotomy and recombinant tissue plasminogen activator. *Retina*. 2004;24(4):530-540.

70. Avcı R, Inan UU, Kaderli B. Evaluation of arteriovenous crossing sheathotomy for decompression of branch retinal vein occlusion. *Eye* 2008;22(1):120-127.

71. Gürelik G, Özdek Ş, Aydın B, Konuk O, Beratihasanreisoglu H. Retinal ven dal tıkanıklığı tedavisinde arteriyovenöz kılıf dekompresyonu. *Ret Vit*. 2003;11:47-53.

72. Oh IK, Kim S, Oh J, Huh K. Long-term visual outcome of arteriovenous adventitial sheathotomy on branch retinal vein occlusion induced macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2008;22(1):1-5.

73. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, Fekrat S. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(11):1329-32.

74. Ho M, Liu DT, Lam DS, Jonas JB. Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina*. 2016;36(3):432-48.

75. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, Ohnishi Y. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion: retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(10):729-32.

76. Stefánsson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(2):284-9.

77. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Shimada K. Visual acuity and foveal thickness after vitrectomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion: a case series. *BMC Ophthalmol*. 2010;10:11.

78. Sato T, Sawada K, Iwahashi-Shima C, Bando H, Ikeda T, Emi K. 25-gauge

vitrectomy versus intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 1 year follow-up. *Ann Acad Med Singapore* 2012; 41(7):294-299

79. Uemura A, Yamamoto S, Sato E, Sugawara T, Mitamura Y, Mizunoya S. Vitrectomy alone versus vitrectomy with simultaneous intravitreal injection of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009; 40(1):6-12.

80. Hirano Y, Sakurai E, Yoshida M, Ogura Y. Comparative study on efficacy of a combination therapy of triamcinolone acetonide administration with and without vitrectomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2007; 39(4):207-212.

81. Udaondo P, Dı 'az-Llopis M, Garcı 'a-Delpech S, Salom D, Romero FJ. Intravitreal plasmin without vitrectomy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2011;129(3):283-287.

82. Tsujikawa A, Fujihara M, Iwawaki T, Yamamoto K, Kurimoto Y. Triamcinolone acetonide with vitrectomy for treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25(7):861-867

83. Berger AR, Cruess AF, Altomare F, Chaudhary V, Colleaux K, Greve M, et. al. Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica*. 2015;234(1):6-25.

84. Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, Peyman GA. Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies. *Retina* 2010;30(3): 509-515.

85. Seth A, Ghosh B, Raina UK, Gupta A, Arora S. Intravitreal diclofenac in the treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(2):149-55.

86. Clinicaltrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=BRVO+-+Branch+Retinal+Vein+Occlusion&term=&cntry=&state=&city=&dist=>. Son erişim 10/06/2018.



Doç. Dr. Mustafa ATAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1992 yılında mezun oldu. 1994-1998 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Ana Bilim Dalında ihtisasını yapmıştır. 1997 yılında 6 aylık süre ile Kanada Montreal McGill Üniversitesinde ön segment ve excimer lazer konularında Fellowship olarak çalıştı. 1998-2000 yılları arasında Elazığ, 2000-2006 yılları arasında Muş Devlet hastanelerinde görev yaptı. 2006 yılından beri Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Görev yapmaktadır. 2010 yılında başasistan, 2011 yılında eğitim görevlisi, 2016 yılında ise doçent olmuştur. 41 uluslararası yayını vardır. TOD Tıbbi retina, katarakt ve refraktif cerrahi birimi aktif üyesidir.