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

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI HASTALARINDA SERUM GALEKTİN-3 VE EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Abdullah Ensar KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Emine ÇİNİCİ

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Abdullah Ensar KILIÇ

Anabilim Dalı : Göz Hastalıkları ABD

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Emine ÇİNİCİ/17.10.2023

Sınav tarihi: 18 / 11 / 2024

Tezin Konusu ve Başlığı : Retinal Ven Tıkanıklığı Hastalarında Serum Galektin-3 Ve Epidermal Büyüme Faktörü Seviyelerinin Belirlenmesi
Belirlenme Tarihi :23.10.2023

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar (×) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.İbrahim KOÇER	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Orhan BAYKAL	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Mustafa YILDIRIM	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Retinanın Histolojisi, Embriyolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi 3
2.1.1. Embriyoloji 3
2.1.2. Retina Histolojisive Anatomisi 3
2.1.3. Retinal Dolaşım ve Vasküler Anatomi 6
2.2. Retinal Kan Akımı 7
2.3.1. Epidemiyoloji 8
2.3.2. Patogenez 8
2.3.3. Risk Faktörleri 9
2.3.4. Sınıflandırma ve Klinik Bulgular 10
2.3.4. Klinik Bulgular 13
2.4. Klinik Tanı Yöntemleri 13
2.4.1. Oftalmoskopi 13
2.4.2. Optik Koherens Tomografi 13
2.4.3. Fundus Floresein Anjiyografi 15
2.4.4. Optik koherens tomografi anjiografi(okt-a) 15
2.4.5. Elektroretigrafi 16
2.4.6. Tarayıcı Lazer Oftalmoskopik Mikroperimetri 16
2.4.7. Retina Kalınlık Analizatörü 17
2.4.8. Fundus Fotoğraflamaları 17
2.5. Retinal Ven Tıkanıklıklarında Tedavi 17
2.5.1. Sistemik Medikal Tedavi 17

2.5.2. Hemodilüsyon 18
2.5.3. Anti VEGF Tedavi 18
2.5.4. Bevacizumab 19
2.5.5. Ranibizumab 20
2.5.6. Aflibersept 21
2.5.7. İntravitreal Steroid Tedavisi 21
2.5.8. Lazer Fotokoagulasyon 22
2.6. Cerrahi Tedaviler 23
2.6.1. Radyal Optik Nörotomi 23
2.6.2. Arteriovenöz Kılıf Rahatlatılması 24
2.6.3. Pars Plana Vitrektomi 24
2.7. Galektin-3 24
2.8. Epidermal Büyüme Faktörü 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri 27
3.2. Çalışma Dizaynı 27
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 32
KAYNAKLAR 39

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....28
Tablo 2. Galektin-3 ve EBF değerlerinin ölçümü 30
Tablo 3. Hasta grubun tarafa göre sonuçları 30
Tablo 4. RVT nin tipine göre karşılaştırma.....31
Tablo 5. Cinsiyete göre galektin3 ve EGF yi karşılaştırma 31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. A-RVDT B-HRVT C-SRVT 11
Şekil 2. Oct de retina katmanları.....14
Şekil 3. Galektin-3 değeri dağılımı.....29
Şekil 4. EGF değer dağılımı.....29

KISALTMALAR DİZİNİ

DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı Heparin
DRP	: Diyabetik retinopati
EBF	: Epidermal büyüme faktörü
EBFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ERG	: Elektroretinografi
FDA	: Food and drug administration
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
GAL-3	: Galektin-3
HT	: Hipertansiyon
ILM	: İnternal limitan membran
LPK	: Laser Photocoagulation
MI	: Miyokard infarktüsü
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NVD	: Neovasküler disk
NVE	: Neovaskülarizasyon elsewhere
NVİ	: Neovasküler iris
OKT	: Optik koherens tomografi
OKTA	: Optik koherens tomografi anjiyografi
PPV	: Pars plana vitrektomi
RAPD	: Rölatif aferent pupil defekti
RPE	: Retina pigment epiteli
RVDT	: Retinalven dal tıkanıklığı
RVT	: Retinal ven tıkanıklığı
SRA	: Santral retinal arter
SRV	: Santral retinal ven
SRVT	: Santral retinal ven tıkanıklığı
SVO	: Serebrovasküler olay

TPA	: Tissue plasminojen aktivatörü
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
YBMD	: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Orhan BAYKAL'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim KOÇER'e, Prof. Dr. Ilknur AKYOL SALMAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILDIRIM'a, Dr.Öğr üyesi Büşra ÇALIŞKAN'A

Tezimin hazırlanmasında tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen, tez danışman hocam Doç. Dr. Emine ÇİNİCİ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellere

Her türlü desteği üzerimden eksik etmeyen sevgili aileme ve değerli eşim Nurmira KILIÇ'a

Teşekkür ederim…

Dr. Abdullah Ensar KILIÇ

ÖZET

Retinal Ven Tıkanıklığı Hastalarında Serum Galektin-3 ve Epidermal Büyüme Faktörü Seviyelerinin Belirlenmesi

Amaç: Bilinen en önemli risk faktörü hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar olan retinal ven tıkanıklığı retinal venöz sistemde oluşan obstrüksiyondur. Retinal ven tıkanıklığı geçiren hastalar ve kontrol grubu katılımcılarının serum galektin-3 ve epidermal büyüme faktörünün seviyelerinin incelenmesi ve hastalık ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine 2024 yılında başvuran retinal ven tıkanıklığı olup diyabet, kalp krizi ve inme öyküsü olmayan 45 hasta ve kontrol grubu olarak da diyabet, kalp krizi ve inme öyküsü olmayan 45 katılımcı dahil edildi. Çalışmaya dahil olan katılımcıların yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıkları değerlendirildi. Hastalardan ve kontrol grubundan alınan venöz kan örneklerinden galektin-3 ve epidermal büyüme faktörü çalışıldı. Gal-3 ve EBF ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 64±12 iken kontrol grubunun da 64±10 yıl olduğu görüldü. Hasta grubunda median yaş 63 iken kontrol grubunda 64 olduğu görüldü. Hasta grubunda erkek sayısı 26(57,80%), kadın sayısı ise 19(42,20%) idi. Kontrol grubunda ise erkek sayısı 28(62,20%), kadın sayısı 17(37,80%) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 25(55,60%) inde etkilenen göz sağ iken 20(44,40%) sinde sol olduğu görüldü. Yine çalışmadaki hastaların 37(82,20%) sinde retinal ven dal tıkanıklığı(RVDT) mevcut iken 8(17,80%) inde ise SRVT mevcut idi. Çalışmadaki hasta grubunda ek hastalık olarak 2 hastada glokom(4,40%), 30 hastada hipertansiyon(HT)(66,70%) ve 13(28,90%) hastada ise ek hastalık yoktu. Kontrol grubunda ise 5 kişide HT(11,10%), diğer katlılımcılarda ek hastalık yoktu.

RVT hastalarındaki ortalama galektin-3 düzeyi 218.85±57,56 olarak izlendi. Kontrol grubunun ortalama galektin-3 düzeyi 212.38±71,8 olarak ölçüldü. RVT hastalarındaki ortalama EGF düzeyi 25.6±9,66 olarak ölçülürken kontrol grubunda ise 21.72±10.46 olarak ölçüldü. Hastalar SRVT ve RVDT olarak kıyaslandığında Gal-3

ortalaması SRVT'de 201.9±54.28 iken RVDT'de 222.52±58.3 olarak izlendi. EBF değerleri ise SRVT'de 24.16±7.16 iken RVDT'de 25.91±10.18 olarak izlendi. Hasta grubu kadın ve erkek olarak kıyaslandığında Gal-3 ortalaması erkeklerde 216.65±60.23 iken kadınlarda 214.06±71.95 olduğu görüldü. EBF ortalaması ise erkeklerde 22.66±8.25 olarak izlenirken kadınlarda 25.16±12.56 olarak izlendi.

Sonuç: Hasta grupta serum gal-3 ortalama değeri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulundu. Fakat istatistiksel olarak hasta ve kontrol grubunun Gal-3 düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. RVT hastalarında Gal-3 değeri cinsiyete göre, tutulan göze göre, yaşa göre, ek hastalığa göre ve tutulumun yerine göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görüldü. Gal-3 ün RVT patogenezinde rolü olup olmadığının anlaşılması için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır.

Serum EBF değerlerini incelediğimizde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi. RVT ve EBF ilişkisinin ortaya konması daha kapsamlı çalışmalar ile EBF'nin RVT etiyopatogenezindeki rolünün belirlenmesi tam olarak ortaya konduğunda RVT etyopatogenezinde etkili olabilecek bir parametre olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız RVT hastalarında Gal-3 ve EBF'nün değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: retinal ven tıkanıklığı, galektin-3, epidermal büyüme faktörü

ABSTRACT

Determination of Serum Galectin-3 and Epidermal Growth Factor Levels in Patients With Retinal Vein Occlusion

Objective: The most important risk factors for retinal vein occlusion are hypertension and cardiovascular diseases, which result in thrombus formation and subsequent occlusion in the retinal venous system. This study aims to examine the serum galectin-3 and epidermal growth factor levels in patients with retinal vein occlusion and a control group, and to determine their relationship with the disease.

Material and Methods: Our study included 45 patients with retinal vein occlusion who applied to the Ophthalmology department of Atatürk University Medical Faculty Research Hospital, along with a control group of 45 participants without a history of diabetes, myocardial infarction, or stroke. The age, gender, and accompanying diseases of the participants were evaluated. Venous blood samples were collected from both the patients and the control group to analyze galectin-3 and epidermal growth factor. Galectin-3 and EGF were measured using the ELISA method."

Results: The average age of the patients included in the study was 64±12, while the control group had an average age of 64±10 years. The median age of the patient group was 63, while it was 64 in the control group. In the patient group, there were 26 males (57.80%) and 19 females (42.20%), while in the control group, there were 28 males (62.20%) and 17 females (37.80%). In the patient group, 25 (55.60%) had the right eye affected, while 20 (44.40%) had the left eye affected. Also, 37 (82.20%) of the patients had RVDT, while 8 (17.80%) had SRVT. In the patient group, 2 patients (4.40%) had glaucoma, 30 patients (66.70%) had hypertension (HT), and 13 (28.90%) had no additional diseases. In the control group, 5 individuals (11.10%) had hypertension (HT), and the other participants had no additional diseases.

The average galectin-3 level in RVT patients was observed to be 218.85±57.56. The average galectin-3 level in the control group was measured as 212.38±71.8. The average EGF level in RVT patients was 25.6±9.66, while it was 21.72±10.46 in the

control group. When comparing SRVT and RVDT patients, the average Gal-3 level was 201.9±54.28 in SRVT and 222.52±58.3 in RVDT. EGF levels were 24.16±7.16 in SRVT and 25.91±10.18 in RVDT. When comparing the patient group by gender, the average Gal-3 level was 216.65±60.23 in males and 214.06±71.95 in females. The average EGF level was 22.66±8.25 in males and 25.16±12.56 in females.

Conclusions: In the patient group, the average serum gal-3 level was found to be higher compared to the healthy group. However, it was observed that there was no statistically significant difference in the Gal-3 levels between the patient and control groups. In RVT patients, when Gal-3 levels were compared based on gender, affected eye, age, comorbidities, and site of involvement, no statistically significant difference was found. More comprehensive studies with detailed exclusion criteria are needed to clarify the role of Gal-3 in the pathogenesis of RVT.

While examining serum EGF levels, a statistically significant difference was observed between the patient and control groups. In the future, more comprehensive studies investigating the relationship between RVT and EGF may reveal the role of EGF in the etiopathogenesis of RVT, supporting its potential as a parameter that could be used in RVT etiopathogenesis. To the best of our knowledge, our study is the first to evaluate Gal-3 and EGF in RVT patients.

Keywords: Retinal vein occlusion, Galectin-3, Epidermal growth factor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinal ven tıkanıklığı (RVT) önde gelen görme kaybı sebeplerinden biridir. Diyabetik retinopatiden sonra en çok karşılaştığımız retinanın vasküler hastalığıdır. Retinal ven tıkanıklığı tıkanıklığın seviyesine göre ven dal tıkanıklığı(RVDT) ve sentral retinal ven tıkanıklığı(SRVT) ile karşımıza çıkar.(1) Tıkanıklık optik sinir başı veya arkasında ise SRVT, venöz dallanmadan sonra herhangi bir yerde ise RVDT olarak adlandırılır(2). Retinal ven tıkanıklığı ilk defa 1854 yılında Leibreich tarafından tanımlanmıştır(3). RVT orta ileri yaş hastalığıdır. 50- 60 yaş aralığında pik yapar. Erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenir. RVDT, SRVT nin yaklaşık üç dört katı sık görülür(4). RVT için en önemli risk faktörleri ileri yaş, sistemik arteriyel hipertansiyon, arterioskleroz ve DM dir.(5) RVT ye bağlı oluşan görme kaybının asıl nedeni maküla ödemidir. Maküler ödemin sebebi ise vasküler geçirgenliğin artışına neden olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a) gibi sitokinlerin yüksek düzeyde salınımıdır(6). VEGF retina hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artması ve göz içi neovaskülarizasyonun gelişmesinde rol oynayan en önemli anjiyojenik faktördür(7). VEGF'e maruz kalan damarlarda permeabilite artışı olur. VEGF, matriks metalloproteinazlar ile ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörlerinin üretimini uyararak hücre dışı matriksi yıkar. Böylece invazyon ve metastazı da kolaylaştırır. RVT ye bağlı oluşan foveal ödem ve iskemi devam ederse makulada irreversibl değişiklikler ve kalıcı görme kaybı oluşmaktadır(8). RVT tedavisinde laser fotokoagülasyon (LFK), medikal ve cerrahi seçenekleri mevcuttur(9).

Galektin-3(Gal-3) beta-galaktositlere spesifik bağlanan bir lektin olup, hem çekirdekte, hem sitoplazmada, hem de hücre yüzeyinde tespit edilmiştir. Ayrıca sistemik dolaşımda hücre dışında da saptanabilmektedir. Sağlıklı insanlarda dolaşımdaki Gal-3'ün fizyolojik rolü hakkında çok az şey bilinir. Ancak yüksek plazma Gal-3 seviyesi ile ilgili çalışılmalar mevcuttur. Bu araştırmalar, galektinlerin çok sayıda kompleks sinyal yoluyla çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere katkıda bulunduğunu göstermektedir. Hücre tanıma, hücre ve hücre dışı matriks yapışması, hücre döngüsü ve sinyalizasyonu, hücre büyümesi ve farklılaşması, apopitoz ve anjiyogenez gibi birçok biyolojik olayda yer almaktadır Gal-3. Yüksek serum Gal-3

seviyelerinin, çeşitli akut ve kronik durumlarda, özellikle inflamasyon ve fibrozisin desteklenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar arasında immün ve inflamatuar yanıtlar, nörolojik dejenerasyon, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz ve kalp yetmezliği, diyabet, yara onarımı, enfeksiyon cevabı, akciğer, böbrek ve karaciğer hastalığı ve birçok hastalık sayılabilmektedir. Ayrıca Gal-3 aşırı ekspresyonunun, önemli bir tümör büyümesi, anjiyogenez ve metastatik progresyon öncüsü olduğu gösterilmiştir.(10-11). Platelet agregasyonu ile plazma galektin-3 konsantrasyonu arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu göserilmiştir. Çalışmalar galektin-3 ün platelet aktivasyonunu ve trombozu tetiklediğini gösteriyor(12). Galektin-3 ün salınması birçok hücrede tespit edilmiştir(örneğin, nötrofiller, monositler, fibroblastlar, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, osteoklastlar, kanser hücreleri). Galektin 3 ün üretildiği en çok önemsenmesi gereken hücreler ise immun sistemin hücreleridir.

Epidermal büyüme faktörü tek zincirli asidik küçük bir polipeptid molekülüdür. Moleküler ağırlığı 6021 dalton olup, 53 aminoasit rezidüsü içerir.(13) EBF, hücre membranında bulunan reseptörüne bağlanarak etki eder.(14) Neovaskülarizasyonu uyaran büyüme faktörlerinden belki de en önemlisi EBF dir. EbF bazen proinflamatuar bazen antiinflamatuar rol alır. Platelet, makrofaj ve fibroblastları aktive edip mitozu uyarır ve neovaskülarizasyonu tetikler.(15)

Bu çalışmanın amacı retinal ven tıkanıklığı hastalarında serum galektin-3 ve EBF seviyelerinin hastalıkla ilişkisini belirlemektir

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retinanın Histolojisi, Embriyolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi

2.1.1. Embriyoloji

Retinanın gelişimi optik vezikülün distal kısmından nöroektodermin invajinasyonuyla başlar. Gestasyonun 3. haftasından sonra ön beyin nöroektoderminden öne doğru optik pedinküller oluşur. Yirmiyedinci günde optik vezikül nöral tüpten anterolateral çıkıntı oluşturur. Optik çukur, optik vezikülün kendi üzerine katlanmasıyla oluşur. Sekonder optik vezikülün iç kısmı retinanın nörosensöryel tabakasını,dış kısmı ise RPE nin oluşmasını sağlar.Optik vezikül kendi üzerine katlanırken RPE ile retina hücrelerinin tepe noktaları arasında gevşek bir bağlantı oluşur.Gebeliğin dördüncü ayına kadar Retinada kan damarları bulunmaz. Ancak dördüncü aydan sonra hyaloid damarlardan gelişen damarsal yapılar perifere doğru yönelir. Retina nazali sekizinci ayda, temporali ise yaklaşık onuncu ayda vaskülarize olur. Gebeliğin 8-12. haftalarında nöral retinanın tabakaları oluşur ve 5-6. gestasyonel ayda ise retina katları erişkin halini alır. Retinada yavaş gelişen ve doğumda tam gelişmemiş olan tek bölge maküladır. Makülanın gelişimi fiksaasyonun başladığı postnatal 3-4. Aylarda tamamlanır.(16-17)

2.1.2. Retina Histolojisive Anatomisi

Retina saydam bir doku olarak dışta pigment epiteli ve içte sensöryal retina olmak üzere iki ana kısımdan oluşur. Bu yapı optik sinir ve ora serrata arasında uzanır. Anteriora uzanım gösterince silier cisim epiteli olarak devam eder. Retinanın kalınlığı bölgesel olarak değişkenlik gösterir. Retinal kalınlık foveanın merkezinde en azdır ve optik disk (OD) kenarında yaklaşık 0,56 mm, ora serratada 0,1 mm'dir.(18)Duyusal retina 3 nükleer ve 3 fibriler tabakadan oluşur

İlk olarak fotoreseptörlerin nükleuslarını içeren dış nükleer tabaka, iç nükleer tabaka (bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nükleuslarını içerir),

ganglion hücrelerinin nükleuslarını içeren ganglion hücreleri tabakası nükleer tabakayı oluşturur.

Retinayı histolojik olarak 10 katmanda inceleyebiliriz

1. Retina pigment epiteli: Bruch membranı ile nöral retina arasında uzanan tek sıra küboidal hücrelereden oluşan epitel tabakasıdır. Melanin içerir.RPE rodopsin sentezini ve A vitamini metabolizmasını düzenler, ışık absorbsiyonunu sağlayıp koroide geçmesini engeller, dış kan-retina bariyerini oluşturur, subretinal alandaki sıvı dengesini ve retina adhezyonunu sağlar ve fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesinde hayati rolü vardır.(19-20)
2. Fotoreseptör tabaka: 130 milyon rod ve 7 milyon kon hücresi bu tabakadadır. Bu hücreler görme yollarının ilk hücresidir. RPE ve dış limitan membran arasında bulunur. Fotoreseptörlerin iç ve dış olmak üzere 2 segmenti vardır (19). Foveada bulunmayan ve karanlıkta görmeden sorumlu olan herbir rod un çapı 2–5 μm, uzunluğu ise 100–120 μm'dir. Perifere doğru sayıları artar.Koniler ise 5–8 μm (foveada 1,5 μm) çap, 65–75 μm uzunluğu olan silindir şeklinde özelleşmiş hücrelerdir. Parlak ışık ve keskin görmeden sorumludur. Rod ve kon hücrelerinde A vitamininden elde edilen ışığa duyarlı moleküller opsin isimli moleküle bağlanırlar. Rod hücresindeki bu molekül rodopsindir. Kon hücrelerinde 3 farklı opsin vardır. Biri mavi biri yeşil biri de kırmızıya duyarlıdır. Sinir hücreleri gelen uyarılara aksiyon potansiyeli ile yanıt verir. Bu da geçici depolarizasyon ile olur. Ancak fotoreseptör hücreler bu cevabı hiperpolarizasyon ile oluşturur. Oluşan yanıt retina tabakalarını geçer ve işlenip retina sinir lifi tabakasına ve buradan da optik sinir yolu ile görme korteksine kadar ilerler(21-22)
3. Dış limitan membran (DLM): Gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin dış segmentleri ile fotoreseptör hücrelerin iç segmentleri arasındaki bağlantılardan oluşur. Periferde ora serrata pigment epiteli ile devam eder.(23)

4. Dış nükleer tabaka: Kon ve rodların sitoplazmalarının ve çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir
5. Dış pleksiform tabaka: Retinanın ilk sinaptik tabakası olup normal retinada kalınlığı 2 μm'dir. Fotoreseptör ve Bipolar hücreler arasındaki bağlantıların olduğu tabakadır. Makula bölgesinde fotoreseptörler oblik ve daha uzun seyrederler.Bu yüzden bu bölgede daha kalın (50 μm) ve fibröz olan dış pleksiform tabakaya henle tabakası denir. Bu tabaka retina kapillerleriyle beslenen alan ile koroidden beslenen alan arasında yer alır.(18-24)
6. İç nükleer tabaka: Müller, horizontal, amakrin ve ikinci nöron olan bipolar hücrelerin nükleuslarının olduğu tabakadır. Bipolar hücre aksonları iç pleksiform tabakada bulunan gangliyon hücresi ve amakrin hücrelerle sinaps yaparlar. Aynı hücrenin dendritleri ise dış pleksiform tabakada kon ve rodlar ile sinaps yapar(24)
7. İç pleksiform tabaka: Bu tabakada bipolar hücreler ile gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasında sinapslar bulunur. Ancak foveolada bulunmaz(18)
8. Gangliyon hücre tabakası: Ganglion hücrelerinin nükleuslarının bulunduğu tabakadır ve foveolada bulunmaz bu tabaka.Fakat periferden foveaya gangliyon hücre sayısı artar. Gangliyon hücreleri multipolar olup dendridleri bipolar hücreler ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. Aksonları ise sinir lifi tabakası olarak devam eder.
9. Sinir lifi tabakası: Bu tabaka yaklaşık 1,2 milyon gangliyon hücresi aksonlarından oluşur. Bu aksonlar da optik siniri oluşturur ve korpus genikulatum lateralede sonlanırlar. Retinal arter ve venler, oligodendrositler, astrositler, mikrogliyal hücreler de bu tabakada yer alır.(25)
10. İnternal Limitan Membran: Retinanın vitreusa komşu iç tabakasıdır. Müller hücresi ve hyaloid membran arası bağlardan oluşur. Vitreusa temas eden yüzey düzdür. Retinaya bakan dış kısım ise müller hücrelerinin ayaksı çıkıntıları nedeniyle pürüzlüdür.

Amakrin hücreler: Retinal uyarılarda ani ışık şiddeti değişiklikleri ve belirli boyutlardaki uyarıcılara yanıt olarak, bir takım değişimlere yanıt olacak şekilde uyarı geliştirilmesine katkıda bulunur.

Müller Hücreleri: Retina için yapısal bir kalıp sağlar. Bu hücreler internal limitan membrandan başlayıp subretinal boşluğa kadar ilerler.Yani bu hücreler tüm retina boyunca bulunan büyük hücrelerdir. Bu hücreler astrosit dediğimiz glial hücre grubundandır. Nöral hemostazda iş görürler. Buna ek olarak, nöronlara enerji sağlayan başka bir glia tipi olan oligodendrositlerin işlevlerini de sergilerler.

Maküla 5 mm çapındadır ve perifovea, parafovea, fovea, foveola ve umbo olarak beş kısımda inceleyebiliriz.

Fovea: Yaklaşık 1.5 mm çaplıdır. Foveada kan damarı ve rod hücreleri bulunmaz. Retinadaki kon hücrelerinin onda biri foveadadır. Foveada aynı zamanda sinir lifi, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabaka bulunmaz. Foveal çukurluğun ortasındaki fotoreseptör katmanında ise sadece koni hücreleri bulunur.

Foveola: Makulanın merkezi 0,35 mm'lik kısmındaki çukur bögedir. Foveola merkezinde en keskin görmeden sorumlu çapı yaklaşık 150-200 mikron olan umbo vardır.

Parafovea: Makulanın 2,5 mm'lik merkezi halka şeklindeki alanıdır

Perifovea: Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm'lik halkaya verilen isimdir.(26)

2.1.3. Retinal Dolaşım ve Vasküler Anatomi

Hyaloid arter fetal gelişimde gözü besleyen geçici vasküler yapıdır. Retinal damarlar ise hyaloid arterden orijin alır. Hyaloid arterden papilla periferine uzanan küçük damar tomurcukları retinal damar oluşumuna öncülük eder. Retinal damarlar iç nükleer tabakada ekvatora kadar uzanır ve bu süre intrauterin 6.-7. Aya kadardır. Retinal damar yapısının erişkin düzeyine eriştiği zaman ise postnatal 3. aydır. Retina

koroidal ve retinal dolaşım ile beslenir. Retinayı besleyen ana arter santral retinal arterdir. Siliyoretinal arter optik disk komşuluğunu ve makülanın bir kısmını besler. Fundus floresein anjiyografide(FFA) retinal arterlerden önce yani koroid ile eş zamanlı boyanır. Toplumun yaklaşık %25 inde bu arter mevcuttur. Retinal damarlarda arteriovenöz anostomoz bulunmaz. Fakat santral retinal arter ve posterior siliyer arter dalları arasında çok sayıda anostomoz mevcut. Retinal beslenme; 1/3 avasküler dış kısmı koroidal dolaşım ile 2/3 iç kısmı ise santral retinal arter ile sağlanır. Bu iki dolaşım fizyolojik ve anatomik olarak birbirinden farklıdır. Metabolitlerin serbest transferini kolaylaştıran, koroidal dolaşımdaki değişken ve yüksek akımdır. Isı dengesini kontrol eden de koroidal dolaşımdır. Retinal dolaşım ise daha fazla oksijen sağlar. Bunu da daha sabit ve düşük akımlı olması ile sağlar.

2.2. Retinal Kan Akımı

Göz ve orbital yapıları besleyen oftalmik arter internal karotis arterden dallanır.Oftalmik arter 3 ana dala ayrılır; santral retinal arter(SRA), posterior siliyer arter ve göz kaslarına giden damarlar(28).Oftalmik arter optik kanal yoluyla orbitaya girdikten sonra ilk olarak santral retinal arter dalını verir. SRA bulbusun 12*20 mm posteriorundan optik sinire dahil olur ve lamina kribrozadan geçip bulbusa girdiğinde iç elastik laminasını kaybeder ve ara musküler katman bütünlüğü bozulur. Bu yüzden santral retinal arter alt ve üst dalları arteriyol özelliğindedir. Alt ve üst dallar ayrıldıktan birkaç mm sonra nazal ve temporal dallarını verir. Retinal kapiller ağ yapısı maküler alanda yoğundur. Fakat fovea merkezde bulunmaz. Ve buraya foveal avasküler zon denir. Retinal kapillerler derin ve yüzeyel olmak üzere ikiye ayrılır. Retinal kapillerlerin iç yüzeyi endotel hücreleri ile döşeli olup bu hücreler zonula okludens dediğimiz sıkı bağlarla bağlıdır. Bu iç kan retina bariyerini oluşturur. Dış kan retina bariyerini ise RPE oluşturur. Retinal venler arterlere göre daha perifere gider. Ekvator itibariyle arter dağılımını izler. Arter ven çaprazlaşmaları aynı kılıf içindedir. RVT en sık çaprazlaşma bölgelerinde görüldüğü için bu bölgeler önem arzetmektedir. Arterler vitre tarafındadır.

.

Retinanın 2/3 iç tabakasının kanını santral retinal ven toplar. SRV,SRA nın girdiği yerden yani lamina kribrozadan gözü terkeder. Buradan da oftalmik vene dökülür. Oftalmik ven de kavernöz sinüse dökülür. Optik sinir(OS) içinde SRV ve SRA ortak bir fibröz kılıf içindedir. Retinal damar tıkanıklıklarının ciddi seyretmesinin bir sebebi de retinal arteriol ve venler arası anastomoz olmamasıdır.(27)

2.3. Retinal Ven Tıkanıklığı

2.3.1. Epidemiyoloji

Retinal ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden(DRP) sonra en sık karşılaştığımız retinal damar hastalığıdır. RVT prevalansı ve risk faktörleri farklı coğrafik bölgeler ve etnik gruplar arası farklılık gösterebilir. Çalışmalarda asyalılar ve hispaniklerin RVT prevalansı afroamerikalılara göre daha yüksek olabileceğini belirtir(varma ve ark)(103). RVT prevalansı popülasyonlar arası değişkenlik göstermekle birlikte %0.52 olduğu düşünülmektedir. RVDT prevalansı yaklaşık %0.44 iken SRVT prevalansı yaklaşık %0.08 olarak bulunmuştur.(29-30). RVT yaşlı yetişkin hastalığıdır. Hastalığın riski yaş ile artmaktadır. Beaver dam göz çalışmasında RVT prevalansının 43-54 yaş arası bireylerde %0.2 den başlayıp bu oran 75 yaş üzeri bireylerde ise bu oran %4.6 ya çıktığı görülmüştür.(klein ve ark)(104). RVT prevalansında önemli bir cinsiyet farkı yoktur. Fakat bir çalışmada RVDT için erkeklerde, SRVT için kadınlarda hafif bir artış olduğu öne sürülmektedir(hayreh)(31). RVT genelde tek gözü tutar. RVDT da bir yıl içinde diğer gözün tutulma ihtimali %10 olarak bulunmuşken SRVT de bu oran %5 olarak bulunmuştur.(32)

2.3.2. Patogenez

Patogenez tipik olarak retinal vasküler sistemin hemodinamik parametreleri ve trombüs oluşumu ile ilişkilidir. Multifaktöriyel olup temelde endotel hasarı, hemostaz ve hiperkoagulabiliteye yani virchow tiradına dayandığı düşünülmektedir. Damar duvarı hasarı özellikle de endotel hasarı önemli rol oynar. Endotel hasarı trombojenik faktörlerin aktivasyonuna ve anti koagulan sistemin disfonksiyonuna neden olur. Bu da venöz tıkanıklığın temeli olan trombüs oluşumunu tetikler. Hemodinamik

değişiklikler ise arterioskleroz,hipertansiyon ve lokalize damar darlığı gibi sebepler ile ilişkilidir. Retinal arter ven çaprazlaşmalarında aynı adventisyal kılıf içinde bulunmaları hasebiyle arterde oluşan aterosklerotik değişiklik vende akım hızını azaltıp trombüs oluşumuna sebep olur. Arter basısının RVDT patogenezinde en önemli sebep olduğu düşünülmektedir. Arter ven çaprazlaşması en çok üst temporal kadranda görülür. RVDT nin de en sık bu kadranda görülmesi bu görüşü destekler.(33) Hiperkoagulabilite koagulasyon sistemindeki genetik veya edinsel bozukluklarla ilişkili olup faktör 5 leiden mutasyonu, protein c, protein s eksikliği genetik bozukluklardır. İnflamasyon, diyabet ve bazı sistemik hastalıklar da koagulasyon kaskadını etkileyip trombus oluşumunu tetikleyebilir.(34)

2.3.3. Risk Faktörleri

Oküler ve sistemik olmak üzere iki ayrı başlıkta incelenebilir. En önemli risk faktörleri sistemik hastalıklar ve hasta yaşıdır. Yapılan bir retrospektif çalışmada 2. Dekattan 7. Dekada kadar her 10 yılda RVT insidansının 2 kattan fazla arttığı saptanmış. En sık görülen yaş grubu ise 70-75 arası olduğu görülmüş. Yaşla birlikte lamina kribroza elastikiyetinin azalması RVT insidansının yaşla artışının önemli bir sebebidir. Her 2 cinsiyeti eşit tuttuğu görülmüş.(35) HT, hiperlipidemi ve DM RVT için çok önemli risk faktörleridir. Bir çalışmada RVT tanılı hastaların %48 inde hipertansiyon, %20 sinde hiperlipidemi ve %5inde diyabet saptanmıştır.(36)

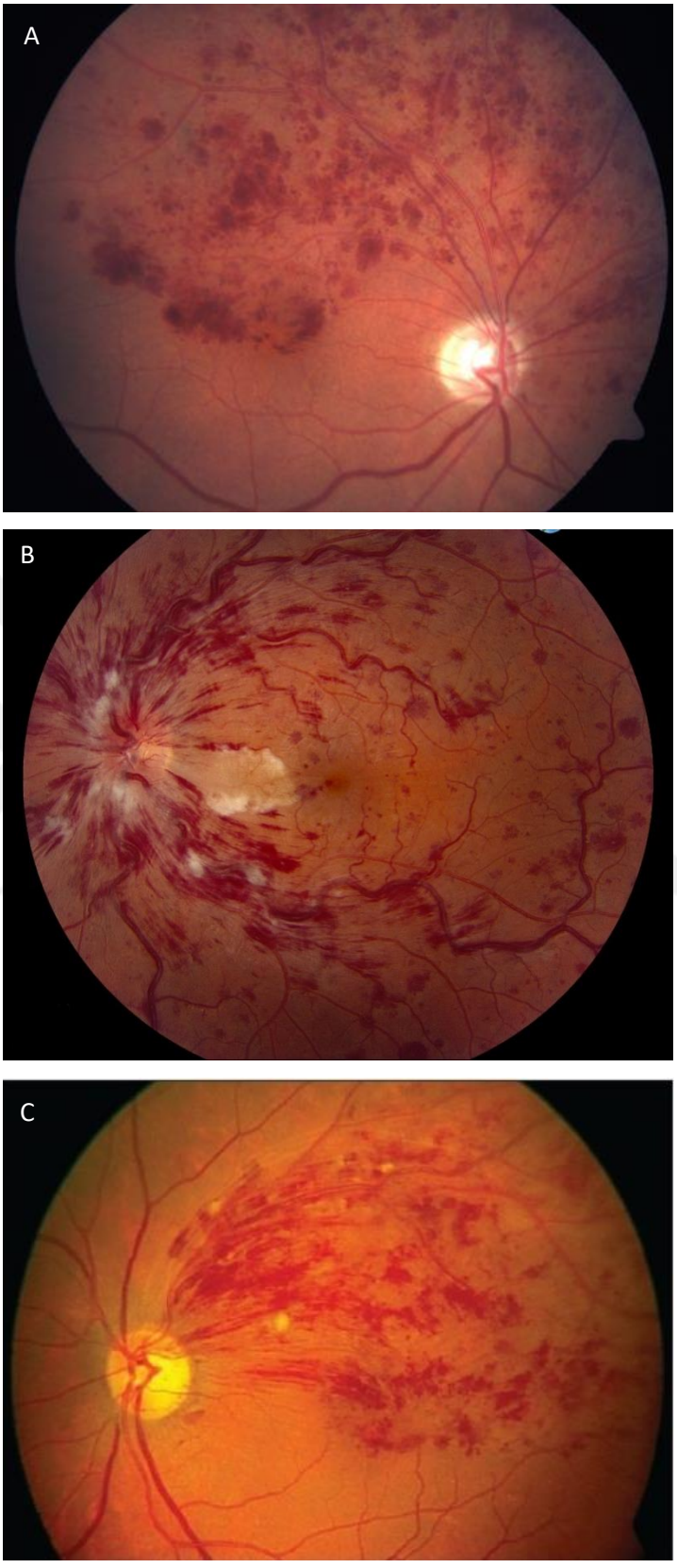
HT mekanizması : kan basıncının artması retinal kan akımını artırır. Otoregülasyon ile retinal arterin lümeni daralır. Sonrasında skleroz,fibrinoid nekroz olur. Arter kalınlaşınca çaprazlaştığı vene bası yapar ve RVT gelişir. HT nin RVDT ye daha çok sebep olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Hiperlipidemiye bağlı aterosklerozda da damar darlığı neticesinde akım bozulur ve trombüs oluşumuna zemin hazırlar. Hiperviskozite bozuklukları(Orak hücreli anemi, herediter sferositoz, polisitemi, multipl myelom vs), antitrombin 3 eksikliği, protein s ve c eksikliği de RVT risk faktörleri arasındadır. Gebelikte östrojen düzeyi artışına bağlı venlerde dilatasyon oluşur. Buna bağlı kan akımı bozulması ve pıhtılaşma riski artar. Preeklampsiye sekonder HT nedeni ile de yine RVT gelişebilir. Östrojen ihtiva eden oral kontraseptif gibi ilaçlar venleri dilate ederek kan akımını bozar sonrasında pıhtılaşma bozuklukları

damar duvar proliferasyonuna sebep olurlar. Anabolizan steroid kullanımı HT ye bu da RVT ye sebep olur.(37) Ailevi akdeniz ateşi(FMF), tüberküloz, Behçet, sistemik lupus eritematosus(SLE), sarkoidoz, antifosfolipid sendrom, sifilis, immun yetmezlik sendromu gibi hastalıklar RVT nin enflamatuar nedenleri arasında sayılabilir.(38)

Okuler risk faktörleri arasında en önemlisi glokomdur. Göz içi basınç artışı venöz staza sebep olup RVT riskini artırır. Bir çalışmada RVT insidansı o bölgede %0,59 olarak tespit edilmişken aynı popülasyondaki glokomlularda RVT insidansı %8.1 olarak bulunmuştur(39). Kısa aksiyel uzunluk da bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Çünkü optik disk daha kalabalıktır ve skleral kanal daha kabarıktır. Bu da lamina kribroza seviyesinde venöz staz ve trombus oluşumu ile sonuçlanır.(40) Optik disk patolojileri de (ödem,drusen vs) retinal vene bası yaparak RVT için risk faktörü oluştururlar. Oküler travmalar kan akım bozukluğu sonucu RVT için risk faktörüdür. Bir gözde RVT gelişmesi diğer gözde de risk artışına sebep olur. Bir çalışmada RVDT tanılı hastalar 3 yıl takip edilmiş ve diğer gözde RVT gelişme oranı %10.73 olarak bulunmuştur(41).

2.3.4. Sınıflandırma ve Klinik Bulgular

Retinal ven tıkanıklığı tıkanıklığın seviyesine göre 3 kısımda incelenebilir**;** retinal ven dal tıkanıklığı(RVDT), hemisantral ven tıkanıklığı(HSRVT) ve santral retinal ven tıkanıklığı(SRVT). Tıkanıklık lamina kribrosa düzeyinde ise SRVT, lamina kribrosa düzeyinin önünde retinal arter ven çaprazlaşmaları düzeyinde ise RVDT olarak adlandırılır. İntrauterin dönemde santral retinal venin iki ana dalı vardır. Doğuma yakın bir dalı atrofiye uğrarken toplumun %20sinde 2 dal da aktif olarak işlev görür. Bu 2 anadaldan birinde oluşan tıkanıklığa da hemisantral retinal ven tıkanıklığı denir. Retinal muayenede alt yarı veya üst yarı etkilenmiş olarak görülür.



Şekil 1. A- HRVT B- SRVT C-RVDT

RVT ayrıca perfüzyona göre noniskemik ve iskemik olarak da ayrılır. Bu ayrım için relatif aferent pupil defekti(RAPD) var mı, fundus floresein anjiyografide perfüzyon var mı elektroretinografide b dalgası amplitüdü azalmış mı, ileti zamanı uzamış mı sorularına cevap bulmak gerekir.

İskemik olmayan SRVT venöz staz retinopatisidir. SRVT lerin yaklaşık %75i bu tiptendir. Üçte biri iskemik tipe dönüşebilir. Görme keskinliği iskemik tipten daha iyidir. RAPD izlenmez. Hafif maküler ödem sık görülür(42). Takiplerde iskemik tipe dönüşmeyenlerin yaklaşık yarısının normal görme keskinliğini tekrar elde ettiği görülmüş.

FFA'da 10 disk çapından büyük iskemik alan tespit edilen SRVT ler ETDRS(early treatment diabetic retinopathy study) kriterlerine göre iskemik SRVT olarak değerlendirilir. Görme keskinliği onda altıdan azdır. RAPD genelde mevcuttur. Maküler ödem ve iskemiden dolayı görsel prognozu iyi değildir. En önemli komplikasyonu neovasküler glokom olması dolayısıyla dikkatli olunmalıdır. İki- dört aylık dönem içinde hastaların yaklaşık yarısında rubeosis iridis gelişmektedir.

RVDT en sık görülen ven tıkanıklığı tipidir. Majör(periferik) tip ve minör (maküler) tip olarak değerlendirilebilir. Majör tip dört kadrandan birinde arter ven çaprazlaşma bölgesinde meydana gelen tıkanıklık sonucu oluşur. En sık gördüğümüz ise üst temporal ven dal tıkanıklığıdır. Minör tip ise maküler venülde meydana gelir. (43)

Perfüzyon durumuna göre ise RVDT'ler noniskemik ve iskemik olarak ikiye ayrılır. Çoğunluğu iskemik olmayan tip oluşturur. RVDT ye iskemik tip demek için ETDRS kriterlerine göre FFA'da 5 disk çapından büyük, perfüze olmayan iskemik alan görülmesi gerekir. İskemik tipte geç dönemde vitre içi hemoraji ve retinal neovaskülarizasyon görülebilir.

2.3.4. Klinik Bulgular

RVDT tuttuğu kadrana bağlı olarak semptom verir. Ani görme kaybı, asemptomatik veya görme alanı defekti ile karşımıza çıkabilir. Maküler alan tutuldu ise hastada merkezi görme kaybı olur. Parsiyel tıkanıklık haftalar sonra tam tıkanıklığa dönüşebilir ve hasta görme kaybı şikayeti ile gelebilir. Görme keskinliği iskemik olmayanda ortalama 0.3 iken iskemik tipte 0.40 dır(44).

SRVT genelde ani görme kaybı ile başvurur. Fundusta yaygın mum alevi tarzı hemorajiler, optik disk ödemi dilate tortuoz venler, cotton wool spotlar görülür.

2.4. Klinik Tanı Yöntemleri

Akut dönemde RVT tanısı oftalmolojik muayene ile konur. Optik koherens tomografi(OKT), FFA ve optik koherens tomografi anjiyografi(OKTA) dan maküler ödem ve perfüzyon durumunu değerlendirmek için yararlanılır.

2.4.1. Oftalmoskopi

Tanı ve sınıflandırmada kullanılan en eski ve kolay yöntemdir. RVDT'de arter ven çaprazlaşmalarının üzerinde venöz kıvrımlanma artışı, dilatasyon,ven trasesi boyunca mum alevi tarzı kanamalar, yumuşak eksuda, retinal ödem göze çarpar. Kronik dönemde ise hayalet damarlar, neovasküler iris(NVİ), neovasküler disk(NVD), herhangi bir yerde neovaskülarizasyon(NVE) , diskte solukluk, görülen bulgular arasındadır. SRVT nin oftalmosokopik muayenesinde ise her dört retinal kadranda hemoraji, venöz kıvrımlanma artışı ve dilatasyonu, optik disk ödemi, retinal ödem, eksudalar gözlenir (45).

2.4.2. Optik Koherens Tomografi

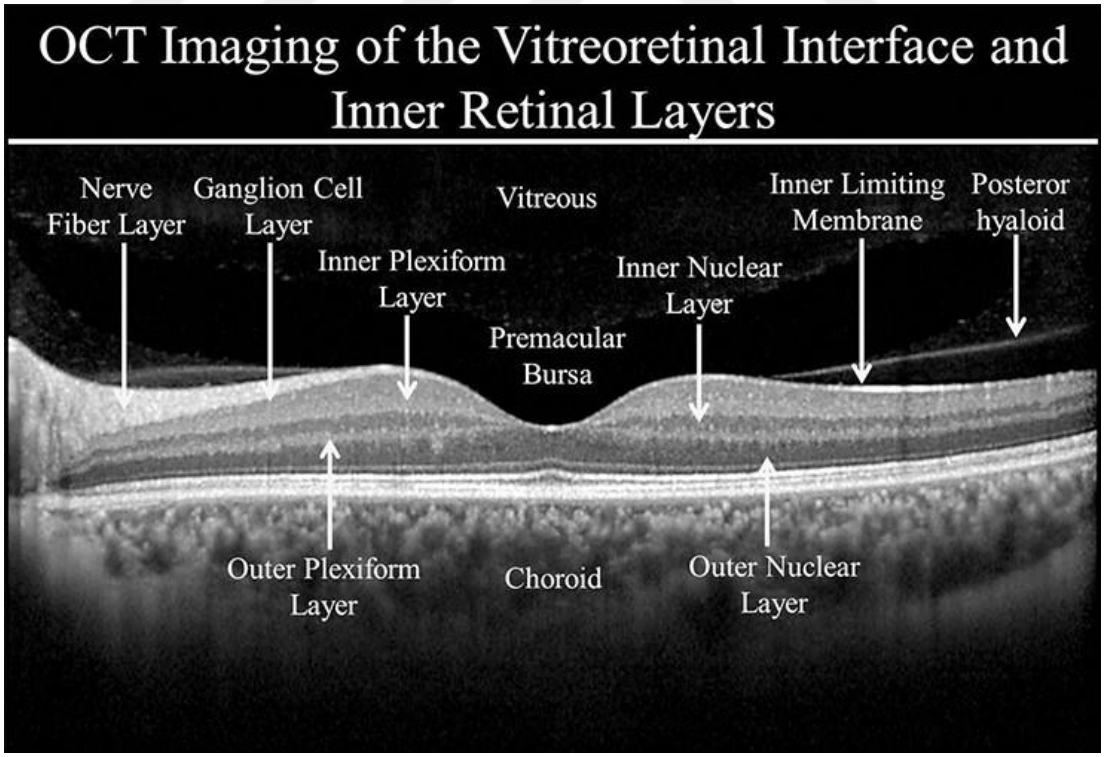
OKT retinal hastalıkların tanı ve tedavisinde devrim niteliğinde bir görüntüleme yöntemidir. Noninvaziv, hızlı ve yüksek çözünürlüklü olması RVT tanısı

için önemlidir. 830 nm dalga boyunda infrared ışık kullanarak ve farklı retinal katmanlardaki yansıtıcılık farkı ile görüntüleme sağlar.

OKT retina tabakalarının detaylı, mikroskobik düzeyde görüntülenmesini sağlar. RVT'de maküler ödem, retinal kalınlık artışı gibi bulgular OKT ile tespit edilir. Retinal tabaka kalınlıklarını ve yapısal bütünlüğü değerlendirmede yararlıdır. RVT de subretinal sıvı birikimi olabilir. Bunu lokalizasyon ve miktarını belirlemede OKT yardımcı olur.

Maküler ödem ve retinal yapıdaki değişiklikler takiplerde önem arzetmektedir. Tedaviye cevabı değerlendirmede tedavi öncesi ve sonrasındaki OKT görüntüleri önem arz etmektedir .

Sonuç olarak hastalığın tanı ve takibinde OKT kullanımı standart bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.



Şekil 2. OCT de retina katmanları

2.4.3. Fundus Floresein Anjiyografi

Tedavi takip ve planlamasında en çok kullandığımız tanı yöntemidir. Sağlıklı retinal damarlar floreseinin damar dışına çıkışına izin vermezken floreseinin ekstravaze olması olayın mantığını oluşturur. FFA, RVT de retinal perfüzyon derecesine göre maküler alandaki iskemiyi, olası neovasküler komplikasyonları göstermede yararlıdır. RVT'nin iskemik olup olmaması tedavi protokolünü değiştirdiği için FFA nın yeri çok önemlidir. Hastalığın akut döneminde hemorajiye bağlı blokaj nedeni ile FFA görüntüleri iyi olmayabilir. Akut dönemde floresein kaçağı bölgeleri, hemoraji kaynaklı koroidal floresansın engelllenmesi ve neticesinde blokaj alanları ve nonperfüze alanlar izlenir. Kronik dönemde ise mikroanevrizamalar, şant ve kollateral damar oluşumları, NVİ ve NVD oluşumu retinada venöz duvar boyanmaları, seröz dekolman ve maküler ödem görülebilir.

RVDTde venöz dolum gecikir. FFA'da 5 optik disk çapından daha büyük perfüze olmayan alan görülmesi iskemik RVDT lehinedir.

Santral retinal ven tıkanıklığında(SRVT) ise FFA'da 10 optik disk çapından büyük perfüze olmayan alan olması iskemik SRVT lehine bulgudur. İskemik tip SRVT FFA'sında optik disk hiperfloresans izlenir. Çünkü iskemikte OD ödemi daha fazladır. Basınç artışı nedeni ile iç kan retina bariyeri bozulur ve floresein madde damar dışına çıkıp hiperfloresan alanlara sebep olur.(46)

RVT'da venöz akım bozulduğu için koroid ve retina arasında alternatif olarak kollateral damarlar gelişir. Kollaterallerde venöz sızıntı olmaz ve yavaş dolum defekti görülür. Neovasküler damarlarda venöz fazda sızıntı olur, arteryel fazda ise erken dolum görülür.

2.4.4. Optik koherens tomografi anjiografi(OKT-A)

Koroid ve retinanın mikrovaskülarizasyonunu görüntülemek amacıyla noninvaziv bir teknik olarak kullanılan OKT-A ile ilgili ilk çalışmalar 2014 yılında yayınlanmıştır.

OKT-A retinada belli bir alanın OKT taramasını yapıp intravasküler kırmızı kan hücrelerinin hareket kontrastını analiz eder. Böylece intravasküler boya ihtiyacı ortadan kalkar. OKTA'da aynı bölge mükerrer görüntülenir ve görüntüler arası fark analiz edilir, böylece hızlı akım, yavaş akım ve akımsız bölgeleri tespit etmede yardımcı olur. FFA görüntülemesinde retinadaki yüzeyel kapiller pleksus değerlendirilirken OKTA'da aynı zamanda derin kapiller pleksus da değerlendirilir(47).

RVT hastaları üzerinde Kashani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OKTA bulgularının; retinada atrofi, damarlarda dilatasyon ve şant oluşumu, retinal ödem, vasküler perfüzyonda azalma gibi bulguların FFA görüntüleme bulgularıyla uyumlu olduğu görülmüştür(48). Koskas ve arkadaşları RVT olgularında yüzeyel değil de derin kapiller pleksusun daha fazla etkilendiğini belirtmişlerdir. FFA da saptanamayan telanjiektatik damarlar ve vasküler kıvrımlanmalar da OKTA'da görüntülenmiştir. Ayrıca iskemik alanların kenarlarında vasküler kalınlaşmalar, bölgesel mikroanevrizmalar, oklüzyon bölgesinde ani kesinti ve sonrasında dilatasyon budanmış ağaç görünümünde izlenir. OKTA'da derin kapiller pleksus ile yüzeyel kapiller pleksus arası arteryovenöz anostomozlar da görülebilmektedir(48).

2.4.5. Elektroretigrafi

Işık flaş kısa süre ile göze tutulur ve retinal hücrelerden elektriksel cevap alınıp kaydedilir. Özellikle SRVT vakalarında ERG'de beta dalgası ileti zamanında uzama, b/a oranında azalma, b dalga amplitüdünde azalma görülebilir. Maküler ödem tedavi takibinde kullanılabilir.(49)

2.4.6. Tarayıcı Lazer Oftalmoskopik Mikroperimetri

Makülayı görüntüleyen noninvaziv bir tanı metodudur. Maküler ödem sebepli görme keskinliği azalmasını retina sensitivitesinde azalma olarak algılar.

2.4.7. Retina Kalınlık Analizatörü

Retina kalınlığını ölçmede kullanılır. Çalışma prensibi retinaya oblik bir şekilde lazer ışını gönderir ve vitreoretinal ve koryoretinal yüzeylerden dönen ışığın yansımasını analiz eder(50).

2.4.8. Fundus Fotoğraflamaları

Daha çok RVT takibinde kullanılır.

2.5. Retinal Ven Tıkanıklıklarında Tedavi

RVT'de görme kaybının asıl nedeni olan maküler ödemin tedavisinde kullanılan anti-VEGF ler RVT tedavisinin temelini oluşturur.

Tedavi yöntemleri arasında : Gözlem-antiagregan, antikoagulan, fibrinolitik tedavi-hemodilüsyon- anti-VEGF tedavi- lazer fotokoagulasyon-cerrahi tedaviler; vitrektomi, radyal optik nörotomi, koryoretinal venöz anostomoz oluşturulması- kök hücre tedavisi sayılabilir.

Retina ödemi görme keskinliğini, makülayı etkilememişse bununla birlikte neovaskülarizasyon ve iskemik bulgular yoksa hasta sadece takip edilir.

2.5.1. Sistemik Medikal Tedavi

Antikoagulan ve anti agregan ilaçların RVT profilaksisi ve tedavisinde etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Bir çalışmada RVT hastalarında düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) ve asetilsalisilik asit kıyaslanmış. Görme keskinliği açısından DMAH'ın daha etkili olduğu görülmüş ve vitre içi hemoraji(VİH) açısından risk artışı görülmemiştir. Yine çalışmada daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir(51).

Fibrinolitik tedavi ile retinal vendeki oklüzyona sebep olan trombüsü açmaya çalışılır. Bu hastalarda fibrinolitik ilaçlar oftalmik arter, ven, intravitreal ve intravenöz

uygulanmıştır. Bu ilaçların sistemik uygulanması intrakranial ve gastrointestinal kanama gibi vücutta birtakım sistemik komplikasyonlara sebep olduğu görülmüştür. Fibrinolitiklerin İntravitreal enjeksiyonunda ise hastalığa pozitif veya negatif etkisi olmadığı görülmüştür(52).

Steinkamp ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intravitreal doku plazminojen aktivatörü(tPA) uygulama ile birlikte DMAH tedavisi uyguladıkları dokuz RVT hastasının sekizinde görme keskinliği ve retinal perfüzyonda iyileşme gözlemlemişler. Hattenbach ve arkadaşları da akut SRVT hastaları üzerinde intravenöz düşük doz tPA tedavisi ile hemodilüsyon tedavisini mukayese etmişler. Sonuç olarak tPA nın görme prognozu üzerine daha etkili olduğu görülmüş(53).

Bu çalışmalar doğrultusunda fibrinolitk tedavinin kullanım zorluğu ve ciddi komplikasyonlarından dolayı rutinde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

2.5.2. Hemodilüsyon

RVT hastalarında kanda fibrinojen, hematokrit, platelet yani viskozite artar. Hemodilüsyonda amaç kanın viskozitesini düşürmektir. Uygulamada hastadan tam kan alınıp yerine dekstran verilir. Ancak 2 hafta sonra değerler aynı seviyeye gelir.

Hansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 hasta grubundan birine sadece PRP diğerine PRP'ye ilaveten hemodilüsyon uygulamışlar. Ve hemodilüsyon yapılan grubun görme keskinliğinde daha fazla artış olduğunu görmüşler. Hemodilüsyon için yapılan çalışmalar yetersiz bulunmuş olup daha fazla randomize çalışma gerekmektedir(54).

2.5.3. Anti VEGF Tedavi

VEGF molekülü 45 kDa'dur. Heparin bağımlı, homodimerik bir molekük olup glikoprotein yapıdadır. VEGF in içerdiği aminoasit sayısına göre birçok alt grupları vardır.

VEGF iskemik duruma karşı vaskülarizasyonu ve anjiyogenezi başlatan, vasküler permeabiliteyi artıran inlamatuar bir sitokindir.

RVT patofizyolojisinde rolü vardır. RPE, müller hücresi, perisitler ve endotel hücreleri hipoksiye maruz kaldığında VEGF üretir. VEGF salınımı ile; neovaskülarizasyon gelişimi, endotel hücrelerinde proliferasyon, kan retina bariyeri bozulması ve retinal ödem gelişebilmektedir.

Pegaptanib sodyum: ilk intravitreal uygulanan anti VEGF olması ile önemlidir. 2001'de FDA onayıyla koroidal neovasküler membran(KNVM) ve AMD hastalarında kullanılmıştır. Çalışmalarda maküla ödeminde azalma ve görme keskinliği'nde(GK) artış olduğu görülmüş fakat etkisi yetersiz olunca farklı anti-VEGF lere yönelinmiştir.

2.5.4. Bevacizumab

Rekombinant insan kaynaklı bir monoklonal antikordur. VEGF in alt gruplarının hepsine etki eder. 2 antijen bağlama bölgesi mevcuttur. FDA ilk olarak kolorektal kanserler için onay verdi. YBMD'da kullanıldığında yüz güldüren sonuçlar alındığından göz hastalıklarında kullanım sıklığı artmıştır. Bir çalışmada yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan 9 göze intravitreal olarak uygulanmış ve elektrofizyolojik testlere bakıldığında maküler fonksiyonda olumlu sonuçlar alınmıştır. Kısa dönemde de fotoreseptör toksisitesi yapmadığı görülmüştür.

RVT tedavisinde bevacizumab 1.25 mg lık dozda uygulanır. Bir çalışmada 1 mg ve 2.5 mg olarak uygulanan tedavi dozu arasında sonuçta bir farklılık olmadığı gözlemlenmiş. İşlem sonrası ERG sonuçlarında fotopik ve skotopik fonksiyonlarda herhangi bir bozukluk görülmemiştir.

Bevacizumab etki mekanizması; endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan VEGFR-2 ve VEGFR-1 reseptörlerine bağlanan VEGF'i bloke eder.

İntravitreal bevacizumab tedavisini Rosenfeld ve ark.ları SRVT tanılı maküler ödemi olan bir hastada ilk olarak denediler. Sonuç olarak maküler ödemde azalma GK da artma olduğunu bildirmişler(55).

RVT'de intravitreal bevacizumab ile ilgili birçok çalışma mevcut olup OKT ve görme keskinliğinde müsbet bulgular saptanmış fakat etkinin kısa süreli olduğu görülmüş ve sık tekrara ihtiyaç olduğu görülmüş. Tek doz intravitreal bevacizumab ın etki süresinin 6-8 hafta civarı olduğu söylenmiştir. İlacın RVT hastalarında ileri dönemde görülen iris neovaskülarizasyonlarına da etkili olduğu belirtilmiştir(56).

Bevacizumab'a bağlı gastrointestinal kanama, hipertansiyon(HT), tromboemboli, proteinüri, lökopeni ve ishal gibi yan etkiler görülebilir. İntravitreal bevacizumab sonrası oküler yan etkiler nadirdir. İntravitreal sonrası vitre içi hemoraji, katarakt, endoftalmi ve retina dekolmanı ise işlem ve uygulama yeri ile ilgili komplikasyonlardır.

2.5.5. Ranibizumab

E.coli hücrelerinden rekombinant üretilmiş monoklonal antikordur. 48 kDa'dur ve bu yüzden retinaya daha iyi penetre olduğu düşünülür. İnaktifleştirdiği yapı VEGF-A ve izoformlarıdır. İlaçtan Fc kısmı çıkarılınca yan etkiler azalmış yarılanma ömrü azalmıştır. FDA'nın koroidal neovasküler membran için onay verdiği ilk ilaçtır. FDA onaylı ilk RVT intravitreal tedavisi ranibizumabdır.

CRUISE(SRVT çalışması) çalışmasında SRVT sonrası gelişen maküler ödem tedavisinde ranibizumab kullanılmış ve ilacın güvenirlik ve etkinliği değerlendirilmiş. 20/40-20/320 aralığındaki görme keskinliği olan 392 hasta çalışılmış. Hastalar 3 gruba ayrılarak 0.3 mg, 0.5 mg, ve plasebo enjeksiyonlar uygulanmış. Altı aylık takip sonunda 0.3 mg ile tedavi edilen 12.7, 0.5 mg ile takip edilende 14.9, plasebo grubunda ise 0.8 harflik artış görülmüştür(57).

BRAVO çalışması da RVDT hastaları üzerine bir çalışma olup ranibizumab tedavisinin maküler ödem üzerindeki etkinliği ve güvenirliğini araştırmıştır. Hastalar

yine 3 gruba ayrılmış. 0.3 mg, 0.5 mg ve plasebo grubu şeklinde. Ve 6 ay boyunca bu tedavi uygulanmış. 0.3 mg alan grupta 16, 0.5 mg alan grupta 18, plasebo grupta ise 7 harf artışı olduğu görülmüştür.

2.5.6. Aflibersept

VEGF-A ve VEGF-B ye afinitesi yüksek olan rekombinan füzyon proteinidir. 115 kDa dur. Düşük dozlarda uzun etkili bir ajan olup, bu etki uzun yarılanma ömürlü oluşuna bağlıdır. Göz için FDA ilk kez 2011de YBMD için onay vermiştir. Sonraki yıllarda ise diyabetik maküler ödem ve RVT ye bağlı ödem için de onay almıştır.

COPERNİCUS çalışması ile SRVT kaynaklı maküler ödemi olan gözlerdeki ilacın intravitreal etkinlik ve güvenirliği araştırılmıştır. Ayda bir uygulanacak şekilde hastalar intravitreal aflibersept ve plasebo alacak şekilde ikiye ayrılmış. 189 göz'e 6 ay süre ile tedavi uygulanmış. 6 aylık tedavi sonunda harf kazanımında aflibersept alan grubun plaseboya göre anlamlı bir artışı olduğu görülmüş. Aynı çalışmada sonraki 6 ay tüm hastalara aylık intravitreal aflibersept uygulanmış olup 12 ay boyunca aflibersept alanlarda hastaların yaklaşık % 55'i 15 harf kazanımı üzerine çıktığı görülmüştür. İlk altı ay plasebo alanlarda ise %30 luk grup 15 harf kazanımının üzerine çıktığı görülmüştür(58).

GALİLEO çalışması da SRVT hastaları üzerine bir çalışma olup 177 hasta ile çalışılmıştır. Çalışmada aflibersept ve plasebo alan olmak üzere hastalar ikiye ayrılmıştır. Sırası ile oran 3:2 olarak bulunmuş.

Altıncı ayın sonunda aflibersept alan gruptaki 15 harf üzeri kazanımın plasebo gruptakinden anlamlı derece daha fazla olduğu görülmüştür(59).

2.5.7. İntravitreal Steroid Tedavisi

Kortikosteroidler fosfolipaz a2 üzerinden araşidonik asit, lokotrien ve prostoglandin sentezini engellerler. Vazokonstriksiyon ve Ca++ kalan blokajı ile ödem azalır. Makrofajların aktivitesi de engellenmiş olur. Kortikosteroidler bu etkileri ile

gözde subkonjunktival, posterior subtenon, topikal, retrobulber ve intravitreal olarak uygulanır. RVT hastalarında intravitreal kortikosteroid etkinliği için 2 kapsamlı çalışma yapılmış.

SCORE çalışması randomize çok merkezli bir çalışma olup çalışmada RVT ilişkili maküler ödemde intravitreal triamsinolon tedavisi uygulanmış. 20/40-20/400 arası GK olan 271 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmış olup bir gruba 1mg triamsinolon, bir gruba 4 mg triamsinolon bir gruba da hiç işlem yapılmamıştır. Tedavi 4 aylık aralıklarla 2 yıl boyunca uygulanmış. Tedavi uygulanmayıp takip edilen hastalarda 15 harf üzeri görme artışı %7 iken 1 mg ve 4 mg tedavi alan hastalarda bu oran sırası ile %27 ve %26 olarak görülmüştür.

Haller ve arkadaşları SRVT tanılı maküler ödemi olan hastalar üzerinde intravitreal deksametazon implantasyonunun sonuçlarını incelemiş ve deksametazon implantı içine laktat ve glikolat da eklenmiştir. İlaç göze implante edildikten sonra birkaç ay boyunca salınıp etki eder. Çalışma çok merkezli 1267 hasta üzerinde 6 ay boyunca takip edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı. Bir gruba 0.35 mg deksametzon, bir gruba 0.7 mg deksametazon, son gruba ise plasebo uygulanmış. Çalışmanın sonunda yani 6. Ay bitiminde plasebo grubunda 15 harf üzerine çıkış %23 iken o.7 mg verilen grupta bu oran %40, 0.35 mg verilen grupta ise %41 olarak bulunmuştur. 6. Ayın devamında santral retinal kalınlık >250 μm veya GK<85 harf olan hastalara deksametazon implante edildi. İlk altı ay plasebo tedavisi alan hastalarda santral retinal kalınlık 267 μm azaldığı görülmüş. İlk altı ay 0.3 mg ve 0.7mg dexametazon alan grupta ise ortalama 236 μm kadar incelme olduğu görülmüş. Plasebo grubundaki 88 fakik gözün beşinde katarakt geliştiği görülürken deksametazon implantlı 302 fakik gözün 90 ında katarakt geliştiği görülmüş. 0.7 mg dex implante edilen hastalarda göz içi basınç artışı ortalama >10 mmhg olduğu görülmüş. Fakat bu artışın geçici olduğu görülmüş.

2.5.8. Lazer Fotokoagulasyon

RVT'de kullanım amacı iskemi sebepli neovaskülarizasyona engel olmak ve maküla ödemini azaltmaktır. LPK ile fotoreseptörler ve RPE'de fotokoagülasyon

meydana gelir ve fazla oksijen kullanan fotoreseptörler azalmış olur. Bu vesile ile koroid kaynaklı oksijenin retinaya ulaşması kolaylaşır ve iskemi önlenerek VEGF salınımı engellenir. Neovaskülarizasyon ve vasküler permeabilite azalır ve maküler ödem gerilemiş olur. Retinaya ulaşan oksijen miktarının artışı retinal damarlarda vazokonstriksiyona sebep olup kapiller basıncı düşürür. Böylece damar dışına sıvı kaybı azalıp maküler ödem geriler(60).

RVT tedavisinde grid ve panretinal olmak üzere LPK'nın iki çeşidi kullanılır. Grid'de amaç maküler ödemi azaltmak iken panretinal'de birincil amaç VEGF salınımını minimalize etmektir. Grid LPK için FFA'da perifoveal kapiller ağ sağlam olması, makulada iskemi olmaması ve görme keskinliği'nin <5/10 olması gerekir.

Grid LPK'nın SRVT li hastaya uygulanması maküler ödemi azaltır fakat görme keskinliğinde bir artışa sebep olmaz. Bu yüzden SRVT hastalarında grid yerine panretinal LPK önerilir. SRVT hastasında iskemi görüldü ise yakın takip edilmelidir. Neovasküler iris veya açıda neovaskülarizasyon saptanırsa hemen panretinal LPK yapılmalıdır. Rutin takiplerini aksatacak hastalarda ve geniş iskemik alan olan hastalarda profilaktik panretinal LPK önerilir(61-62).

2.6. Cerrahi Tedaviler

2.6.1. Radyal Optik Nörotomi

SRVT hastalarında oklüzyon lamina kribrosa seviyesindedir. Bu hastalara pars plana vitrektomi(PPV) sonrası optik sinir başına ve komşu skleraya radyal insizyon yapılmasının venöz dışa akımı rahatlatacağı düşünülmüş. Bu işlem ile ilgili birçok çalışma yapılmış. Ve insizyon yerinde neovaskülarizasyon, görme alanı defekti, işlem sonrası kanama, retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonların görülmesi üzerine bu işlem günümüzde önerilmemektedir.

2.6.2. Arteriovenöz Kılıf Rahatlatılması

RVDT hastalarına uygulanan bir yöntem olup arter ven çaprazlaşmasındaki adventisya kılıfı rahatlatılır. İşlemde pars plana vitrektomi yapılıp internal limitan membran(ILM) soyulur. Sonrasında adventisya kılıfı diseke edilip arter ven basısı rahatlatılır. Bir çalışmada bu işlem yapılan hastaların 1/3 ünde maküler ödemde azalma, görme keskinliği'nde artış saptanmıştır. Fakat çalışmalarda çelişkili yayınlar bulunduğu için kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6.3. Pars Plana Vitrektomi

Pars plana vitrektomi RVT hastalarında ya maküler ödeme yönelik ya da komplikasyonlara yönelik uygulanır. Komplikasyonlara yönelik SRVT sonrası gelişebilen VİH ve ERM ye yönelik PPV yapılabilir. Bazı çalışmalarda posterior vitre dekolmanının olmaması maküler alanda vitre çekintisine sebep olup maküler ödemin sebat etmesine sebep olacağını belirtmiştir. PPV ile arka vitre kaldırılıp vitreus çekintisini azaltınca maküler ödemin de azalacağı öne sürülmüştür. Bir çalışmada RVT tanılı 14 hastaya PPV ve İLM soyulması işlemi yapılmış ve operasyon sonrası %78 hastada retina kalınlığında azalma ve görme keskinliği'nde artma tespit edilmiştir(63,64).

2.7. Galektin-3

Lektinler karbonhidratlara spesifik bağlanma yeteneği olan glikoproteinlerdir. Monosakkarit veya oligosakkaritler ile etkileşime girerek hücre yüzeyindeki glikokonjugatlar ile bağlanabilirler. Özellikle immunolojik cevap, hücreler arası sinyalizasyon, patojen bağlanması ve hücre hücre etkileşimi gibi biyolojik proseslerde rol alırlar.

Lektinler özellikle inflamatuar süreçlerde, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Lektinler endotel hücresi üzerindeki spesifik glikanlara bağlanarak inflamatuar yanıtları modüle eder.

Kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde lektin yolağı inhibisyonu gibi tedavi stratejileri umut vericidir.

Galektin-3 glikoproteinlerin karbonhidrat kısmına bağlanma yeteneği olan bir protein olup B galaktozid bağlayıcı bir lektindir. N- ve C- terminal uçları olup c-terminal ucu ile karbonhidrat bağlar. Galektin-3 sitoplazmada, çekirdekte, membranda ve hücre dışı matriksinde bulunabilir. Yaklaşık 30 kDa ağırlığındadır. Çok sayıda biyolojik süreçte rol alır. En önemlileri apopitoz, hücre proliferasyonu, inflamasyon, adezyon ve fibrozistir(65-66)

Galektin-3 sağlıklı bir insandaki değeri <11 ng/ml'dir(67).

Galektin-3 kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir biyomarker olup fizyopatolojik süreçlerde önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda galektin-3'ün akut ve kronik kalp yetmezliği, ateroskleroz gibi kalp damar hastalıklarında arttığı görülmüştür. Galektin-3 ün kanda artışı kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlar.

Kalp yetmezliğinde fibrozis sürecine önemli katkısı vardır. Bu hastalıkta fibroblastlar aktive olur ve kollajen üretimi artar. Sonuç olarak miyokardiyal fibrozis gelişir. Galektin-3 bu süreci hızlandırır ve prognoza olumsuz etki eder. Kalp yetmezliğinde gal-3 yüksekliği hastalığın kötüleşmesine ve yüksek ölüm oranına yol açan önemli bir risk faktörüdür.

Gal-3 makrofaj aktivasyonu ve inflamasyon süreci ile doğrudan ilişkili olduğu için aterosklerozda önemli bir rolü vardır. Bu süreçte makrofajlar tarafından salgılanır ve enflamatuar yanıt artar. Gal-3 yüksekliği aterosklerotik plak instabilitesi ile ilişkili olup miyokard enfarktüsü gibi komplikasyonların oluşmasına katkıda bulunur.

Bunlarla birlikte gal-3 inhibitörleri gibi terapötik çalışmalar yapılmakta olup gal-3 eksenli çalışmalar kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde umut vericidir.(65-66-68-69).

2.8. Epidermal Büyüme Faktörü

Büyüme faktörleri hücre çoğalması, gelişimi, büyümesi, büyüme kontrolü homeostazda gereklidir. Hücre yüzeyindeki reseptörler ile etkileşip etkinliğini gösterirler(70). Stanley kohenin fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada erkek farelerin submandibular tükrük bezinden sinir büyüme faktörü izole edilip bunu yenidoğan farelere enjekte edilmiş. Neticede yenidoğan farelerde erken diş gelişimi ve göz kapağının erken açıldığı saptanmıştır. Stanley kohen bu maddenin epidermis gelişimini uyardığını saptadığı için buna epidermal büyüme faktörü demiştir(71).

Epidermal büyüme faktörü molekül ağırlığı 6.3 kDa'dur. EBF 53 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptiddir. EBF'nin prekürsoru preproEBF olup bunu kodlayan gen ise 4q25-q27 dir. EBF alanin, fenilalanin ve lizinden oluşur. Çoğu dokuda reseptörü olup mezotelyal ve epitelyal orijinli hücrelerde mitojenik aktiviteyi artırma özelliği vardır. Biyolojik aktivitesi için yapısında bulunan 3 disülfit bağı çok önemlidir(72).

Epidermal büyüme faktörü EBF grup 1 ailesinin üyesidir. Bu ailedeki büyüme faktörleri fonksiyonel olarak aynı reseptöre tutunurlar. Reseptörün ismi EBF reseptörüdür. Bu reseptör de EBFR/ErbB süper ailesinin bir üyesidir. EBFR, tirozin kinaz aktivitesi gösterir(73). EBFR; ErbB1, ErbB2, ErbB3 ve ErbB4 olmak üzere 4 gruptur. EBFR'nin yapısı tek zincirli transmembran glikoproteindir. Bu reseptör; transmembran kısım, hücre dışı ligand bağlama bölgesi, jukstamembran kesiti, tirozin kinaz bölümü ve tirozinden oluşur. Bu sebeple hücre içi tirozin kinaz aktivitesi mevcuttur(74). EBF-EBFR etkileşimi ile intraselüler protein-tirozinkinaz aktivitesi tetiklenir. Tirozin kinaz aktifleşmesi ile hücre içi sinyal ileti sistemi başlar. Böylece hücre içi kalsiyum seviyesi artışı, glikoliz ve protein sentezinde artış, DNA sentezi ve hücre büyümesi gibi değişiklikler olur(75). Epidermal büyüme faktörü hücredeki birçok fizyolojik olayda rol alması EBFR üzerinden olur. EBF'nin başlıca fonksiyonları; hücre çoğalması ve farklılaşması, organ gelişimi, iyon transportu ve programlı hücre ölümüdür. Aynı zamanda mezotelyal ve epitelyal hücre çoğalması ve farklılaşmasında da rol alır. Akciğer, kornea, deri, ve gastrointestinal sistem epitelinde özellikle etkilidir(76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı ile 2024 yılı şubat ile kasım ayları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran retinal ven tıkanıklığı tanısı alan hasta grubu ve sağlıklı grup çalışmaya dahil edildi. 45 hasta grubu, 45 kontrol grubu olmak üzere 90 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların ek göz ve sistemik hastalık varlığı, herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı, yakın zamanda geçirilmiş bir hastalık veya operasyon olup olmadığı sorgulandı. Çalışma helsinki bildirgesine uygun olarak hazırlandı.

3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hasta ve kontrol grubu 40-80 yaş arası bireylerden seçildi. Cinsiyet ayrımı yapılmadan hasta seçimi yapıldı. Hasta grubunu RVDT ve SRVT tanılı olgular oluşturmaktadır. Görme keskinliği +/-1 üzerinde, TO düzeyleri 20 mmHg nın üzerinde olan, antiglokomatöz ilaç kullanma öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hem hasta hem kontrol grubundaki katılımcılarda diyabet tanısı, inme öyküsü, miyokard enfarktüsü öyküsü olmayan katılımcılar çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışma Dizaynı

Hasta ve kontrol grubuna görme keskinliği, tansiyon oküler, biyomikroskobik ön segment ve fundus muayenesini içeren detaylı oftalmik muayeneler yapıldı. Sonrasında katılımcılardan venöz kan örnekleri alınıp vakumlu jelli tüplere konuldu. Ardından 3bin-5 bin devirde yaklaşık 10-15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlar ependorflara konulup -80 C deki derin dondurucuda saklandı. Katılımcılar tamamlandıktan sonra serum örnekleri dondurucudan çıkarılıp BT LAB markalı ELİSA kitleri kullanılarak galektin-3 ve epidermal büyüme faktörü çalışıldı. Sonuçların istatiksel analizi SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

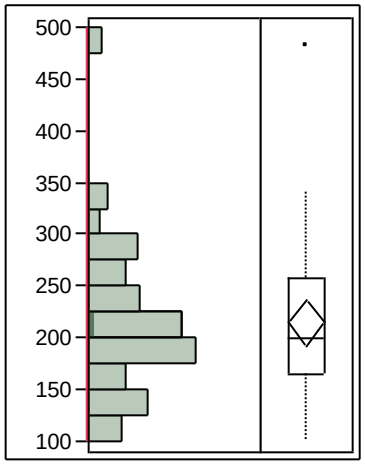
Çalışmamıza 45 hasta ve 45 kontrol grubu olmak üzere 90 kişi katıldı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 64±12 iken kontrol grubunun da 64±10 yıl olduğu görüldü. Hasta grubunda median yaş 63 iken kontrol grubunda 64 olduğu görüldü. Hasta grubunda erkek sayısı 26(57,80%), kadın sayısı ise 19(42,20%) idi. Kontrol grubunda ise erkek sayısı 28(62,20%), kadın sayısı 17(37,80%) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 25(55,60%) inde etkilenen göz sağ iken 20(44,40%) sinde sol olduğu görüldü. Yine çalışmadaki hastaların 37(82,20%) sinde RVDT mevcut iken 8(17,80%) inde ise SRVT mevcut idi. Çalışmadaki hasta grubunda ek hastalık olarak 2 hastada glokom(4,40%), 30 hastada HT(66,70%) ve 13(28,90%) hastada ise ek hastalık yoktu. Kontrol grubunda ise 5 kişide HT(11,10%), diğer katlılımcılarda ek hastalık yoktu. Tüm katılımcıların bazı klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup					
		Hasta		Kontrol			
		Count	Column N %	Count	Column N %	ki-kare	p
taraf	SAĞ	25	55,60%	0	0,00%	NA	NA
	SOL	20	44,40%	0	0,00%		
tip	RETİNAL VEN DAL TIKANIKLIĞI(RVDT)	37	82,20%	0	0,00%	NA	NA
	SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI(SRVT)	8	17,80%	0	0,00%		
CİNSİYET	ERKEK	26	57,80%	28	62,20%	0,185	0,667
	KADIN	19	42,20%	17	37,80%		
ek hastalık	GLOKOM	2	4,40%	0	0,00%	34,890	0,000
	HT	30	66,70%	5	11,10%		
	YOK	13	28,90%	40	88,90%		

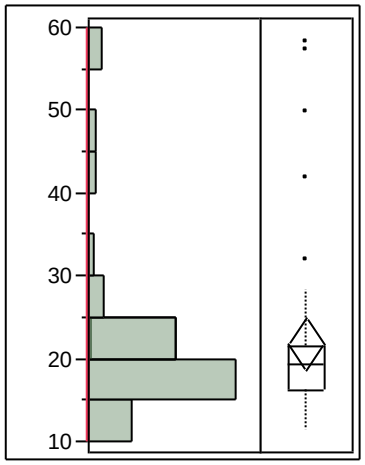
RVT hastalarındaki ortalama galektin-3 düzeyi 218.85±57,56 olarak izlendi. Kontrol grubunun ortalama galektin-3 düzeyi 212.38±71,8 olarak ölçüldü. Hasta

grubunda beklendiği üzere ortalama gal-3 seviyesi kısmen yüksek bulundu. Fakat hasta ve kontrol grubunda istatsitiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi(p: 0,362). (Tablo 2)



Şekil 3. Galektin-3 değeri dağılımı

RVT hastalarındaki ortalama EGF düzeyi 25.6±9,66 olarak ölçülürken kontrol grubunda ise 21.72±10.46 olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi.(p:0.002)(Tablo 2)



Şekil 4. EGF değer dağılımı

Tablo 2. Galektin-3 ve EGF değerlerinin ölçümü

	grup											
	Hasta					Kontrol						
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Z	p
GALEKTİN-3 sonuç (pg/ml)	218,85	57,56	208	109,89	401,18	212,38	71,8	200,78	101,31	480,4	-0,912	0,362
EGF SONUÇ (ng/L)	25,6	9,66	23,75	10,37	48,83	21,72	10,46	19,37	11,37	58,12	-3,063	0,002
YAŞ	64	12	63	40	80	64	10	64	41	80	-0,21	0,834

Hasta grubunda tutulan göze göre galektin-3 ve EGF değerleri kıyaslandığında sağ ve sol göz arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi.(Tablo 3). Sağ göz tutulumu olan hastalarda Gal-3 ün ortalama değeri 225,06±48,56 iken sol göz tutulumu olan hastalarda bu değer 211,1±67,68 olarak izlendi.(p>0.05) Ortalama EGF değeri ise sağ RVT tanılı hastalarda 26.83±8.88 iken sol RVT tanılı hastalarda bu oran 24.06±10.6 olarak izlendi(p>0.05).

Tablo 3. Hasta grubun tarafa göre sonuçları

Taraf											
SAĞ					SOL						
Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	t, Z	p
225,06	48,56	225,58	109,89	368,44	211,1	67,68	201,89	116,42	401,18	-0,805	0,425
26,83	8,88	24,45	10,37	48,83	24,06	10,6	22,85	11,47	48,65	-1,142	0,253
64	13	63	40	80	63	10	63	43	80	-0,343	0,731

Tablo 4 te görüldüğü gibi hasta grubundaki hastalar SRVT ve RVDT olarak kıyaslandığında Gal-3 ortalaması SRVT'de 201.9±54.28 iken RVDT'de 222.52±58.3 olarak izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi(p:0.48). EGF değerleri ise SRVT'de 24.16±7.16 iken RVDT'de 25.91±10.18 olarak izlendi. Yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.(p:0.941)

Tablo 4. RVT nin tipine göre karşılaştırma

tip											
SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI(SRVT)					RETİNAL VEN DAL TIKANIKLIĞI(RVDT)						
Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Z	p
G:201,9	54,28	199,91	116,42	285,69	222,52	58,3	210,76	109,89	401,18	-0,698	0,485
E:24,16	7,16	23,78	11,61	34,08	25,91	10,18	23,67	10,37	48,83	-0,074	0,941
67	11	62	53	80	63	12	63	40	80	-0,951	0,341

Hasta grubu kadın ve erkek olarak kıyaslandığında Gal-3 ortalaması erkeklerde 216.65±60.23 iken kadınlarda 214.06±71.95 olduğu görüldü.p>0.05 olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. EBF ortalaması ise erkeklerde 22.66±8.25 olarak izlenirken kadınlarda 25.16±12.56 olarak izlendi. EGFde de kadın erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Tablo 5. Cinsiyete göre galektin3 ve EGF yi karşılaştırma

	CİNSİYET										
	erkek					kadın					
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Z	p
GALEKTİN-3 sonuç (pg/ml)	216,65	60,23	204,24	104,38	401,18	214,06	71,95	206,89	101,31	480,4	-0,49	0,624
EGF SONUÇ (ng/L)	22,66	8,25	21,19	10,37	48,83	25,16	12,56	21,42	11,54	58,12	-0,383	0,702
YAŞ	66	11	65	40	80	61	10	61	40	80	-1,863	0,062

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda galektin-3 ve EBF'i serumda çalıştık. Gal-3, hasta ile kontrol grubu arasında mukayese edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. EBF değerlerinde ise hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. EBF değerleri hasta grupta istatistiksel olarak yüksek çıktı.

Retinal ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonraki en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. En sık görme kaybına sebep olan hastalıklardan biridir. RVT kapsamlı bir inceleme gerektirir. Muayenede göz tansiyonu, gonioskopi, biyomikroskop muayenesi ve retinayı değerlendirmek için dilate fundus muayenesi yapılır(77). RVT tıkanıklığın yerine göre RVDT ve SRVT olarak iki kısımda incelenebilir. Tıkanıklık optik diskte veya gerisinde olunca SRVT, optik disk önünde olunca RVDT olarak değerlendirilir(2). Genelde ileri yaşlarda görülen RVTnin risk faktörleri arasında hipertansiyon, glokom, sistemik enflamatuar hastalıklar ve hiperlipidemi sayılabilir. Fakat hiçbir risk faktörü olmayan genç hastalarda görülen RVT'da patogenezde trombofiliye eğilim suçlanmaktadır.(80)

RVT'ye bağlı maküler ödem, neovasküler glokom, rubeosis iridis, vitre içi hemoraji, epiretinal membran, retina dekolmanı gibi komplikasyonlar gelişebilir. RVT'da fundus muayenesinde dilate retinal venler, atılmış pamuk tarzı eksudalar, retinal hemoraji ve retinal ödem görülebilir. Bu bulgular SRVTda her dört kadranda da görülür. Görme kaybı minimalden tam körlüğe kadar değişkenlik gösterir. Görme kaybı sebepleri arasında vitre içi hemoraji, traksiyonel retina dekolmanı, neovasküler glokom, maküler perfüzyon bozukluğu, epiretinal membran ve maküler ödemi sayabiliriz(78).

RVT'ye bağlı neovaskülarizasyonlar gelişebilir. Bunlar optik diskte ise NVD, retinada ise NVE, iris veya açıda ise NVİ olarak adlandırılır. Açıda neovaskülarizasyon gelişimine bağlı neovasküler glokom gelişebilir(79).

RVT iskemik ve noniskemik olarak da incelenebilir. FFA ve OKTA bunların ayrımında ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılır.

RVT tedavisinde asıl amaç tıkalı alanın yeniden perfüzyonundan ziyade komplikasyonlara yöneliktir. İskemik olmayan RVT hastalalarında hastalık genellikle kendi kendini sınırlaması nedeni ile başlangıçta tedavi gecikebilir. Takipli anti-VEGF tedavi RVT'ye bağlı maküler ödemde standart tedavi yöntemidir. Fakat bazı durumlarda grid lazer ve intravitreal steroidler kullanılabilir.

RVT'nin sistemik hastalıklar ile ilişkili olduğunu özellikle de myokard infarktüsü ve serebrovasküler olay ile ilişkili olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur(82-83). Wu ve ark.'ın yaptığı bir meta analizde RVT tanılı hastalarda SVO riskinde normal popülasyona göre %46, MI riskinde ise %26 artış olduğu gösterilmiş(84). RVT tanılı olguların sistemik vasküler hastalıklarla ilişkisi değerlendirildiğinde RVT'lilerde diyabetik hastalara benzer bir vaskülopati gelişebileceği ve koroidal dolaşımın etkileneceği düşünülür. Bizim çalışmamızda hem hasta hem kontrol grubuna SVO, MI öyküsü ve diyabet tanısı olan hastalar alınmadı.

RVT hastaları cinsiyet açısından değerlendirildiğinde Roger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran benzer bulunmuş(29). Fong ve arkadaşlarının çalışmasında da RVT erkek ve kadınlarda eşit oranda görüldüğü bulunmuş(81). Obut ve ark. yaptığı çalışmada RVT hastalarının %51'i erkek, %49'u ise kadın olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hastaların 26'sı(%57.8) erkek, 19'u(%42.2) kadın idi(p=0,667). Bizim çalışmamızda da herhangi bir cinsiyet üstünlüğü olmadığı görüldü.

Yine Rogers ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada RVT hastalarının prevalansı incelenmiş olup 40-49 yaş arası 1,57:1.000, 50-59 yaş arası 4,58:1000, 60-69 yaş arası 11,11:1000, 70-79 yaş arası 12,76:1000 olduğu görülmüştür. Obut ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RVT hastalarının yaş ortalaması 65,37±11,53 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise minimum yaş 40, maksimum yaş 80 idi. Hastaların yaş ortalaması 64±12 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması da 64±10 idi. Yapılan çalışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da RVT sıklığı ve yaş doğru orantı göstermekteydi.

RVT hastalarında altta yatan nedenler incelendiğinde önceki yapılan çalışmalarda DM, HT ve hiperlipidemi gibi metabolik sendromun elemanlarının önemli rol aldığı görülmüştür(85-86). RVT'li hastalarda Ehlers ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada hastaların %20 sinde hiperlipidemi, %48 inde sistemik HT ve %5'inde DM olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 45 hastanın 30'unda(%66,7) sistemik HT olduğu görüldü. Bu durum yapılan çalışmalarla korele olarak bizim çalışmamızda da sistemik HT'nin RVT için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir. Çalışmamıza DM tanılı hastaları dahil etmediğimiz için DM'nin RVT üzerine etkisini değerlendiremedik. Çalışmamızda hasta grubundaki Sistemik HT tanılı hastaların Gal-3 değerlerinin ortalaması 213,12 olup HT tanısı olmayan hastaların sonucu ile arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda RVT tanılı hastaların 25'i(%55.6)sağ göz iken 20'si sol göz idi. İstatistiksel olarak yorum yapabilmek için hasta sayısı yeteresiz olmasına karşın RVT hastalarında taraf tutulumu açısından bir farklılık olmadığı görüldü.

Dünya popülasyonunu incelediğimizde RVDT prevalansı %0.4 iken SRVT ise %0.08 prevalansa sahiptir. Rogers ve ark.'ın dahil olduğu bir meta-analiz çalışmasında etnik olarak farklı toplumlardan oluşan 11 ayrı çalışmadan 49869 hasta incelenmiş. Bu çalışmadaki retinal ven tıkanıklığı prevalansı 0,52/100 iken retinal ven dal tıkanıklığı prevalansı ise 0,44/100 olarak bulunmuştur(29). Khayat ve ark 'ın RVT üzerine yaptığı çalışmada hastaların çoğunun RVDT olduğunu bildirmişlerdir(87). Bizim çalışmamızda RVT tanılı 45 hastanın 37'si(%82.2) RVDT, 8'i ise(%17.8) SRVT tanılı idi. SRVT/RVDT oranı, yapılmış olan çalışmalar ile bizim çalışmamızda benzer sonuçlar verdiği görüldü.

Göz içi basınç artışı venöz kan akımını bozarak RVT'ye neden olabilmektedir(80). Japonya kaynaklı bir çalışmada toplumda RVT insidansı %0,59 iken glokomlu hastalardaki RVT insidansı %8.1 olarak görülmüştür(88). İsrailde yapılmış olan ve 4 yıl süren bir çalışmada genel popülasyondaki RVT insidansı %1.85 olarak bulunmuş iken glokom hastalarındaki RVT insidansı %17.3 olduğu görülmüştür(88). Aynı zamanda RVT hastalarında iris üzerinde anormal neovaskülarizasyon oluşması aközün dışa akımını bozarak neovasküler glokoma yol

açabilmektedir(89). Bizim çalışmamızda 45 hastanın 2'sinde glokom mevcut idi. Çalışmamızda RVT ve glokom ilişkisini açıklayacak istatistiksel bir analiz yapılamadı.

Galektin-3 ortalama 29-34 Kda ağırlığında, β- galaktozitleri bağlayan bağlayıcı yüze sahip olan lektin ailesine ait bir glikoproteindir. Gal-3 hem hücre sitoplazmasında hemde hücre yüzeyinde üretilir. Sitoplazma ile çekirdek arasında taşınabilmektedir. Hücre yüzeyi ve interselüler boşluğa salınabilmektedir. Gal-3'ün bir ucu glisin ve prolinden zengin N-terminal ucu, diğer ucu ise karbonhidrat bağlama bölgesini de içeren globüler yapıdaki C-terminal ucudur.

Galektin-3 bazı oküler hastalıkların patogenezi ile ilişkilendirilmiş ve birçok oküler dokuda varlığı tespit edilmiştir. Kodlandığı gen LGALS3 olup 14.kromozomun q21-q22 lokusu üzerindedir. Çalışmalara bakıldığında Galektin-3 'ün multifonksiyonel olduğunu görüyoruz. İnsanda birçok dokuda eksprese edilir. Galektin-3'ün embriyogenez, mRNA modifikasyonu, anjiyogenez, hücre-matriks ve hücre-hücre adezyonu, hücresel döngü, hücre büyüme ve farklılaşması, tümör oluşumu ve proliferasyon, apopitoz gibi fizyolojik ve patolojik birçok olayda rolü olduğu görülmüştür. Kanser hücreleri ve dokusu incelendiğinde Galektin-3 ün kanser öncesine göre hücre içi ve interselüler dokudaki miktarı değişkenlik göstermektedir. Bir çalışmada adenomdan karsinoma dönüşümde Galektin-3'ün de çekirdekten sitoplazmaya geçişi gözlenmiştir. Bu, Galektin-3'ün metastaz, anjiogenez ve tömür oluşumu gibi olaylarda rolü olduğunu göstermektedir(90). Gal-3 enflamasyon ve fibrozisde artış gösterir. Bu durumlara enflamatuar ve immün yanıtlar, otoimmün hastalıklar, kalp yetmezliği, ateroskleroz, nörolojik dejenerasyon, diyabet, enfeksiyon yanıtı, yara onarımı, karaciğer ve böbrek hastalığı örnek verilebilir(93).

Yapılan çalışmalarda serum Gal-3 düzeyinin HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür(94). Bizim çalışmamızda da bu yüzden DM bir dışlama kriteri idi.

Gal-3 trabeküler dokuda da eksprese edilmiştir. Glokom hastalarında Galektin-3'ün fibrotik değişikliklere sebep olduğu başlıca 2 yer mevcuttur. Biri optik sinir başı,

diğeri ise trabeküler ağdır. Belmares ve ark.'ın yaptığı çalışmada donör gözlerden alınan trabeküler ağ ve optik sinir başı immünohistokimyasal olarak incelenmiş ve Galektin-3 düzeyleri glokomatöz dokularda daha yüksek olarak tespit edilmiş(91).

Chen ve ark. fare modelleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada galektin-3 ü inhibe etmişler ve sonuç olarak korneal skarlaşma ve neovaskülarizasyonun azaldığını görmüşler(92).

Literatürde oküler hastalıklarda galektin-3 'ün çalışıldığı birçok çalışma mevcuttur. Literatürde RVT tanılı hastalarda galektin-3'ün çalışıldığı benzer bir çalışma olmadığı için bizim çalışmamızın başka çalışmalar ile mukayesesi yapılamamıştır.

Bizim çalışmamızda RVT tanılı hastalar ile kontrol grubunun serum galektin-3 düzeyleri araştırıldı. Bu veriler ışığında RVT tanılı hastalarda Gal-3 seviyesinin normalden yüksek çıkması beklenmektedir ki hasta grupta zaten gal-3 ortalaması sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Bunun sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, hasta grubun genellikle ilk tanı anındaki hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha fazla sayıda ve daha ileri dönemlerdeki hastalarda yapılacak bir çalışmada hem aradaki ilişki daha net ortaya konabilir hem de komplikasyonlarla ilişki daha çarpıcı boyutlarda gösterilebilir.

Çalışmaya dahil olan RVT tanılı hastaların % 66.7'sinde sistemik HT mevcuttu. Bu grubun Gal-3 seviyeleri de kalan hasta grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarla korele olarak bizim çalışmamızda da RVT tanılı hastaların çoğunun sistemik HT'u olması HT ile RVT'nin pozitif korelasyonunu ortaya koymaktadır.

Epidermal büyüme faktörünü (EBF) ilk kez Dr. Stanley kohen sinir büyüme faktörleri(NGF) üzerinde çalışırken keşfetmiştir(95). EBF ilk keşfedilen büyüme faktörüdür. Epidermal büyüme faktörü prepro-EBF olarak isimlendirilen geniş bir prekürsörden köken alır. EBF hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde vazife gören

53 aminoasitten oluşan tek zincir bir polipeptiddir(96). EBF; TGF-a, betaselülin, amfiregülin, epiregulin, Heparin binding EBF ve epigeni kapsayan grup I EBF kümesinin prototipidir. Bu büyüme faktörlerinin hepsi Epidermal büyüme faktörü reseptörüne(EBFR) bağlanır. Bu EBFR, EBFR/ErbB süper ailesinin bir üyesi olup VEGF reseptörüne benzer şekilde tirozin kinaz aktivitesi gösterir.(97) HER2, EBFR'nin alt grubudur. Bu reseptörler ErbB reseptör ailesinin karakteristiğini taşıyıp hücresel diferansiyasyon ve proliferasyonda kritik rol alır(100). VEGF ve HER2 sinyal yolağı hücresel proliferasyonda işbirliği içinde ve her ikisi de moleküler seviyede birbirine bağlıdır. HER2, VEGF ekspresyonunu kontrol eder. Hipoksi durumunda VEGF artışı, HER2 üzerinden olmaktadır. EBFR hedef hücrelerdeki hücre zarında bulunur. EBF bu reseptör üzerinden hücrede apoptoz, proliferasyon, diferansiyasyon, rejenerasyon, organ gelişimi ve büyümesi, iyon trasnportu gibi birçok fizyolojik süreçte rol alır. İnsanda prepro EBF, 4q25-q27 kormozomunda bulunan gen tarafından kodlanır. EBF vücutta birçok sıvıda ve salgıda bulunduğu tespit edilmiştir.

EBF kendi reseptörü üzerinden diğer büyüme faktörleri ile de senkronize çalışarak hücresel proliferasyon, diferansiyasyon ve migrasyon gibi bir çok biyolojik yanıtı başlatır ve fizyolojik gelişim için EBF/EBFR sinyallemesi düzenleyici rol almaktadır. Buna ek olarak fizyopatolojik olaylarda da rol almaktadır.

Çalışmalarda EBF insan gözyaşı içeriğinde bulunduğu, kornea endotel ve epitel hücre proliferasyonunda stimülatör rol aldığı görülmüştür(98). EBFR'nin de kornea endotel, epitel hücreleri ve keratinositlerde bulunduğu gösterilmiştir.(99)

Epidermal büyüme faktörü, kendi reseptörü üzerinden hücreyi aktive ettiğinde tPA(doku plazmnojen aktivatörü), IL-8, MMP ve VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin salınımı ile anjiyogenez indüklenir(101).

Ono ve ark. yaptığı çalışmada fare korneasında EBF ile indüklenen anjiyogenezin EBF reseptörü tirozin kinaz inhibitörü olan gefitinib ile inhibe edildiğini göstermişlerdir(102).

Bizim çalışmamızda RVT tanılı hastalarda EBF değerleri araştırıldı.

Literatürde RVT hastalarında serum EBF değerlerinin çalışıldığı benzer bir çalışma olmadığı için bizim çalışmamızın başka çalışmalar ile mukayesesi yapılamamıştır. Yapılmış olan çalışmalar ve EBF'nin özelliklerine bakınca RVT hastalarında serum EBF değerlerinin sağlıklı populasyına göre yüksek çıkması olasıdır. Bizim çalışmamızda RVT hastalarındaki ortalama EGF düzeyi 25.6±9,66 olarak ölçülürken kontrol grubunda ise 21.72±10.46 olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi.

Yani çalışmamızda RVT tanılı hastalarda EBF değerleri sağlıklı popülasyona göre yüksek bulundu. Bu konuda çalışmamız bir ilk olup ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutacaktır. Gelecekte RVT ve EBF ilişkisini ortaya koyacak daha kapsamlı çalışmalar ile EBF nin RVT etiyopatogenezindeki rolü daha geniş vaka serilerinde ortaya konabilir ve RVT tedavi modalitelerini etkileyebilir.

KAYNAKLAR

1. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. Am J Ophtalmol 1984; 98: 271-282.
2. Scott IU, Vanveldhuisen PC, Oden NL, et al. Baseline characteristics and response to treatment of participants with hemiretinal compared with branch retinal or central retinal vein occlusion in the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study: SCORE study report 14. Arch Ophthalmol. 2012;130:1517-1524.
3. Leber T: Die Krankheite der Netzhaut und des Sehnerven. In: Graefe-Saemisch. Handbuch der Gesamten Augenheikunde. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann; 1877:531
4. Duker JS. Retina and vitreous. In: Yanoff M, Duker JS, eds. Ophthalmology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2013, s. 526-534.
5. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. Am J Ophthalmol. 1993;116:286-296.
6. 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. 200.
7. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. Ophthalmology. 1996; 103: 1820-8.
8. 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- 90.
9. Hoerauf H. Branch retinal vein occlusion. In: Joussen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ, eds. Retinal Vascular Disease. Philadelphia: Springer; 2007:467–506.
10. Eliaz I. The role of galectin-3 as a marker of cancer and inflammation in a stage IV ovarian cancer patient with underlying pro-inflammatory comorbidities. Case Rep Oncol. 2013;6(2):343–349.
11. Liu FT, Hsu DK. The role of Galektin-3 in promotion of the inflammatory response. Drug News Perspect. 2007;20(7):455-460. doi:10.1358/dnp.2007.20.7.1149628
12. Chen Y, Fu W, Zheng Y, Yang J, Liu Y, Qi Z, Wu M, Fan Z, Yin K, Chen Y, Gao W, Ding Z, Dong J, Li Q, Zhang S, Hu L. Galectin 3 enhances platelet aggregation and thrombosis via Dectin-1 activation: a translational study. Eur Heart J. 2022 Oct 7;43(37):3556-3574. doi: 10.1093/eurheartj/ehac034. PMID: 35165707; PMCID: PMC9989600
13. Wong WR, Lam E, Huang RC, Wong RS, Morris C, Hackett J. Applications, and efficient large-scale production, of recombinant human epidermal growth factor. Biotechnol Genet Eng Rev. 2001;18:51-71. doi: 10.1080/02648725.2001.10648008. PMID: 11530698.

14. Boonstra J. The epidermal growth factor. Cell Biol Int. 1995;19(5):413-430. doi:10.1006/cbir.1995.1086 PMID: 7640657
15. Park B, Kong JS, Kang S, Kim YW. The effect of epidermal growth factor on autogenous fat graft. Aesthetic Plast Surg. 2011 Oct;35(5):738-44. doi: 10.1007/s00266-011-9679-y. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21461630.
16. Moore K, Persaud T. The Developing Human., Philadelphia, USA: W.B. Saunders: 1993; 423-29.
17. Kanski J.J.: Clinical Ophthalmology, İn Retinal Vascular Disease, ed by Kanski J.J., Sixth Edition. 2007; 606.
18. Apaydın C. Anatomi. Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları. Ankara; Güneş Kitabevi,2001; 3-25.
19. Triphati RC, Wond M. The eye. In: Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology, 1999:47-92.
20. Marmor MF. The retinal pigment epithelium. In: Yanoff M, Duker JS (Editors). Ophthalmology. Mosby, 2009:515-7.
21. Ceyhan D. In: Temel Anatomi. In: O'Dwyer PA, Eds: Retina ve Vitreus, American Academy of Ophthalmology, The Eye M.D. Association. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2010; Cilt 12: 11-16.
22. Inan ÜÜ, Öztaşan N. Retina pigment epitel fizyolojisi. Retina-Vitreus. 2011;19:6–15.
23. Aydın P, Akova YA, editörler. Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001.
24. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The eye ball. 2nd Edition. Malden, Mass: Blackwell Science Inc, 1998:132-213.
25. Özdek ŞC, Önol M. Retina sinir lifi analizatörü ile retina sinir lifi değerlendirmesi. Retina- Vitreus 1999;7: 12–17.
26. Recep Ö. F., Göz Anatomisi, 1. Baskı, Dünya Tıp Kitapevi, 2015
27. Duker JS. Retina and vitreous. In: Yanoff MY, Duker JS, eds. Ophthalmology. Saint Louis: Mosby Company, 1998: 771-782.
28. Hayreh SS: The ophthalmic artery, Part 3 Branches. Br J Ophthalmology 1962;46: 212-47.
29. Rogers, S. L., et al. (2010). The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology, 117(2), 313-319.
30. Klein, R., et al. (2000). The Beaver Dam Eye Study: Prevalence and risk factors for retinal vein occlusion. Ophthalmology, 107(4), 1247-1252.
31. Hayreh, S. S. (2014). Retinal vein occlusion. Indian Journal of Ophthalmology, 62(2), 251-254.
32. McIntosh R, Rogers S, Lim L, Cheumg N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Opthalmology. 117:1113- 1123, 2010.
33. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. Arch Ophthalmol. 1982;100(7):1132-40.

34. Wong, T. Y.,& Scott, I. U. (2010). Retinal-vein occlusion. New England Journal of Medicine, 363(22), 2135-2144.
35. Park SJ, Choi NK, Park KH, Woo SJ. Nationwide incidence of clinically diagnosed retinal vein occlusion in Korea, 2008 through 2011: preponderance of women and the impact of aging. Ophthalmology. 2014;121(6):1274-80.
36. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2013;120(2):362-70.
37. Jaulım A, Ahmed B, Khanam T, et al Branch Retinal Vein Occlusion Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, Clinical Features, Diagnosis, and Complications. An Update of the Literature. Retina 2013; 33:901–10.
38. Brown MM, Brown GC, Menduke H. Central retinal vein obstruction and axial length. Ophthalmic Surg 1990;21(9):623-4.
39. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. Ophthalmologica 1988;197: 69–74.
40. Szigeti A, Schneider M, Ecsedy M, Nagy ZZ, Récsán Z. Association between retinal vein occlusion, axial length and vitreous chamber depth measured by optical low coherence reflectometry. BMC ophthalmology. 2015;15:45-45.
41. 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;104:34–41.
42. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1983;90(5):458-74.
43. Kimmel AS, Magargal LE, Morrison DL, Robb-Doyle E. Temporal branch retinal vein obstruction masquerading as a retinal arterial macroaneurysm: the Bonet sign. Ann Ophthalmol. 1989;21(7):251-2.
44. Thapa R, Paudyal G, Bernstein PS. Demographic characteristics, patterns and risk factors for retinal vein occlusion in Nepal: a hospital-based case-control study. Clin Experiment Ophthalmol 2010; 38:583-90.
45. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol. 1986;104(1):34-41
46. Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol. 115: 486 – 491, 1997.
47. Turgut B. Retinal Hastalıklarda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi. Güncel Retina (Current Retina). 2017;1:69-74.
48. Kashani AH, Lee SY, Moshfeghi A, Durbin MK, Puliafito CA. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion. Retina. 2015;35(11):2323-31
49. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Kolder HE. Electroretinography in central retinal vein occlusion. Correlation of electro-retinographic changeswith pupillary abnormalities. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 227:549 –561, 1989.

50. Yılmaz U., Optik koherens tomografi ve fundus floresein anjiografi bulgularına göre diyabetik makülar ödem sınıflaması ve retrospektif olarak tedaviye yanıtın değerlendirilmesi(tez), Trabzon, Karadeniz Teknik Üniversitesi, 2022
51. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, et al. Parnaparin versus aspirin in thetreatment of retinal vein occlusion.A randomized, double blind, controlled study.Thromb Res 2010;125:137-41.
52. Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, et al. Treatment of recent onset central vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. Br J Ophthalmol 2000;84:609-13
53. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, et al. Retinal vein occlusion andlow-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-doserecombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. Retina, 2009, 29.7: 932-940.
54. Shahid H, Hossain P, Amoaku WM.The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? Br J Ophthalmol 2006;90:627-639
55. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findingsafter an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36: 336-9.
56. Douat J, Auriol S, Mahieu-Durringer L, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular glaucoma. Report of 20 cases. J Fr Ophtalmol 2009; 32: 652-63.
57. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Sixmonth primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1124–33.e1.
58. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al.Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary tocentral retinal vein occlusion: Six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012;119:1024–32
59. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G,et al. VEGF Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal veinocclusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:278–84.
60. Stefánsson E. The mechanism of retinal photocoagulation-how does the laser work? European Ophthalmic Review. 2009;2: 76-9.
61. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation formacular edema in branch vein occlusion. Am J Ophthalmol. 1984 Sep; 98(3): 271–82.
62. Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, et al: Interventions for CRVO: an evidence based systematic review. Ophthalmology 2007;114(4):507-519.
63. Tachi N, Hashimoto Y, Ogino N: Vitrectomy for macular edema combined with retinal vein occlusion. Doc Ophthalmol 1999; 97:465.

64. Kado M, Jalkh AE, Yoshida A, et al: Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg 1990; 21:544.
65. Sharma UC, Pokharel S, van BrakelTJ, et al.(2004). Galectin 3 marks activated macrophages in failure prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction
66. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. (2006). Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 103(13): 5060-5065. doi:10.1073/pnas.0511167103
67. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;48(6):1 21 7-24
68. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, et al. (2015). The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. JACC Heart Fail. 3(1): 59-67. doi:10.1016/j.jchf.2014.07.008
69. De Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. (2011). Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 58(9): 998-1005. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.061
70. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, Fukai S, Yamanaka M, Kim J-H, et al. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. Cell. 2002;110(6):775-87.
71. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, Fukai S, Yamanaka M, Kim J-H, et al. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. Cell. 2002;110(6):775-87.
72. Lee H, Park TG. Prepasıçanion and characterization of mono-PEGylated epidermal growth factor: evaluation of in vitro biologic activity. Pharmaceutical Research. 2002;19:845-51.
73. Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. Journal of cellular physiology. 2009;218(3):460-6.
74. Garrett, T. P., McKern, N. M., Lou, M., Elleman, T. C., Adams, T. E., Lovrecz, G. O., ... & Ward, C. W. (2002). Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor α. Cell, 110(6), 763-773.
75. Tang, X., Liu, H., Yang, S., Li, Z., Zhong, J., & Fang, R. (2016). Epidermal growth factor and intestinal barrier function. Mediators of inflammation, 2016.
76. Hardwicke, J., Schmaljohann, D., Boyce, D., & Thomas, D. (2008). Epidermal growth factor therapy and wound healing—past, present and future perspectives. The Surgeon, 6(3), 172-177
77. McAllister IL, Tan MH, Smithies LA, et al. The effect of central retinal venous pressure in patients with central retinal vein occlusion and a high mean area of nonperfusion. Ophthalmology. 2014;121:2228-2236
78. Central Vein Occlusion Study Group : A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The central vein occlusion study group n report. Ophthalmology 1995; 102:1434.

79. Ip M., Hendrick A., Retinal Vein Occlusion Review, Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 2018 7(1): 40-45
80. Yau JWY, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. Internal Medicine Journal. 2008;38(12):904-10.
81. Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. Surv Ophthalmol. 1993 May-Jun;37(6):393-417. doi: 10.1016/0039-6257(93)90138-w. Erratum in: Surv Ophthalmol 1993 Jul-Aug;38(1):88. PMID: 8516752.
82. Woo SC, Lip GY, Lip PL. Associations of retinal artery occlusion and retinal vein occlusion to mortality, stroke, and myocardial infarction: a systematic review. Eye (Lond). 2016;30(8):1031-1038.
83. Chen YY, Yen YF, Lin JX, et al. Risk of Ischemic Stroke, Hemorrhagic Stroke, and All-Cause Mortality in Retinal Vein Occlusion: A Nationwide Population-Based Cohort Study. J Ophthalmol. 2018;2018:8629429.
84. Wu CY, Riangwiwat T, Limpruttidham N, Rattanawong P, Rosen RB, Deobhakta A. Associatıon Of Retınal Veın Occlusıon Wıth Cardıovascular Events And Mortalıty: A Systematic Review and Meta-analysis. Retina. 2019.
85. Simsek S, Demirok A, Cinal A, Yasar T. Effect of sex inbranch retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol 1998;8:48–51.
86. Turello M, Pasca S, Daminato R, et al. Retinal vein occlusion: evaluation of "classic" and "emerging" risk factors and treatment. J Thromb Thrombolysis 2010;29:459–464.
87. Meiaad Khayat, Michael Williams, Noemi Lois,Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion,Survey of Ophthalmology,Volume 63, Issue 6,2018,Pages 816-850
88. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. Ophthalmologica 1988;197: 69–74.
89. Ip M., Hendrick A., Retinal Vein Occlusion Review, Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 2018 7(1): 40-45
90. Wang L, Guo XL. Molecular regulation of galectin-3 expression and therapeutic implication in cancer progression Biomed Pharmacother. 2016 Mar;78:165-171
91. Belmares R, Raychaudhuri U, Maansson S, Clark AFHistological investigation of human glaucomatous eyes: Extracellular fibrotic changes and ga lectin 3 expression in the trabecular meshwork and optic nerve head. Clin Anat. 2018 Oct;31(7):1031-1049
92. Chen WS, Cao Z, Leffler H, Nilsson UJ, Panjwani N. Galectin-3 Inhibition by a Small-Molecule Inhibitor Reduces Both Pathological Corneal Neovascularization and Fibrosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Jan 1;58(1):9-20
93. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. Expert Rev Mol Med. 2008;10:e17.
94. Hodeib H, Hagras MM, Abdelhai D, Watany MM, Selim A, Tawfik MA, et al. Galectin-3 as a prognostic biomarker for diabetic nephropathy. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019:12 325–331

95. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. J Biol Chem. 1962;237:1555-62.
96. Zeng F, Harris RC. Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. Semin Cell Dev Biol. 2014;28:2-11.
97. Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. J Cell Physiol. 2009;218(3):460-6.
98. Ohashi Y, Motokura M, Kinoshita Y,Mano T, Watanabe H, Kinoshita S, Manabe R, Oshiden K,Yanaihara C. Presence of epidermal growth factor in human tears. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989;30(8):1879-82
99. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. Prog Retin Eye Res 2000; 19: 113-129
100. Joseph Schlessinger Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. Cell, 2000 Vol. 103, 211–225, October 13
101. Ono M,nKuwao M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) activation and response to gefitinib and other EGFRtargeting drugs. Clin Cancer Res. 2006 15;12(24):7242-51
102. Ono M,nKuwao M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) activation and response to gefitinib and other EGFRtargeting drugs. Clin Cancer Res. 2006 15;12(24):7242-51
103. Varma, D., Cugati, S., Lee, A. *et al.* A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye* **27**, 688–697 (2013).
104. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000;98:133-41; discussion 141-3. PMID: 11190017; PMCID: PMC1298220.