

# Akut Santral retinal Ven Tıkanıklığında İntravitreal Doku Plazminojen Aktivatörünün Görsel Prognoza Etkisi\*

Murat TUNÇ<sup>1</sup>, J.Michael LAHEY<sup>2</sup>, Donald FUNG<sup>3</sup>, John KEARNEY<sup>2</sup>

## ÖZET

**GİRİŞ :** Bu çalışmada akut dönemdeki santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) olgularında intravitreal doku plazminojen aktivatörü (dPA) uygulamasının görsel prognoza etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**GEREÇ ve YÖNTEM :** Başlangıç dönemindeki (<21 gün içinde gelişen ve görsel semptomları olan) 23 SRVT olgusu üzerinde pilot bir çalışma yürütülmüştür. Hastalar, uygulanacak tedavi konusunda bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra, etkilenen gözlerde vitreus içerisine 65-100µg dPA enjeksiyonu uygulanmıştır. Altı aylık takip neticesinde görsel sonuçlar değerlendirilmiş, iskemik olmayan gruplar istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

**BULGULAR :** 23 SRVT olgusunun sekizinde (% 34) görme keskinliği 0.5'in üzerine çıktı. Onbeş olguda (% 65) ise görmeler başlangıç görmesine göre daha iyiydi veya aynı düzeyde kaldı. Olguların hiçbirinde regmatojen retina dekolmanı, göz içi enfeksiyon veya neovasküler glokom gelişmedi. İskemik ve iskemik olmayan gruplar arasında tedavinin görsel sonuçları açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi. (p>0.05)

**SONUÇ :** SRVT'nda erken dönemde uygulanan intravitreal dPA enjeksiyonu ciddi yan etkilere yol açmaksızın iyi bir görsel prognoz sağlamıştır.

**ANAHTAR KELİMELELER :** Santral retinal ven tıkanıklığı, doku plazminojen aktivatörü, intravitreal uygulama, görme keskinliği.

## VISUAL PROGNOSIS FOLLOWING INTRAVITREAL INJECTION OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION

### ABSTRACT

**INTRODUCTION :** In this study we aimed to investigate the effect of intravitreal injection of tissue plasminogen activator (tPA) on visual prognosis of patients with acute central retinal vein occlusion (CRVO).

**MATERIALS AND METHODS :** A pilot study was performed in a consecutive series of 23 pa-

\* International Congress of Ophthalmology (ICO), Haziran 1998, Amsterdam, Hollanda'da poster olarak sunulmuştur.

1. Yard.Doç.Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı; TÜBİTAK NATO Fellow, Kaiser Permanente Tıp Merkezi Oftalmoloji Bölümü, Hayward, Kaliforniya, A.B.D.
2. Retina Consultant, Retina Bölümü, Kaiser Permanente Tıp Merkezi, Hayward Kaliforniya, A.B.D.
3. Assistant Professor, Oftalmoloji Bölümü, Kaliforniya Üniversitesi - Los Angeles, Kaliforniya, A.B.D.

tients who had an early onset of CRVO (developed < 21 days with visual symptoms). After informed consent, affected eyes of the patients received intravitreal injection of 65-100 µg of tPA. We evaluated the visual results and performed statistical analysis to compare the visual outcome in ischemic and non-ischemic subgroup of patients.

**RESULTS :** Visual acuity improved to 20/40 or better in 8 of 23 (34%) patients. Visual acuity improved or stabilized in 15 of 23 (65%) cases. None of the patients developed rhegmatogenous retinal detachment, intraocular infection or neovascular glaucoma. There was no statistically significant difference in visual improvement rate between ischemic and non-ischemic group after tPA injection. (p > 0.05)

**CONCLUSION :** Intravitreal injection of tPA administered early in the course of central retinal vein occlusion may be of benefit to improve the vision without catastrophic side effects. **Ret-vit 2000; 8: 34-39.**

**KEY WORDS :** Central retinal vein occlusion, tissue plasminogen activator, intravitreal injection, visual acuity.

## GİRİŞ

Göz hastalıklarının tedavisinde ve teknolojideki tüm yeniliklere karşın santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), hala, görme azalmalarının önde gelen sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir. Laser tedavisinin retina ven tıkanıklıklarının neovasküler komplikasyonlarını bertaraf etmede yararlı olduğu gösterilmiş olsa da SRVT'nda görsel prognozu düzeltecek etkin bir tedavi yöntemi henüz mevcut değildir<sup>1-3</sup>.

Deneyisel olarak retina ven tıkanıklığı oluşturulan hayvanlarda, intravenöz olarak uygulanan doku plazminojen aktivatörünün (dPA) pıhtı rezolüsyonunda etkin olduğu gösterilmiştir ancak intravenöz uygulamalarda dPA'nın ciddi sistemik yan etkilerinin olabileceği saptanmıştır<sup>4-5</sup>. Göz içine dPA enjeksiyonu bazı oftalmik hastalıkların tedavisinde ciddi yan etkilere yol açmaksızın güvenle kullanılmaktadır. Örneğin postoperatif fibrin oluşumunda veya geniş subretinal hemorajilerin eritilmesinde dPA'dan yararlanılmaktadır<sup>6-7</sup>.

Önceki çalışmalar dPA ile benzer molekül ağırlığındaki proteinlerin vitreus içine enjeksiyonlarının ardından retinadan ge-

çebileceğini göstermiştir<sup>8-9</sup>. Ven trombozunun hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar dPA'nın en fazla henüz olgunlaşmamış pıhtılar üzerinde etkili olduğunu göstermektedir<sup>10-11</sup>. Pıhtı oluşumundan dört-altı hafta sonra fibrin çapraz bağları oluşarak pıhtı organizasyonu gelişmektedir ve bu olgunlaşmış pıhtılarda dPA etkinliği sınırlanmaktadır<sup>9-10</sup>. Biz, akut dönemde tespit edilen SRVT olgularında intravitreal dPA uygulamasının görsel prognoza etkilerini araştırmak amacıyla klinik prospektif bir çalışma planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

A.B.D.'deki Kaiser Permanente Göz Merkezi'nin Retina Birimi'nde görülen toplam 23 akut SRVT olgusu çalışma kapsamına alındı. Hastaların anamnezleri dikkatle alınarak SRVT'nin akut dönemde (<21 gün) olmasına özen gösterildi. Hemiretinal ve retinal ven dal tıkanıklığı olan olgular bu çalışmamızda değerlendirme dışı bırakıldı. Daha önce geçirilmiş göz patolojisi olan olgular ile daha uzun süredir SRVT olduğu düşünülen olgular da çalışma dışı tutuldu. Hastalar uygulamanın özellikleri ve muhtemel yan etkileri konusunda

bilgilendirildi. Görme keskinlikleri düzeltilmiş en iyi Snellen görmeleri olarak kaydedildi.

Uygulama öncesi hastaların fundus fluorescein anjiyografileri (FFA) çekildi ve SRVT tanısı doğrulandı. FFA ile kan-retina bariyerindeki bozukluklar da tespit edildi. FFA'da beş disk çapından geniş kapiller non perfüzyon alanlarının varlığı veya klinik muayenede afferent pupiller defekt varlığında olgular iskemik tip olarak değerlendirildi. Başlangıç muayenesinde 23 olgunun 10'u iskemik, 13'ü iskemik olmayan SRVT olarak değerlendirildi.

Steril dPA solüsyonu, 0.1 cc'de 50 µg olacak tarzda BSS ile seyreltilerek hazırlandı. Bu solüsyon daha önceki çalışmalarda tarif edilen saklama yöntemlerine göre -10°C'ta saklandı<sup>11</sup>. Etkilenen göze topikal anestezi ve povidon iyot damlatılması ardından ön kamera parasentezi ile göz yumuşatıldı. 65-100 µg dPA limbustan 3 mm uzaklıkta pars plana bölgesinden girilen 30 G iğne ile vitreus içerisine enjekte edildi. Göz içine enjekte edilen dPA dozunu hesaplarken Johnson ve ark.'nın tavşan gözlerinde yaptığı deneysel çalışmaları temel aldık<sup>12</sup>. İntravitreal enjeksiyon sonrası tüm gözlerde göziçi basıncı 18 mmHg'nin altında olacak şekilde bırakıldı. Enjeksiyon ardından dPA'nın retina yüzeyi ile daha yakın teması amaçlanarak hastaların sekiz saat süreyle yüzüstü yatmaları sağlandı. Hastalara bir hafta süre ile topikal antibiyotik ve steroidler uygulandı. Uygulama sonrası birinci gün, birinci hafta, ikinci hafta, üçüncü hafta, altıncı hafta ve altıncı ayda kontrol muayeneleri yapıldı. Her kontrol muayenesinde düzeltilmiş görme keskinlikleri, pupiller ışık reaksiyonu ve fundus bulguları kaydedildikten sonra FFA çekildi. Görsel değişiklikler iskemik ve iskemik olmayan gruplarda istatistiksel olarak ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

## SONUÇLAR

Akut SRVT olan 23 olgu çalışmamıza alındı. Hastaların sistemik durumları, demografik özellikleri ve ilk muayenelerinde tespit edilen bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm olgular en az altı ay boyunca izlenmiştir. Son kontrol muayenelerinde 23 olgunun sekizi (% 34) 0.5'in üzerinde görmeye sahiptir. Altıncı haftadan başlayarak 23 olgunun 15'inde (% 65) görme keskinliği başlangıç görmesine eşit veya daha iyiydi. İntravitreal dPA enjeksiyonu sonrası fundus görünümünde düzelme görülmüştür.

**Tablo 1.** Çalışma Grubundaki Hastaların Özellikleri

	İskemik SRVO	İskemik olmayan SRVO
Hasta sayısı (n)	10	13
Görme ≥ 0.5	0	2
SRVO süresi (gün)	6 ± 4.5	6.5 ± 5.3
Erkek-Bayan	5 - 5	5 - 8
Diyabet	3	2
Sistemik Hipertansiyon	6	8
Ortalama yaş (yıl±SD)	62±9.5	59±12.1

Enjeksiyon sonrası erken dönemde olguların yaklaşık yarısında makula bölgesi dışında retina hemorajisi alanında artış kaydedilmekle beraber, daha sonraki muayenelerde retina hemorajilerinde ve ödeminde belirgin düzelmeler gözlenmiştir. Sadece iki olguda (1 ve 17 numaralı hastalar) makulada hemoraji bölgesinde genişleme saptanmıştır. 1 numaralı hastada görme düzeyi değişmezken, 17 numaralı hastada görme düzeyi önce 0.1'den 5 mps'ye gerilemiş, son takip muayenesinde ise 0.15'e çıkmıştır. İki olguda makula ödeminde artma saptandı ve bunlardan birinde makula altında sınırlı eksudatif retina dekolmanı gelişti. Bir olgu tedaviden bir hafta

**Tablo 2.** dPA uygulanan hastalarda klinik takip esnasında görme keskinliğindeki (GK) değişimler.

No.	Yaş	APD	dPA ( $\mu$ g)	Başlangıç GK	6. Hafta	3. Ay	6. ay
1.	67	+	65	4 mps	5 mps	5 mps	0.1
2.	29	-	100	0.1	0.2	0.2	0.3
3.	57	-	100	0.3	0.5	0.7	0.9
4.	60	-	90	0.3	Tam	Tam	Tam
5.	45	-	65	0.8	0.3	5 mps	0.1
6.	56	-	75	0.1	4 mps	4 mps	EH
7.	74	-	75	0.4	0.9	0.9	0.9
8.	70	-	75	5 mps	5 mps	5 mps	0.1
9.	77	+	75	5 mps	4 mps	5 mps	0.1
10.	43.	-	75	Tam	Tam	Tam	Tam
11.	54	-	75	0.1	0.2	0.3	0.2
12.	75	-	75	0.2	5 mps	5 mps	0.1
13.	71	+	75	5 mps	0.1	0.1	0.1
14.	65	-	100	0.1	0.8	0.9	0.9
15.	73	+	100	5 mps	4 mps	4 mps	5 mps
16.	53	-	75	0.4	0.4	0.6	0.9
17.	58	+	90	4 mps	5 mps	5 mps	0.15
18.	55	+	100	4 mps	0.7	0.8	Tam
19.	70	+	100	4 mps	0.3	0.3	0.4
20.	52	+	100	4 mps	4 mps	5 mps	4 mps
21.	42	+	100	4 mps	0.1	0.1	0.1
22.	66	-	100	0.4	0.7	0.7	0.9
23.	60	+	100	4 mps	EH	EH	EH

dPA= doku plazminojen aktivatörü, APD:Aferent pupiller defekt, GK:Snellen görme keskinliği, mps:metreden parmak sayma, EH: el hareketleri

sonra iskemik evreye geçti. Üç aylık takip esnasında iki ayrı olgu tedaviden bir hafta sonra iskemik evreye geçti. Üç aylık takip esnasında iki ayrı olgu da iskemik bulgular gösterdi ve bunlara panretinal fotokoagülasyon uygulandı. Buna karşın dPA enjeksiyonu öncesi iskemik fazda olan iki olguda enjeksiyon sonrası belirgin düzelme gözlemlendi ve görmeler 0.2'nin üzerine çıktı, bu iki olguda 100  $\mu$ g dPA enjeksiyonu uygulanmıştı. Olguların hiçbirinde vitreus hemorajisi, endoftalmi veya regmatojen retina dekolmanı gelişmedi. Klinik takip süresince iskemik olan 10 olguya panretinal fotokoagülasyon uygulandı. Bunlardan beşinde erken dönemde iriste rubeozis mevcuttu ancak hiçbir olguda neovasküler glaukom gelişmedi.

Altı aylık takip esnasında, 10 iskemik olgunun yedisinde (% 70) ve 13 iskemik ol-

mayan olgunun onunda (% 70) görme keskinliği arttı veya stabil kaldı. Görme keskinliğindeki düzelme açısından dPA uygulanan iskemik ve iskemik olmayan olgular arasında Ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p>0.05$ )

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Santral retinal ven tıkanıklığı tedavisinde iskemik komplikasyonları önlemede kullanılan konvansiyonel yöntem panretinal fotokoagülasyondur. Son yıllarda SRVT tedavisinde laserle oluşturulan koryoretinal venöz anastomozlar, optik sinir kılıfının dekompresyonu, hemodilüsyon, hiperbarik oksijen tedavisi ve sistemik fibrinolitik tedavi gibi yöntemler denenmişse de tüm bu yöntemlerin etkinliği ve görsel prognoza olan etkileri henüz netlik kazanmamıştır<sup>13</sup>.

Akut santral retinal ven tıkanıklıklarının klinik seyri değişkenlikler gösterir. Santral retinal ven tıkanıklığı çalışma grubu (Central Vein Occlusion Study-CVOS)'nun ve geniş prostektif çalışmaların sonuçlarına göre iskemik olmayan SRVT olgularında iskemik evreye geçiş sıklıkla ilk bir ay içerisinde gelişmektedir<sup>2, 14-15</sup>. Erken dönemde iskemik olmayan SRVT olgularının % 54'ünde ilk bir ay içerisinde yeni iskemik alanlar tespit edilmiştir<sup>14-15</sup>. Ayrıca SRVT'nin doğal seyri esnasında iskemik olmayan her 10 olgudan birinde klasik iskemik tipe dönüşümünün gelişebileceği bildirilmiştir<sup>16</sup>. SRVT'nin doğal seyrini incelemek üzere 160 olguda yapılan bir çalışmada Quinlan ve ark.<sup>16</sup> başlangıçta iskemik olmayan 107 gözün % 50'sinde son görme düzeyinin 0.1 ve altında olduğunu saptamıştır; bunların da sadece % 6'sında altı ay içinde görme düzeyinde artma ve anjiyografik bulgularda düzelme gözlenmiştir<sup>16</sup>.

Sunulan pilot çalışmamızda, dPA enjeksiyonu sonrası altı aylık takip sonrasında SRVT olan 23 olgunun sekizinde (% 35) görme 0.5 ve üzerindedir. Santral retinal ven tıkanıklığı çalışma grubu'nun (CVOS) raporlarında ise dördüncü ayda 155 gözün sadece % 3'ünde görme 0.5 düzeyine erişmişti<sup>2</sup>. SRVT olan hastalarda görme keskinliği en çok ilk bir ay içerisinde bozulmaktadır. Biz çalışmamızda sadece akut ven tıkanıklıklarını dahil etmiştik, buna karşın santral retinal ven oklüzyonu çalışması'nda (CVOS) 3 ay ve daha uzun süreli olgular da değerlendirme kapsamına alınmıştır<sup>2</sup>.

Doku plazminojen aktivatörü fibrin ile temas sonrası plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrinin yıkılmasını ve kan pıhtısının parçalanmasını sağlar. Venöz trombozların tedavisinde trombolitik tedavinin etkinliği pıhtının yaşıyla doğrudan ilişkilidir<sup>10</sup>. Eğer pıhtı taze ise dPA pıhtıyı eritme ve kan akımını tek-

rar sağlama potansiyeline sahiptir. Eski pıhtılarda, fibrin faktör XIII ile çapraz bağlar oluşturur ve dPA ile etkileşime dirençli hale gelir<sup>10-11</sup>.

Deneyisel çalışmalar dPA ile benzer molekül ağırlığına sahip proteinlerin normal retinadan geçebilme yetisine sahip olduğunu göstermiştir<sup>7-9,12</sup>. Örneğin dPA ile benzer molekül ağırlığındaki albuminin vitreus içerisine enjeksiyonun ardından retina altı alanda biriktiği saptanmıştır<sup>9-10</sup>. Tavşan gözünde dPA'nın güvenli dozu 50 µg'dır; buna göre tavşan gözünden yaklaşık üç kat büyük olan insan gözü 150 µg'a kadar dPA'yı tolere edebilir<sup>12</sup>. Vitreus içerisine enjeksiyonun ardından dPA ven tıkanıklığının etkisiyle zaten bozulmuş olan kan-retina bariyerini aşarak kapillere geçerek rezidüel venöz akımla santral retina venindeki pıhtıda tümüyle veya kısmi bir erime oluşturabilir. Venöz pıhtının erimesi makula ödeminin açılması, retina kan dolaşımının normalleşmesi ve görmenin düzelmesiyle sonuçlanır.

Trombolitik ajanların sistemik kullanımı, retina ve vitreus hemorajisi riskini artırmaktadır<sup>17</sup>. Sunulan çalışmamızda göz içine dPA enjeksiyonu ardından erken dönemde yüzeysel retina hemorajilerinde bir artma gözlememize karşın bu durum görsel prognozu olumsuz yönde etkilemedi. Üç haftalık takip sonrasında genel tablonun düzelmesine paralel olarak retina hemorajilerinin büyük kısmı rezorbe oldu; olguların hiçbirinde de vitreus hemorajisi gelişmedi.

Intravitreal dPA uygulaması sonrası görme düzeylerinde belirgin iyileşme saptanmayan olgularda bu durum çeşitli nedenlere bağlanabilir. Bazı SRVT olgularında görsel semptomların geç ortaya çıkması akut dönemin tanısında zamanlama açısından yanılgılara yol açabilir, bu durumda dPA'nın eskimiş pıhtıya etkisi sınırlı kalır. Diğer bir grup hastada retina

perfüzyonunun yetersiz olması görmedeki düzelmenin sınırlı kalmasını doğurabilir. Örneğin çalışma grubumuzdaki iki olguda tedavi öncesi SRVT'ye silioretinal arter tıkanıklığı da eşlik ediyordu. Hemorajik SRVT olgularında vitreusta ve retina kapillerindeki mikropıhtılar dPA'nın asıl tıkanıklığa yol açan ana pıhtıya ulaşana kadar inaktive olmasına sebep olabilir; bu durumda retina venöz basıncı yüksek kalır; sonuçta retinada eksudasyon ve makula ödeminde artma gözlenebilir. Sunulan çalışmamızda iki olgumuzda vitreus içine dPA enjeksiyonu sonrasında ilk hafta içinde makula ödeminde ve eksudasyonda belirgin artma gözledik.

Bizim bu pilot çalışmadaki bulgularımız, vitreus içine enjekte edilen dPA'nın akut SRVT tedavisinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. İntravitreal dPA uygulaması sonrası görme düzeyindeki iyileşmeler gelecekteki klinik çalışmalar için cesaret vericidir. Bu doğrultuda akut SRVT tedavisinde intravitreal dPA uygulamasının görsel prognoza ve ven tıkanıklığının seyrine etkisini daha iyi belirleyebilmek için Türkiye'den kliniğimizin de iştirak edeceği, çok merkezli, prospektif, randomize bir klinik çalışma planlanmıştır. İnanıyoruz ki daha geniş serilerle yürütülecek randomize çalışmalar, akut SRVT tedavisinde intravitreal dPA kullanımının görsel prognoza etkilerini belirlemede daha sağlıklı veriler elde etmemizi sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:271-282.
2. Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion. The central vein occlusion study group M report. *Ophthalmology* 1995; 102:1425-1433.
3. Central Retinal Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal pho-

tocoagulation for ischemic central vein occlusion. The central vein occlusion study group N report. *Ophthalmology* 1995; 102: 1434-1444.

4. Öncel M, Peyman GA, Khoobchi B. Tissue plasminogen activator in the treatment of experimental vein occlusion. *Retina* 1989; 9: 1-7.

5. Holmes DR, Califf RM, Topol EJ. Lessons we have learned from the GUSTO Trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(Suppl): 10S-17S.

6. Lambrou FH, Snyder RW, Williams GA, Lewandowski M. Treatment of experimental intravitreal fibrin with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 619-623.

7. Kimura AE, Reddy CV, Folk JC, et al. Removal of subretinal hemorrhage facilitated by preoperative intravitreal tissue plasminogen activator. *Retina* 1994; 14: 83-84.

8. Takeuchi A, Kricorian G, Hao X-Y, Kenney JW, Marmor M. The rate and source of albumin entry into saline filled experimental retinal detachments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3792-3798.

9. Coll GE, Sparrow JR, Marinovic A, Chang S. Effect of intravitreal tissue plasminogen activator on experimental subretinal hemorrhage. *Retina* 1995; 15:319-326.

10. Loren M. Thrombus age and tissue plasminogen activator mediated thrombolysis in rats. *Thrombus Research* 1989; 56:67-76.

11. Gaffney PJ, Templeman AD, Curtis AD, Campbell PJ. The stability of tissue plasminogen activator (tPA). *Thromb Haemostas* 1983; 50:650-651.

12. Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E, et al. Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 259-263.

13. Fekrat S, Finkelstein D. Current concepts in the management of central retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8: 50-54.

14. Central Vein Occlusion Study Group. Baseline and early natural history report. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1087-1095.

15. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion. A prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996; 103:551-560.

16. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 118-123.

17. Kohner EM, Pettit JE, Hamilton AM, et al. Streptokinase in central retinal vein occlusion: A controlled clinical trial. *Br Med J* 1976; 1: 550-553.