

# Periferik Retina Neovaskularizasyonları\*

Leyla S. ATMACA<sup>1</sup>, M. Pınar ÇAKAR<sup>2</sup>

## SUMMARY

### PERIPHERAL RETINAL NEOVASCULARIZATIONS

Peripheral retinal neovascularization (PRN) is the new vessel growth which is present peripheral to the major vascular arcades. It may be with a variety of ocular and/or systemic diseases. The most common causes of the PRN are retinal vascular diseases with ischemia and inflammatory diseases with possible ischemia. The prototype of PRN is sickle cell disease. In this article clinical features, diagnosis and treatment of the diseases which cause PRN are discussed. *Ret-vit 1995; 3:26-40*

**Key Words :** Neovascularizations, Peripheral retina

Periferik retina neovaskularizasyonu (PRN); büyük damar arkadının periferinde yeni damarların oluşumudur ve birçok göz ve/veya sistemik hastalığa bağlı olabilir. Bu tip neovaskularizasyona yol açan hastalıkların çoğunluğu, retinanın ya iskemiyile birlikte olan damarsal, ya da olası bir iskeminin eşlik ettiği inflamatuvar hastalıklardır. Bunun dışında herediter hastalıklar ve tümörlerde de görülebilir. Birçok hastalıkta (örneğin retinitis pigmentosa) neovaskularizasyona yol açan uyarım kesin olarak bilinmemektedir. PRN nun prototipi, orak hücreli anemideki retinopatidir.<sup>2</sup>

Anjiogenezis; daha önceden mevcut damarlardan yeni kapiller damarların oluşumudur. Vaskülogenezisten farklıdır. Vaskülogenezis; anjioblastların kan damarlarını normal yerinde ve ilk kez oluşturmak üzere farklılaşmasıdır. Oftalmik literatürde neovaskularizasyon anjiogenezis ile eş anlamlı olarak kullanılır. Anjiogenezis hem fizyolojik (yara iyileşmesi), hem de patolojik koşullarda meydana gelebilir. Göz hastalıklarında oluşan neovaskularizasyon hemen her zaman

anormal ve patolojiktir.<sup>3</sup>

### Angiogenesis Mekanizmaları :

İlk araştırmalar gözdeki patolojik anjiogenezisin komşu göz dokularındaki yapı ve fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu yolundadır. 1961 de Ashton iskemik retina tarafından üretilen "vazoproliferatif" bir etkenin sorumlu olduğunu öne sürmüştür. Gözde çok sayıda etkin endotelial mitojenler vardır. Ayrıca inflamasyon; kendi anjiogenetik etkenlerinin yanı sıra, prostaglandin ve interleükin gibi diğer neovaskularizasyon mediatörlerini salan makrofaj ve monositleri çekerek, anjiogenezis uyarımını artırabilir.<sup>3</sup>

Neovaskularizasyon; iske mi, inflamasyon ve diğer nedenlere bağlı olarak gelişebilir, ancak bu gelişimi etkileyen mekanik ve fiziksel bazı etkenler de vardır:

-Yeni damarların oluşumu için gerekli uyarım mevcut olduğunda, damarlar gelişim için direnci en düşük olan yolu kullanırlar. Örneğin; diskte gerçek iç limitan membranın yokluğu burada yeni damar oluşum sıklığını açıklayabilir.

-Ödem, yeni damarların penetrasyonunu kolaylaştırır.

-Neovaskularizasyon; önceden oluşmuş bağ dokusu çatısı üzerinde daha kolay geli-

Geliş:3.3.1995

Kabul:6.3.1995

Yazışma: Ankara ÜTF Göz Hast ABD Cebeci-Ankara

1 Prof Dr AÜTF Göz Hastalıkları ABD

2 Ar Gör Dr AÜTF Göz Hastalıkları ABD

\*TOD Ankara Şubasının 23.12.1994 tarihli mini panelinde tebliğ edilmiştir. Resimler orijinal olup, Prof.Dr.Atmaca'nın özel arşivinden alınmıştır.

şir. Dolayısıyla dekole arka vitreus yüzeyi yeni damarların sıklıkla oluştuğu bir yerdir.<sup>1</sup>

Deneyisel çalışmalar ve klinik bulgular göstermektedir ki; gözdeki neovaskülarizasyonun varlığı ve derecesi anjiogenezinin uyarımı ve baskılanması arasındaki dengeye bağlıdır.<sup>3</sup>

-Kornea, vitreus, retina, retina pigment epitelinde çeşitli anjiogenetik etkenler belirlenmiştir.

-Rekombinant anjiogenetik etkenlerin göz dokularına deneysel implantasyonu sonucu, yoğun neovaskülarizasyon gelişir.

-Hücre hasarının lokal anjiogenetik etken salınımına yol açtığı gösterilmiştir.

-İlerleyici neovaskülarizasyon olan gözlerde anjiogenetik etkenlerin düzeyi yüksektir.

-Sağlıklı gözde kornea ve vitreusun normal damarsız yapısı endojen anjiogenezinin inhibitörlerinin varlığıyla sağlanabilir.

-Spesifik anjiogenezinin inhibitörlerinin dışarıdan uygulanması, deneysel olarak uyarılmış neovaskülarizasyonu baskılar ve geriletir.

Gözdeki neovaskülarizasyona ilişkin ilk bilgilerin çoğu tümörler tarafından indüklenen anjiogeneze ait çalışmalardan köken almaktadır.<sup>3</sup> Tümörlerin büyümesinin anjiogeneze bağlı olduğu gözlemi, araştırmacıları tümörlerden salınabilen anjiogenetik bir etkenin izolasyonuna yöneltmiştir. Bunu takiben farklı dokularda neovaskülarizasyonda etkilenen çok çeşitli ajanlar bulunmuştur.<sup>2</sup>

### Anjiogenezi Uyarıcı Etkenler:<sup>2,3</sup>

-Fibroblast büyüme etkenleri 1-7 (FGF): Bunlardan ikisi (asidik FGF veya FGF-1 ve bazik FGF veya FGF-2), üzerinde en çok çalışılan ve anjiogeneze temel rol oynayan maddelerdir.

-Vasküler endotelial büyüme etkenleri (VEGF)

-Transforme edici büyüme etkeni alfa ve beta (TGF alfa, TGF beta)

-Trombositten türemiş endotelial hücre büyüme etkeni (PD-ECGF)

-Tümör nekroz etkeni alfa (TNF alfa)

-Angiotropin

-Angiogenin

-Düşük molekül ağırlıklı anjiogenetik et-

kenler: 1-bütiril gliserol, prostaglandin E 1, prostaglandin E 2, nikotinamid, adenozin

-Anjiogenetik aktiviteyi arttıran diğer etkenler: inflamatuvar hücreler (mast hücresi, makrofaj), dokunun yerel oksijen yoğunluğu, hücre yapısı ve şekli büyüme etkeninin duyarlılığını değiştirebilir ve anjiogenezi düzenleyebilir.

### Anjiogenezi Baskılayan Etkenler:<sup>2,3</sup>

"Antianjiogenezi" kavramı ilk olarak 1971'de Folkman tarafından solid tümörleri tedavi etmek amacıyla öne sürülmüştür. İlk anjiogenezi baskılayıcısı kıkırdakta saptanmış ve kollajenaz inhibitörleri olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra heparin-steroid birleşiminin in vitro ve in vivo olarak neovaskülarizasyonu baskıladığı gösterilmiştir. "Anjiostatik steroidler" denen, tek görevi anjiogenezinin baskılanması olan ve glukokortikoid veya mineralokortikoid etkilerden bağımsız etki gösteren bir steroid grubu tanımlanmış, bunu diğer anjiogenezi inhibitörleri izlemiştir: anjiostatinler (mantardan türemişlerdir), antiangiogenik ilaç olan fumagillinin sentetik analogları, interferon, trombosit faktör-4, trombospondin ...

Bunların kapiller endotelial hücreler üzerine etki mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir.

Periferik retinadaki retina ve koroid dolaşımı arka kutuptakine oranla daha az ve daha yavaştır. Bu da PRN gelişiminde önemli bir etken olabilir.

### Periferik Retina Neovaskülarizasyonuna Neden Olan Hastalıklar

- A- İskemiyle birlikte olan damarsal hastalıklar
  - Orak hücreli anemi (SC, SS, SB thalessemia, SO Arab)
  - Diğer Hemoglobinopatiler (AC, AS, Beta thalessemia)
  - Eales' hastalığı
  - Küçük damar hiyalinozisi
  - Diabetik retinopati
  - Retina ven dal tıkanıklığı
  - Retina arteriol dal tıkanıklığı
  - Retina embolizasyonu (ör.talk embolisi)
  - Prematüre retinopatisi
  - Ailevi eksudatif vitreoretinopati
  - Hiperviskozite sendromları
  - Oküler iskemik sendromlar
  - Karotid - kavernoöz fistül

- Multiple skleroz
- Gebelik toksemisi
- Sörklajla çöktürme ameliyatları

#### B - İskemiyle birlikte olabilen inflamatuvar hastalıklar

- Sarkoidoz
- Retina vaskülit
- Üveitler
- Birdshot retinokoroidopati
- Toksoplazmozis
- Akut retinal nekrozis

#### C - Diğer nedenler

- İnkontinentia pigmenti
- Familial telenjektazi, spondiloepifizyal displazi, hipotiroidizm, neovaskülarizasyon ve çekinti retina dekolmanı
- Herediter retinal venöz tespahlenme
- Otozomal dominant vitreoretinokoroidopati
- Otozomal dominant neovasküler inflamatuvar vitreoretinopati
- Uzun süreli retina dekolmanı
- Koroid melanomu ve hemanjiomu
- Retinitis pigmentoza
- Retinoskizis
- Kokain alışkanlığı
- Radyasyon retinopatisi

#### A-İskemiyle Birlikte Olan Damarsal Hastalıklar

**-Orak hücreli hemoglobinopatiler:** Orak hücreli anemide hemoglobinin beta zincirleri mutasyona uğramış bir genin ürünüdür ve aminoasit zincirinin altıncı pozisyonundaki glutamik asit yerine valin gelmesiyle oluşmuştur.<sup>4</sup> Hastalığa bağlı retinopatinin 5 evresi vardır (Goldberg) :

- Evre 1 : Periferik damar tıkanıklığı
- Evre 2 : Arteriovenöz anastomozlar
- Evre 3 : Retina neovaskülarizasyonu
- Evre 4 : Vitreus kanaması
- Evre 5 : Retina dekolmanı

Orak hücreli anemide sıklıkla periferik retinada kapiller nonperfüzyon ve deniz yelpazesi (sea fan) şeklinde neovaskülarizasyon gelişir. Bu durumda hastalık proliferatif orak hücreli retinopati olarak adlandırılır. Proliferatif orak hücreli retinopati PRN un tanımlandığı ilk hastalıklardan biridir.

Hastalığın çeşitli tipleri vardır: SS, SC, AS, S Thal. hemoglobinopati

SS kombinasyonu ciddi sistemik komplikasyonlara yol açmasına rağmen göz belirtileri hafiftir. Buna karşılık SC ve SThal tipi daha hafif bir anemi ve sistemik değişikliklerle birlikte daha ağır göz bulgularına yol açar.<sup>5,6</sup> Periferik retinada damar tıkanması ve proliferatif retinopati SS hemoglobinopatiye kıyasla SC hemoglobinopatide daha siktir.<sup>7</sup> Hemoglobin AS ise en hafif formu olup taşıyıcı hasta grubunu oluşturur ve sistemik hastalık veya retina neovaskülarizasyonuna yol açmaz. Ancak retina iskemisi ve neovaskülarizasyonunu uyaran diğer hastalıklarla birlikte (örn. diabet) PRN gelişimini arttırdığı düşünülmektedir. SC hemoglobinopati hastalarda periferik retina iskemisinin nedeni kesin değildir. Tüm kan viskozitesindeki artışla birlikte normale yakın hematokrit düzeyi periferik kapillerdeki kan akımını yavaşlatabilir. Yavaş akım retinanın yüksek oksijen alımına yol açar ve kapillerlerdeki kanı deoksijene eder. Oksijen desatürasyonu ve yavaş akım damar içinde oraklaşmaya yol açmak için yeterlidir.<sup>2</sup>

Neovasküler damarlar normal retinadan periferik iskemik retinaya doğru gelişir. Başlangıçta deniz yelpazesi şeklinde iç limitan membran boyunca ilerler ve düzdür. Zamanla çoğalır ve vitreusa doğru uzanır. Vitreusun çekmesi zayıf damarlar üzerine çekinti yaparak kanamaya neden olur. Flöresein anjiyografide (FA) bu damarlar sızıntı gösterirler ve vitreusta yaygın flöresein birikimine neden olurlar.<sup>4</sup>

Elektroretinografide PRN'u olan hastalarda normal kişilere ve neovaskülarizasyonu olmayan hastalara kıyasla hem a dalgası, hem b dalgası amplitüdünde azalma olduğu saptanmıştır.<sup>8</sup>

Proliferatif orak hücreli retinopati, periferik hipoksik retinanın periferik dağınık ışık koagülasyonu ile tedavisi sonucu gerileme gösterir.<sup>9</sup> Işık koagülasyonu birincil olarak besleyici arteriollerin ve ikincil olarak tüm neovasküler lezyonun kapatılması şeklinde yapılabilir.<sup>10</sup> Çekilmeyen vitreus kanaması, retinada çekinti, retina dekolmanı ve epiretinal membranlar proliferatif orak hücreli retinopatide vitrektomi endikasyonlarını oluşturur.<sup>2</sup> Bu hastalarda vitreoretinal cerrahi oldukça zor olup ameliyat sonrası ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Ön segment iskemisi, eritrositlerin göz içi oraklaşmasına

ikincil glokom, iyatrojenik yırtık bunlar arasındadır. Proliferatif orak hücreli retinopatide vitreus bantlarının Nd-YAG laser ile tedavisine ait çalışmalar da vardır ancak, çok iyi seçilmiş olgularda uygundur ve görmeyi tehdit eden ciddi komplikasyonlara yol açabilir.<sup>11</sup>

**-Diğer hemoglobinopatiler:** Hemogloblin AC de ve Hemogloblin C-beta talesemide periferik retinada deniz yelpazesi neovaskülarizasyonun bildirildiği birkaç olgu vardır. Ancak bu hemoglobinler oraklaşmadığı için neovaskülarizasyonun kaynağı tam olarak bilinmemektedir.<sup>1,2</sup>

**-Eales' hastalığı:** Nedeni bilinmeyen, tıkaçıcı bir vaskülopati olup, birincil olarak periferik retinayı tutar. Daha önceleri genç erişkinlerde görüldüğü söylenmişse de, tüm yaşlarda görülebilir ve genellikle iki taraflıdır.<sup>12</sup> Hastalık % 67-80 oranında erkeklerde görülmektedir. Tıkaçıcı olayın belirgin olarak venöz dolaşımı etkilediği birçok olguda bildirilmiştir. Hastalığın, tüberkülin veya diğer antijenlere duyarlı olgularda periferik venlerin duvarında lokal hipersensitivite reaksiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir.<sup>10</sup> Damar kılıflanması ve periferik retina venlerinin fokal olarak tıkanması hastalığın erken döneminde gelişir. (Res 1) Temporal retina daha sık etkilense de nonperfüze alanlar ilerleyerek arka kutbu tutabilir.<sup>12</sup> Normal ve iskemik retina sınırında deniz yelpazesi şeklinde neovaskülarizasyon gelişir.<sup>2</sup> (Res 2a,b) Atmaca 466 Eales olgusunda en sık gözlenen retina lezyonunun neovaskülarizasyon olduğunu göstermiştir. Bu neovaskülarizasyon arka vitreus yüzeyi boyunca yayılır ve tekrarlayıcı vitreus kanamalarına neden olur. Neovaskülarizasyona fibröz doku eşlik eder (Res 3). Bu fibrovasküler dokunun kontraksiyonu sonucu çekinti ve/veya yırtıklı retina dekolmanı oluşabilir. Neovaskülarizasyon, laser tedavisiyle gerileyince bu vitreoretinal proliferasyon gliotik bir nedbe dokusu halini alır. Neovaskülarizasyon diskte ve iriste de meydana gelebilir. Hastalığa ayrıca oküler inflamatuvar belirtiler, kistoid makula ödemi, ven dal tıkanıklığı, arka vitreus dekolmanı, retina kanaması, santral retina ven tıkanıklığı, neovasküler glokom da eşlik edebilir.<sup>13,14</sup>

Hastaların muayene aralıklarıyla takibi gereklidir. Erken ışık koagülasyonu Eales' hastalığının tedavisinde esası oluşturur. Işık

koagülasyonu retina lezyonlarının kapatılmasında ve görmenin korunmasında oldukça yararlıdır. Atmaca, ışık koagülasyonu uyguladığı 359 olguluk bir seride görmenin %12.3 oranında arttığını, %77.4 oranında değişmediğini, % 10.3 oranında da azaldığını bildirmiştir.<sup>15</sup> Neovasküler oluşumlar, mikroanevrizmalar, nonperfüze alanlar ışık koagülasyonu ile doğrudan kapatılır. (Res 4a,b) Proliferan retinit şeklinde vitreusa kabarıklık gösteren olgularda toplayıcı vene ışık koagülasyonu yapılabilir. Disk neovaskülarizasyonunda ise panretinal ışık koagülasyonu uygulanır.<sup>13</sup> Eğer neovaskülarizasyon arka kutup boyunca yaygın proliferasyon göstermişse veya vitreusa büyük oranda bir ilerleme yapmışsa ışık koagülasyonu yararlı olmaz.<sup>10</sup> Altı ay içinde emilmeyen vitreus kanamalarında ve retina çekintisinde pars plana vitrektomi gereklidir. İskemik alanlar ve neovaskülarizasyonlar vitrektomi sırasında endolaser ile kapatılabilir.

**-Küçük damarların hiyalinozisi:** Kapiller, arteriol ve venüllerde ilerleyici hiyalinozis sonucu sindirim sistemi, böbrekler, deri ve beyinde damar lezyonlarına yol açan ailevi bir sendromdur. Periferik retinada iskemi, PRN ve korioretinada nedbe dokusuna neden olur.<sup>2</sup>

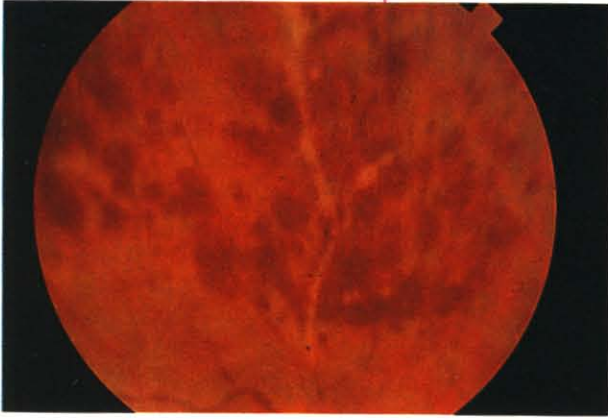
**-Diabetik Retinopati:** Disk neovaskülarizasyonu dışında, geniş iskemik retina alanlarına yakın retina neovaskülarizasyonları da gelişir.<sup>2</sup> (Res 5) Proliferatif diabetik retinopatide (PDR) flöresein anjiyografi ile üç tip kapiller nonperfüzyon tanımlanmıştır<sup>16,17</sup>

-A tipi: Kapiller nonperfüzyon midperiferdedir, % 83.7 oranında görülür. Erken retina neovaskülarizasyonu (Res 6) ve fokal maküller ödeme yol açar. Disk neovaskülarizasyonu gelişebilir.

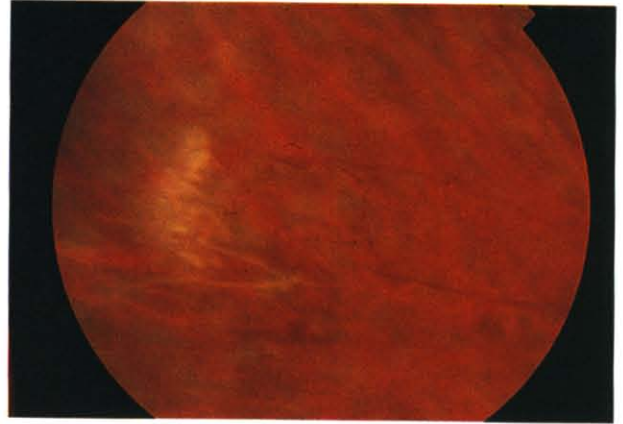
-B tipi: Tüm retinada yaygın iskemi vardır. % 8.1 oranında görülür. Erken disk neovaskülarizasyonu ve iskemik makülopatiye neden olur.

-C tipi: Kapiller nonperfüzyon periferik retina ile sınırlıdır. % 8.1 oranında saptanır. Çok sayıda retinal yeni damarlar vardır, makülopati ve disk neovaskülarizasyonu gelişmez.

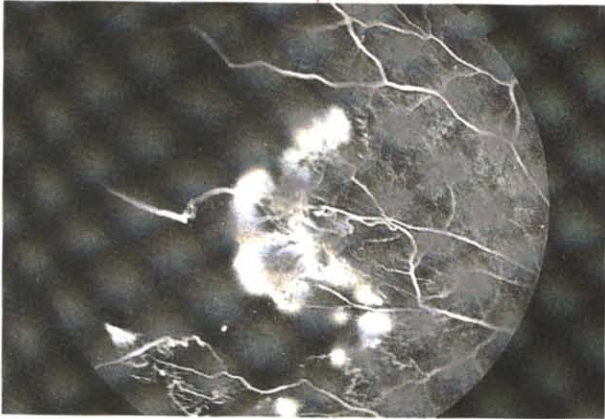
Vitreus kanaması gibi retinanın görülmesine engel bir durum yoksa panretinal ışık koagülasyonu PDR yi tedavi etmede yararlı



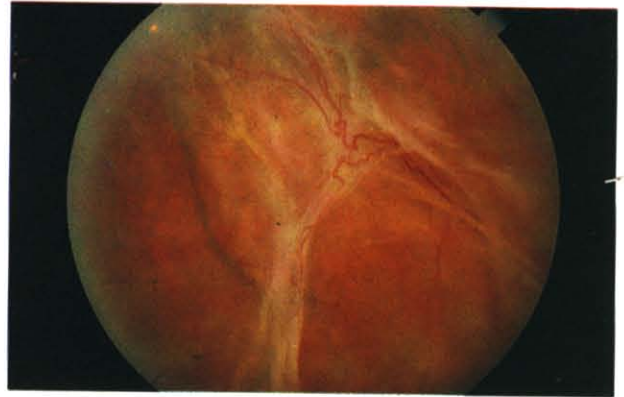
Res 1: Eales' hastalığında retina ven tıkanıklığı ve damar kıvrılması



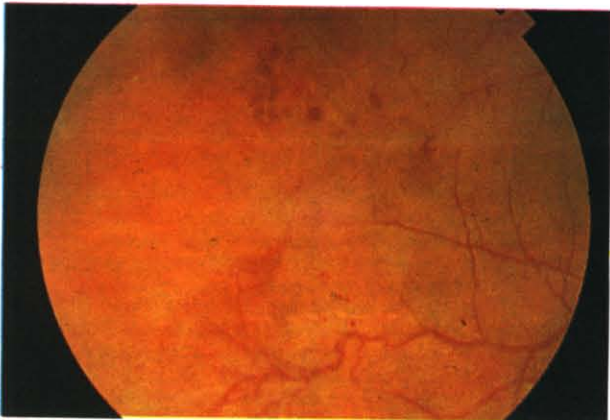
Res 2a: Hipoksik alanda gelişmiş retina neovaskülarizasyonu



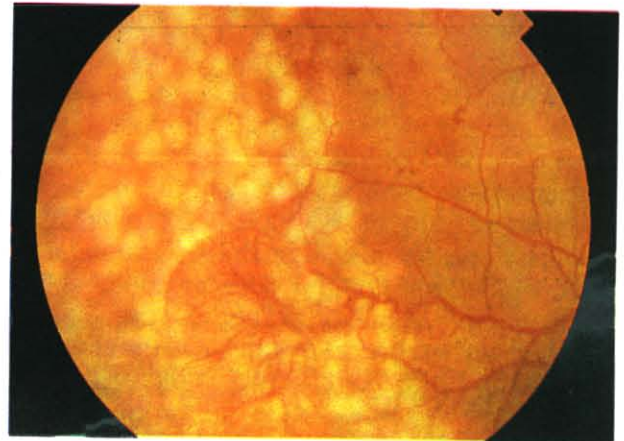
Res 2b: Aynı olgunun anjiografik görünümü



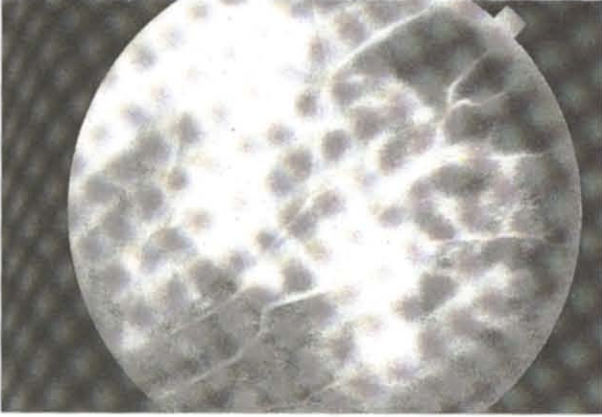
Res 3: Fibröz doku proliferasyonu



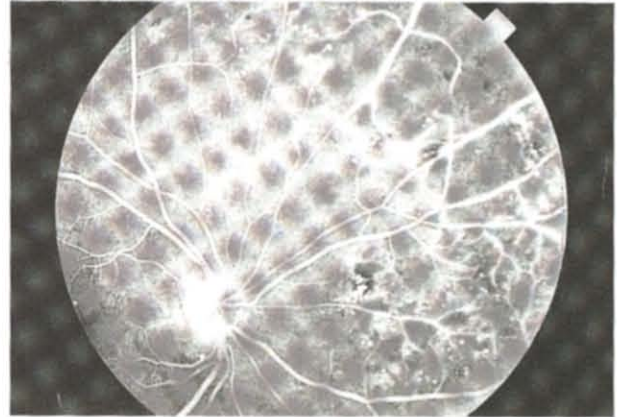
Res 4a: Hipoksik alanda gelişmiş retina neovaskülarizasyonu



Res 4b: Laser ışık koagülasyonundan hemen sonra



Res 5: Diabetik retinopatide retinada hipoksik alan ve neovaskularizasyonlar



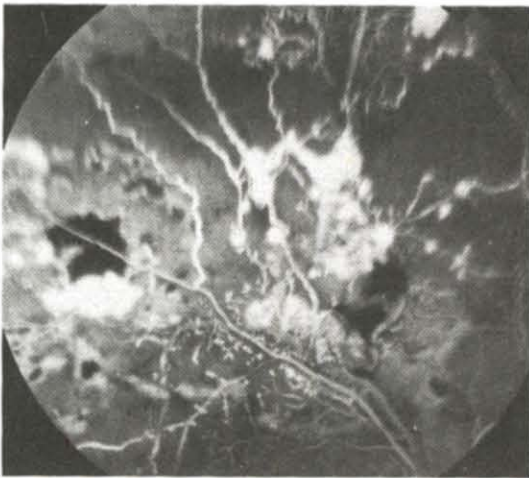
Res 6: Midperiferde hipoksik alanlar

olabilir. PRN iskemik retinanın yakınına yapılan yerel ışık koagülasyonuna da cevap verir.<sup>2,18</sup> Retina neovaskularizasyonunun laser tedavisinden sonraki prognozu retina iskemisinin tipiyle ilişkilidir. Yaygın iske mi olan B tipi prognozu en kötü olanıdır, bunu sırasıyla midperiferik ve periferik iske mi izler. Tedaviye başlangıçta olumlu yanıt veren olgularda nüks gelişimi için kritik dönem tedaviyi izleyen ilk 3-4 aydır.<sup>17</sup> Vitrektomi; vitreus kanaması, vitreoretinal çekinti ve proliferatif dokunun uzaklaştırılmasını sağlayabilir.

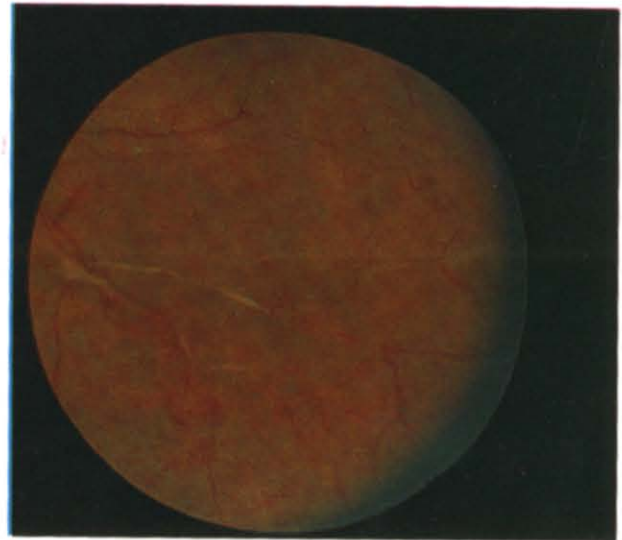
İnsüline bağımlı diabetik hastalarda kan şekerinin sıkı kontrolünün background diabetik retinopati gelişimini geciktirdiği ve önlediği, background diabetik retinopati olgu-

larda ise proliferatif ve ciddi nonproliferatif retinopati gelişme sıklığının yanısıra laser tedavisine ihtiyaç duyulan hasta sayısını da azalttığı söylenmektedir.<sup>2,18</sup>

**-Retina ven dal tıkanıklığı:** Dal tıkanıklığına bağlı gelişen neovaskularizasyon daha çok retinadadır.(Res 7) Genellikle normal ve iskemik retina sınırında(Res 8), nadiren de dal tıkanıklığı alanından uzakta gelişir. Disk neovaskularizasyonu çok daha azdır, olduğunda da retina neovaskularizasyonu ile birlikte dir. % 22-24 olan retina neovaskularizasyonu gelişme sıklığının retinal iske mi alanı beş disk çapı veya üzerinde olduğunda % 36 ya çıktığı bildirilmiştir.<sup>12</sup> İskemik retina bölgesine uygulanan ışık koagülasyonu neovaskularizasyonu ve daha sonra gelişebilecek vitreus kanaması-



Res 7: Ven dal tıkanıklığı sonucu gelişen hipoksik alan ve neovaskularizasyonların anjiografik görünümü



Res 8: Sekel döneminde hipoksik alanda gelişmiş neovaskularizasyon ve kılıflanmış damarlar

nı önleyebilir. Çekinti retina dekolmanı ve epiretinal membranlar vitrektomi ile iyi temizlenir.

**-Retina arterioller dal tıkanıklığı:** PRN un nadir nedenlerindedir. Retina arterioller dal tıkanıklığına bağlı PRN gelişen diabetik hastalar yayınlanmıştır. Diabet arterioller tıkanmaya katkıda bulunan bir etken olabilir. Arterioller tıkanmada neovaskularizasyonun nadir olmasının nedeni iç retinanın infarktı sonucu neovaskularizasyonu uyaramaması olabilir. (İskemik retina canlıdır ve anjiogenik madde açığa çıkarma yeteneğindedir.)<sup>2</sup>

**-Retina embolizasyonu:** Talk içeren hapları ezip intravenöz olarak enjekte eden ilaç bağımlılarında partiküllerin koriokapillaris ve küçük retina damarlarını tıkanması sonucu disk ve retina neovaskularizasyonu, ikincil vitreus kanaması ve retina dekolmanı gelişebilir.<sup>4</sup> Romatizmal kalp kapakçık hastalığına bağlı damar embolisi sonucu PRN gelişen bir olgu da bildirilmiştir.<sup>2</sup>

**-Prematüre retinopatisi:** İlk önceleri retro-lental fibroplazi olarak adlandırılan hastalık, klasik olarak prematüre bebeklerde oksijenin indüklediği vitreoretinal bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hemen her zaman retina damarlanması tamamlanmamış bebeklerde ve özellikle de 1.5 kg dan düşük doğum ağırlıklı, oksijen tedavisi görmüş prematüre bebeklerde iki taraflı olarak gelişir. Tam oluşmamış retina damar ağacının oksijene olan duyarlılığı sorumlu tutulur. Periferik retinanın damarlanması hipoksik ortamda, intrauterin dördüncü ayda başlar ve doğumdan sonrasına kadar sürer. Temporal retinanın damarlanması en son olarak gelişir ve ancak doğumdan sonra tamamlanır.<sup>19</sup> Prematüre retinopatisindeki neovaskularizasyonda; hiperoksijene, damarsız retinadaki iğ şekilli hücrelerin (spindle hücre) periferde indükleyici rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>20</sup>

Prematüre retinopatisi uluslararası sınıflandırmaya göre 5 evreye ayrılır :

-Evre 1: Demarkasyon hattı (damarlı ve damarsız retina sınırındadır, düz, ince ve beyazdır)

-Evre 2: Ridge (demarkasyon hattı kalın pembe ve retina yüzeyinden kabarık hale gelir)

-Evre 3 : Ridge ile birlikte ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon (retina yüzeyinde olup, vitreusa doğru uzanır, retina ve vitreus

kanaması gelişir.)

-Evre 4 : Subtotal retina dekolmanı (4a :ekstrafoveal/4b : foveayı tutan)

-Evre 5 : Total retina dekolmanı (retina huni şeklini almıştır)

**-"Plus disease"** : Arka kutupta venlerde genişleme ve arteriollerde kıvrım artışı vardır. Fibrovasküler proliferasyon gelişiminden önce, damarlı-damarsız retina sınırında neovaskularizasyon görülür. Bu muhtemelen damarsız retinadan anjiogenik etkenlerin salınımı sonucudur. Vazoproliferatif cevap damarsız retinanın genişliğiyle doğru orantılıdır.<sup>12</sup> Eğer periferik retinanın normal damarlanması devam eder ve neovaskularizasyon yaygın hale gelmeden önce tamamlanırsa, neovaskularizasyon gelişimi durur ve kompliasyonları çok azalır.<sup>2</sup>

Tedavi vazoproliferatif cevap kaynağının ortadan kaldırılması ile sağlanabilir. Bu amaçla periferik retinanın ışık koagülasyonu veya krioterapi ile ablasyonu yoluna gidilir.<sup>12</sup> Evre 3(+), hastalığın kendiliğinden gerileme ihtimalinin çok az olduğu, yüksek oranda çekinti retina dekolmanının geliştiği bir evredir. Bu olguların krioterapi ile tedavisinin anatomik olarak ve görme yönünden oldukça başarılı ve güvenilir olduğu bildirilmiştir.<sup>21,22</sup> Işık koagülasyonu için hastalığın ilerlediğinin gözlenmesi gereklidir. Çünkü olguların % 85-90'ı kendiliğinden gerileme dönemine girer. Neovaskularizasyon ve fibröz doku elemanlarının arttığı ilerleyici hastalıkta ışık koagülasyonu tek göze yapılmalı, diğer göze kendiliğinden gerileme fırsatı verilmelidir.<sup>10</sup> Dekolman cerrahisi ve ileri olgularda vitrektomi, prematüre retinopatisinin tedavisinde uygulanan yöntemlerdir. Vitreoretinal cerrahi için fundusun iyi aydınlanması gereklidir. Ayrıca makula gelişmesi kısıtlı kaldığı için 5-6 aylıktan daha küçük bebeklere yapılması önerilmemektedir. Diğer yandan 9 aydan sonra kalıcı fotoreseptör hasarı oluşabileceği göz önünde bulundurularak ameliyatın 5-9 ay arasında yapılması en uygunudur.<sup>23</sup> E vitaminin nedbeleşmeye gidişi azalttığı, bunun da risk grubu bebeklerde ilk 12 saatte yapılmasının anlamlı olduğu bildirilmektedir.<sup>24</sup>

Evre 1 ve 2 deki gözlerde periyodik izlem, Evre 3 de krio tedavisi, Evre 4b ve 5'de dekolman cerrahisi ve vitreoretinal cerrahi önerilir. Evre 4a da dekolman yüzeyi düzgün ve iki kadrandan az ise beklenir, kendiliğinden yatışmazsa ameliyat edilir.<sup>23</sup>

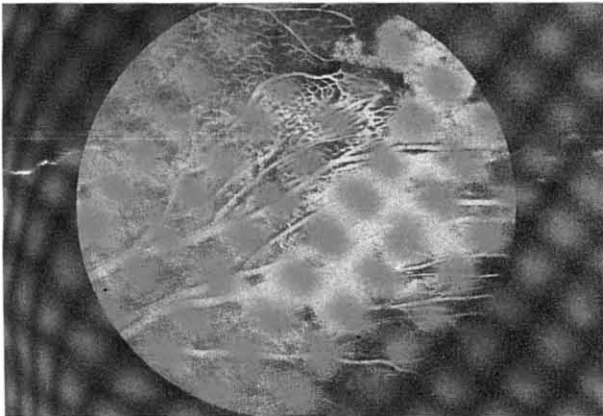
**-Ailevi eksudatif vitreoretinopati:** Klinik olarak prematüre retinopatisine benzer ancak normal doğum ağırlıklı miadında çocuklarda olması, oksijen tedavisi öyküsünün olmaması ve otozomal dominant herediter geçiş göstermesi ile ayrılır. Retina damarlanması tamamlanmadan normal vaskülogenezisin durması sonucu gelişir. Damarsız retinanın yanısıra retina eksudasyonu, disk ve makulada çekinti, retina dekolmanı ve retinal pliler hastalığın karakteristik özelliklerindedir. Temporal retina, neovaskülarizasyonun en sık geliştiği yerdir (Res 9). Neovaskülarizasyonu uyaran damarsız retinanın kriopeksi ile ablasyonu veya laser ışık koagülasyonu aktif proliferasyonu durdurabilir. Aile öyküsünün olduğu yenidoğanda damarsız retinanın saptanması halinde koruyucu olarak krioterapi veya ışık koagülasyonu yapılması önerilmektedir.<sup>2,12,25</sup>

**-Hiperviskozite sendromları:** Kanın hücresel elemanları veya proteinlerinde anormal artışlar kan viskozitesini arttırabilir. Kronik lösemilerde, özellikle de kronik miyeloid lösemide kan lökosit düzeyinde belirgin artışa bağlı hiperviskozite sonucu periferik retinanın kan akımında durgunlaşma ve kapiller nonperfüzyon gelişir. Perivenöz kılıflanma ve mikroanevrizma haricinde normal-iskemik retina sınırında deniz yelpazesi şeklinde PRN gelişebilir.(Res 10) Bu hastalarda beyaz hücre sayısı çok yüksektir (100.000/mm ün üzeri). Disproteinemilere bağlı hiperviskozite, retina kan akımında durgunluk ve kapiller nonperfüzyona yol açsa da PRN u bildirilmemiştir.<sup>1</sup>

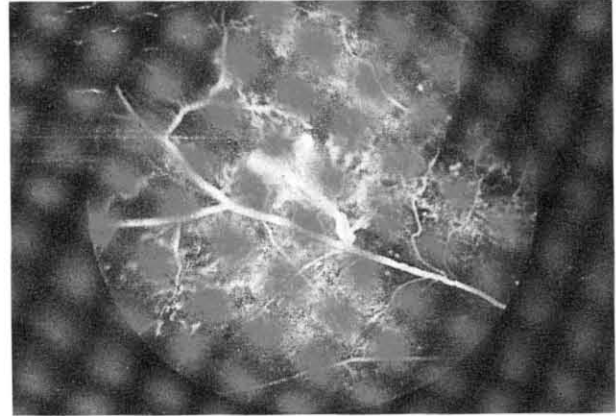
**-Oküler iskemik sendromlar:** Oküler iskemik sendrom gözün hipoperfüzyonundan kaynaklanan ilerleyici bir hastalık olup, hem ön, hem de arka segmenti etkiler. Karotit artere ait tıkaçıcı plakların sonucudur. Karotisin tıkanmasına bağlı olarak göz içindeki arteriyel basınç düştükçe doku perfüzyonu retinanın metabolik gereksinimlerini karşılayamaz hale gelir. Yaygın oküler iskemiye yanıt olarak PRN ve disk neovaskülarizasyonu gelişebilir. Nedenleri arasında arterit (Takayashu hastalığı), ateroskleroz, sifiliz, karotit arter diseksiyonu sayılabilir. Hastalarda retina dolaşımının yanısıra koroid dolaşımı da bozulmuştur. Panretinal ışık koagülasyonu en sık başvuru tedavi yöntemlerindedir. Dağınık ışık koagülasyonu ve kriopeksinin de bazı olgularda etkin olduğu bildirilmiştir.<sup>2,17,26</sup>

**-Karotid kavernöz fistül:** Arteriel ve venöz sistem arasında anormal bir bağlantı olması sonucunda oküler iskemi gelişir. PRN ve disk neovaskülarizasyonunun bildirildiği bir tek olgu vardır. Ancak bunun kanın şantlaşmasına mı, yoksa cerrahi tedavisi sırasında karotisin kapatılması sonucu gelişen iskemiye mi bağlı olduğu tam olarak bilinmemektedir.<sup>1,2</sup>

**-Multiple skleroz:** Merkezi sinir sistemi beyaz cevherinin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. Göz hekimlerince en sık saptanan belirtileri göz hareketlerinde ağrı ile birlikte tek gözde görme kaybı (optik nörit), görme bulanıklığı veya horizontal diplopi (internükleer oftalmopleji) ve çeşitli oküler ossilasyonlardır. Ayrıca görme alanı defektle-



Res 9: Ailevi eksudatif vitreoretinopatide temporal retinada neovaskülarizasyon



Res 10: Kronik miyeloid lösemide mikroanevrizmalar, retina neovaskülarizasyonu



ri, 3., 4. ve 6. sinir felci gelişebilir. Retina tutulumu periflebite bağlı venöz kılflanma ve retina sinir lifi demetinde defekt şeklinde kendini gösterir.<sup>19</sup> Retina periflebiti olguların %10-20' sinde saptanır, asemptomatiktir ve sistematik incelemeler sırasında tesadüfen bulunur. Genellikle periferik yerleşimli ve iki taraflı olarak gözlenir. Periferik retina iskemisi gelişmesi ise daha nadirdir, ilerleyici bir yayılım gösterir ve normal-iskemik alanların sınırında neovaskularizasyon gelişimine yol açar.<sup>27</sup>

Periflebite yönelik antiinflamatuvar tedavi yararlı olabilir. İskemi meydana geldiğinde, iskemik alanın bölgesel ablyasyonu PRN nu önlemek ve kontrol etmekte tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi olmalıdır.<sup>2</sup>

**-Gebelik toksemisi:** Ödem, proteinüri, yüksek kan basıncı ve konvülziyonlarla karakterize sistemik bir hastalıktır. Bazen retina tutulumu yapabilir. Bu tutulum genellikle hipertansif retinopati ve koroidal Elschnig spotları şeklindedir. Ancak iki taraflı periferik proliferatif retinopati gelişimi de bildirilmiştir. Retina iskemisi iki nedenle oluşur: yüksek kan basıncına ikincil vazokonstriksiyon ve dissemine intravasküler koagülasyon. Kapiller yataklarda fibrin-trombosit toplanması sonucu kapiller tıkanma, iskemik ve takiben proliferatif retinopati gelişir. Laser ışık koagülasyonu ile neovaskularizasyonları gerilediği bildirilmiştir.<sup>28</sup>

**-Sörklajla çöktürme ameliyatı:** Sıkı ve yüksek konumlu sörklaj koroid yoluyla öne doğru seyreden arka siliar arterlerin distorsiyonuna yol açar ve basıncı skleradan oblik olarak geçen vorteks venleri üzerine yansır. Arka siliar arterlerin azalan dolaşımı ve vorteks venlerinin artan basıncı ön segment iskemisi ve konjesyonuna yol açar. Sörklaj ameliyatı sonrasında PRN da bildirilmiştir.<sup>29</sup> PRN nun nedeni kronik retina dekolmanından kaynaklanan kronik retina iskemisi de olabilir. Krioterapi ile tedavisinden başarılı sonuç alınmıştır. İskemi ve konjesyon sörklaj materyelinin gevşetilmesi veya kesilmesi suretiyle getirilebilir.

### **B-İskemiyle Birlikte Olabilen İnflamatuvar Hastalıklar**

İnflamatuvar hastalıkların birçoğunda retina, disk, iris neovaskularizasyonu olabilir. İnflamasyonun damarsal tutulumu iskemiyeye

yol açtığı için neovaskularizasyon gelişiminde inflamatuvar hücrelerin rolü ile iskeminin ayırımını yapmak zordur.<sup>2</sup>

**-Sarkoidoz:** Her organ sistemini fakat özellikle de akciğerler, torasik lenf nodülleri, deri ve gözü tutabilen, granümatöz bir inflamasyondur. 20-30 ve 50-60 yaşları arasında olmak üzere iki pik yapar. Kadınlarda erkeklerden daha fazladır. HLA fenotipi ile ilişkisi belirlenmemişse de HLA B8 in sarkoidozla ilişkisi olabilir.<sup>30</sup> Nedeni kesin olarak bilinmez. Çeşitli antijenlere karşı immün yanıt bozukluğundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Göz tutulumu % 20 ile 30 arasında değişmektedir. Gözde konjonktiva, uvea, optik sinir ve orbitayı etkiler. Arka segment lezyonları genellikle ön segment lezyonları ile birlikte. İzole arka üveitlerin, tüm sarkoid üveitlerinin % 15' ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Lezyonların periferde ve minör oluşu, ön segment lezyonları ve komplike kataraktan dolayı gizli kalmaları bu oran düşüklüğünü açıklayabilir.<sup>31</sup> Sarkoidozun retina lezyonları retina vasküliti (makula ödemi, perivasküler eksudasyon, damar kılflanması, dal tıkanması, iskemik, retina ve disk neovaskularizasyonu), epiretinal membranlar (çekinti retina dekolmanı, retina yırtığı) ve retina granülomudur.<sup>12</sup>

Neovaskularizasyon için gerekli uyarım, bir veya daha fazla venin inflamatuvar tıkanıklığını takiben gelişen retina iskemisi veya inflamatuvar hücreler tarafından salınan etkenler olabilir.<sup>2</sup> Nedeni ne olursa olsun neovasküler proliferasyon vitreus kanamasına yol açabilir. Neovaskularizasyon arka segment tutulumu olan hastaların % 1-5 inde meydana gelir. Orak hücreli anemideki deniz yelpazesi şeklindeki neovaskularizasyona çok benzer. PRN olan bir hastada hem sarkoidoz, hem orak hücreli anemi birlikte saptanmıştır.<sup>12</sup>

Hem retina, hem de disk neovaskularizasyonunun hastaların % 50 sinde sistemik tıbbi tedavi ile gerilediği gösterilmiştir. Retina neovaskularizasyonlarına komşu iskemik alanlara lokal grid ışık koagülasyonu uygulanmasının retinadaki anormal damarların gerilemesi için yeterli olabileceği söylenmektedir. Disk neovaskularizasyonu tekrarlayıcı vitreus kanamalarına yol açıyorsa panretinal ışık koagülasyonu önerilir. Çekilmeyen vitre-

us kanamaları, epiretinal membranlar, çekinti veya yırtıklı retina dekolmanında vitrektomi, duruma göre skleral çöktürme, intravitreal gaz veya silikon enjeksiyonu yapılır. Vitrektomi sırasında aktif neovaskülarizasyonlar, yerine ve yayılımına göre endolaser veya periferik kriopeksi ile tedavi edilir. Vitrektomi aynı zamanda göz içindeki inflamatuvar yarımını azaltıcı bir etken olabilir.<sup>12</sup>

**-Retina vaskülit:** Vaskülit kan damarlarının inflamasyon ve nekrozu ile karakterize bir tablodur. Çoğu doğrudan veya dolaylı olarak immünopatolojik olaylarla ilgilidir. Retina vaskülitinde otoimmün mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Venlerde lokal veya yaygın kılıflanma, retinada kanama ve infiltrasyon, retina ödemi ve kistoid makülopati gelişebilir, vitreus da olaydan etkilenir.<sup>32</sup> Retina vaskülit sistemik vaskülit veya üveitle birlikte olabilir. Neovaskülarizasyon iske mi, inflamasyon veya her ikisinin sonucudur.<sup>2</sup>

**-Behçet Hastalığı;** arter ve venleri tutan tıkaçıcı, nekrotizan bir vaskülitir. Göz tutulumu olan olguların % 50-81'inde fundus bulguları vardır. Atmaca arka segment tutulumunu % 93 olarak bildirmiştir. Disk hiperemisi, makula ve disk ödemi, damar kılıflanması, retinada eksuda ve kanama en sık görülen arka segment bulgularıdır. Daha az oranda (%6-8) retinada kapiller nonperfüzyon, ven dal tıkanıklığı, disk ve retina neovaskülarizasyonu gelişir ve hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkiler.(Res 11) Atmaca, retina neovaskülarizasyonu ve kapiller nonperfüzyon alanlarına laser ışık koagülasyonu uyguladığı gözlerin tümünde neovaskülarizasyonun kaybolduğunu bildirmiştir. Behçet ve diğer inflamatuvar hastalıklarda retina ve disk neovaskülarizasyonlarının immünsüpresif tedavi ile gerileyebileceği, bu nedenle laser ışık koagülasyonunun tekrarlayan vitreus kanamalı ve belirgin kapiller nonperfüzyonu olan olgulara uygulanması gerektiği şeklinde görüşler de vardır.<sup>33-36</sup>

**-Sistemik Lupus Eritematozus;** birçok organ sistemini etkileyen inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Göz bulguları genellikle retinada sınırlanmış olup sistemik hastalığın alevlendiği dönemde görülür. Yumuşak eksudalar, yüzeysel kanamalar, retina ve optik disk ödemi en sık görülen bulgulardır.<sup>37</sup> Kapiller ve küçük-orta boy da-

marların trombozuna neden olarak proliferatif retinopatiye yol açar. Proliferatif lupus retinopatisi normal antinükleer antikor titrelerine ve normal serum kompleman düzeyine rağmen gelişebilir.<sup>2</sup>

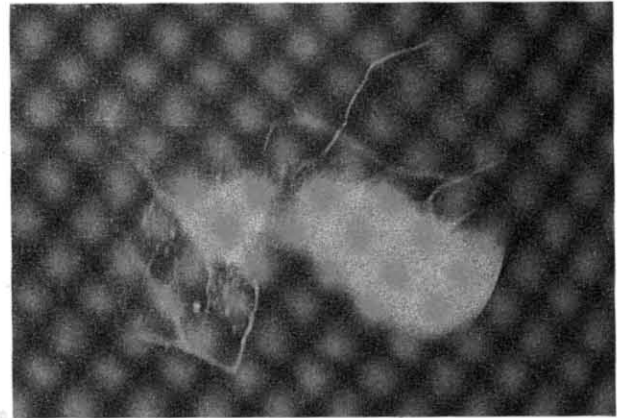
**-Multifokal hemorajik retina vaskülit** de PRN na neden olabilir.

**-Enfeksiyona ikincil vaskülitlerde** vasküler tıkanma, iskemi ve neovaskülarizasyon gelişebilir

**-Üveitler:** Pars planitlerde ve diğer kronik üveitlerde diskin yanısıra orra serrata, pars plana ve alt retinada fibrovasküler membran gelişebilir. Periferik dağılık ışık koagülasyonu ile durum kontrol altına alınabilir.<sup>2</sup>

**-Birdshot retinokoroidopati:** Fundusta çok sayıda diffüz olarak dağılmış krem renkli depigmentasyon odakları ile karakterize olan, alevlenme ve sönmelerle seyreden, her iki gözü simetrik olarak tutan ve ciddi görme azalmasına yol açabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Koroiddeki odaklara ek olarak kronik vitrit, retina vaskülit, optik disk ödemi ve kistoid makula ödemi görülür.<sup>12</sup> Retina neovaskülarizasyonu muhtemelen vaskülitte ikincildir.

**-Toksoplazmozis:** Enfeksiyöz retinitin en sık görülen nedenlerindedir. Toksoplazma gondii, zorunlu hücre içi bir parazit olup insan ve hayvanları etkiler. Oküler toksoplazmozisin en sık nedeni intrauterin enfeksiyondur. Doğumsal toksoplazmozisli hastaların % 75-80'inde retinokoroidit vardır ve yaklaşık % 85' i iki taraflıdır. Nekrotizan bir retinite yolaçabilir.<sup>38</sup> Retinit odakları arter ve venle-



Res 11: Behçet hastalığına bağlı retina vaskülitinde periferik retinada neovaskülarizasyon ve hipoksik alanlar

rin tıkanmasına, iskemi ve PRN na neden olabilir. PRN gelişimine inflamasyon da katkıda bulunur.

**-Akut retinal nekrozis:** Granümatöz ön üveit, vitrit, periferik nekrotizan retinit, retina vaskülit, optik nöropatiden oluşan bir sendromdur. Arteriollerde endotelial ödem, trombüs ve fibrine bağlı tıkanmalar olur. Herpes ailesine ait virüsler sorumlu tutulur.<sup>12</sup> İnflamatuar hücrelerden salınan anjiogenik etkenler veya retina iskemisi nedeniyle retina neovaskülarizasyonu gelişebilir. Vitrektominin; inflamatuvar hücreleri, anjiogenik etken kaynağını ve neovaskülarizasyonun destekleyici çatısını ortadan kaldırarak neovaskülarizasyonu geriletmiş bildirilmektedir.<sup>2</sup>

### C-Periferik Retina Neovaskülarizasyonunun Diğer Nedenleri

**-İnkontinentia pigmenti:** X e bağlı dominant geçiş gösterir. Deride pigmentasyon bozukluğu, alopesi, diş anomalileri, optik atrofi, falsiform pliler, retinada yama tarzı beneklenme, katarakt, nistagmus, şaşılık, konjunktivada pigmentasyon ve periferik damarsız retina ile karakterize bir sendromdur.<sup>39</sup> Periferik retinadaki damarsızlığın nedeni bilinmemektedir. PRN vitreus kanaması ve retina dekolmanına neden olabilir. Krioterapi PRN nun gelişimini önler veya gerilemesini sağlar.

**-Telenjiektazi, spondiloepifizyal displazi:** Nadir bir sendromdur. Yüz ve ekstremitelerde telenjiektazi, spondiloepifizyal displaziye bağlı cücelik, hipotiroidizm vardır. Gözde retina ve iris neovaskülarizasyonu, çekinti retina dekolmanı, parafoveal telenjiektazi bildirilmiştir.<sup>2</sup>

**-Hereditör retinal venöz teshihlenme:** Otozomal dominant özellikte, nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Retina venlerinde teshihlenme, mikroanevrizma, kanama, eksuda, neovaskülarizasyon ve vitreus kanaması görülür. Neovaskülarizasyon retinanın beslenme bozukluğuyla birlikte.<sup>40</sup>

**-Otozomal dominant vitreoretinokoroidopati:** Anormal periferik koriorretinal pigmentasyonun olduğu bir retina distrofisi olarak tanımlanmıştır. Retina damarlarından sızıntı, makulada ödem, noktasal beyazımsı retina opasiteleri, presenil katarakt, vitreusta fibriler kondansasyon, retina arteriollerinde daralma ve tıkanma, retina neovaskülarizasyonu görülür.<sup>2</sup>

**-Otozomal dominant neovasküler inflamatuvar vitreoretinopati:** Ön ve arka segmentte inflamasyon, periferik retinada geniş yuvarlak hiperpigmente spotların kenarında damar sızıntısı, periferik retina ve arka kupta neovaskülarizasyon, vitreus kanaması ve çekinti retina dekolmanı olabilir. Otozomal dominant vitreoretinokoroidopati ile bazı farklılıkları vardır.<sup>41</sup>

**-Uzun süreli retina dekolmanı:** PRN dekolle retinada azalan kan akımına bağlı retina hipoksisine ikincil olarak gelişir. Özellikle de ekvatoryal bölgede yuvarlak atrofik deliği olan uzun süreli dekolmanlarda geliştiği bildirilmiştir. Bu yeni damarlar deniz yelpazesi şeklindedir ve skleral çöktürme ile retina yaştıktan sonra geriler.<sup>42</sup>

**-Koroid melanomu ve hemanjiomu:** Koroid melanomu olan bir hastada hem disk, hem midperiferik retinada neovaskülarizasyon bildirilmiştir. Tümör anjiogenezis etkeni, bu bölgede dekolle olan retinanın iskemisi veya inflamatuvar hücrelerden salınan büyüme etkenleri uyarıcı rol oynayabilir.<sup>2</sup> (Res 12) Aynı şekilde koroid hemanjiomu üzerindeki eksudatif retina dekolmanı alanında retina neovaskülarizasyonu gelişmiş bir olgu da bildirilmiştir.<sup>12</sup>

**-Retinitis pigmentoza:** Retinanın herediter, ilerleyici dejenerasyonu olup sıklıkla körlüğe yol açar. Disk veya periferik retinada neovaskülarizasyonla birlikte tekrarlayan vitreus kanamalarının olduğu olgular bildirilmiştir. Retinitis pigmentozadaki göreceli hiperoksinin retina mikrodolaşımına etkilerinin yanısıra göz içi inflamasyon da bu değişikliklerden sorumlu tutulabilir.<sup>44</sup>

**-Retinoskizis:** Hem juvenil, hem de dejeneratif retinoskizisde PRN gelişebilir. Periferik retina dolaşımında tıkanma sonucu gelişen iskemiye bağlıdır.

**-Kokain alışkanlığı:** Retina neovaskülarizasyonu için başka bir risk faktörünün olmadığı kokain kullanan bir kadında PRN bildirilmiştir.<sup>2</sup>

**-Radyasyon retinopatisi:** Retina kan damarlarında iyonize radyasyon tedavisine ikincil olarak gelişen, yavaş ilerleyen ve geç başlayan bir retinopatidir. Retina ve optik sinir damarlarının yapısı ve geçirgenliğindeki değişiklikler radyasyona maruz kaldıktan aylar, yıllar sonra gelişebilir. Makula ve disk

ödemi, kapiller nonperfüzyon, yumuşak eksuda, telenjektaziler, retina kanaması, perivasküler kılıflanma, retina ve disk neovaskülarizasyonu gelişebilir.<sup>12</sup>

### Periferik Retina Neovaskülarizasyonlarında Tanı

Hastaların sistemli bir göz muayenesinden geçirilmesi gereklidir. Biyomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneye birlikte flöresin anjiyografisi en önemli tanı yöntemleridir. Elektrofizyolojik testler, ultrasonografi, oküler doppler gibi yöntemler ise duruma göre tanıda yardımcı olurlar. Göz muayenesi kadar sistemik incelemeler de önemlidir. Çünkü yukarıda da anlatıldığı gibi PRN sıklıkla sistemik hastalıklara eşlik eder.

-Tam kan sayımı, hemoglobin ve protein elektroforezi, kan sedimentasyon hızı, kan biyokimyası, antinükleer antikörler, serum lizozim, anjiotensin konverting enzim düzeyi, kan basıncı ...

-Akciğer grafisi, EKG, karotis doppler, gallium scanning, ...

-Şüphelenilen hastalığa göre subkutan nodül, lenf bezi, temporal arter biyopsisi

-Genetik incelemeler

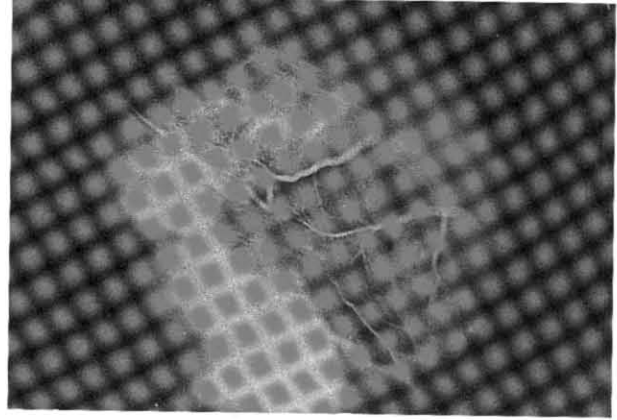
PRN nun birliktelik gösterdiği hastalıklar göz önünde bulundurulduğunda bu liste daha da uzatılabilir.

### Periferik Retina Neovaskülarizasyonlarında Tedavi

Tedavinin amacı; proliferatif fazı önlemek, anjiogenezi baskılamak, neovaskülarizasyonun gerilemesini sağlamak, neovaskülarizasyon için gerekli doku çatısını ortadan kaldırmak, kanama ve membran gibi vitreus opasitelerini temizlemek, retina çekintiyi azaltmak ve dekolle retinayı tamir etmektir.<sup>2</sup>

-Alta yatan nedenin önlenmesi ve tedavisi: Neovaskülarizasyona yol açan nedenlerin iyi bilinmesi ve tedavisi esastır. Anjiogenezin en önemli etkenleri olan inflamasyon ve iskeminin önlenmesi ilk amaç olmalıdır. «ünkü bir kez retina iskemik hale gelmişse, alta yatan nedenin tedavisi neovaskülarizasyonun önlenmesi için yetmeyebilir. Antiinflamatuvar ilaçların neovaskülarizasyonu önlemedeki rolü kesin olarak bilinmemektedir.

- Baskılayıcı etkenler: Anjiogenezin gelişimini baskılayan çok çeşitli maddeler var-



Res 12: Koroid melanomunda retina neovaskülarizasyonu

dır. TGF beta ve TNF anjiogenetik etkenler arasında sayılmasına karşın in vitro olarak endotel hücre proliferasyonunu baskılar. Retina pigment epitelinden de antiangiogenik bir etkenin salındığı ve kriopeksi veya ışık koagülasyonunun bunu uyardığı söylenmektedir. Kıkırdak ve vitreus ekstreleri, interferon, anjioinhibinler, trombosit faktör 4, 5-fluorourasil gibi bazı maddelerin anjiogenezi azalttığı ve önlediği düşünülmektedir.<sup>2,3</sup>

-Laser ışık koagülasyonu: Tedavide ilk seçenek olmalıdır. Retina neovaskülarizasyonlarında Argon yeşil ve Dye sarı laser tercih edilmektedir.

PRN nun laser ışık koagülasyonu ile tedavisi üç şekilde yapılır :

a) Doğrudan besleyici ve drene edici damarların koagülasyonu. (Res 13 a,b,c)

b) Neovaskülarizasyon yakınındaki retina- nın koagülasyonu,

c) Tüm retina periferinin koagülasyonu ile neovaskülarizasyonun dolaylı olarak geriletilmesi.

Küçük, düz deniz yelpazesi neovaskülarizasyonlar doğrudan koagüle edilebilir. Büyük ve kabarık olanlarda çok dikkatli olmak gereklidir çünkü damarların rüptürü sonucu vitreus kanaması gelişebilir. Besleyen arterioller ve drene eden venlere uygulanan besleyici damar tedavisi kan sütununda segmentasyon oluşuncaya kadar arteriole, ardından da venlere uygulanır. Besleyici damarların kapatılmasında en güvenilir yöntem

tedaviden birkaç hafta sonra alanların daha düşük güçte yeni spotlarla ikinci bir kez tedavi edilmesidir. Bu doğrudan yöntemle neovasküler dokunun tedavisinde başarı oranı % 95 olarak bildirilmiştir.

Dağınık ışık koagülasyonu iki şekilde yapılır:

-Genellikle yarım veya bir spot genişliği aralıklarla, hafif-orta yoğunlukta yanıklar şeklinde iskemik retina periferine yapılır. (Panperiferal ışık koagülasyonu) Panretinal ışık koagülasyonu ise proliferatif diabetik retinopatili olgularda tercih edilen bir tedavi olmakla birlikte diğer PRN yapan hastalıklarda da uygulanabilir.

-Küçük neovasküler oluşumlarda iskemik retina veya neovaskülarizasyona komşu retina periferine yapılır. (Yerel dağınık ışık koagülasyonu) Ciddi yan etkiler yapmaz. Güvenilirliğinden dolayı ışık koagülasyonunda başlangıç tedavi şekli olarak önerilebilir.

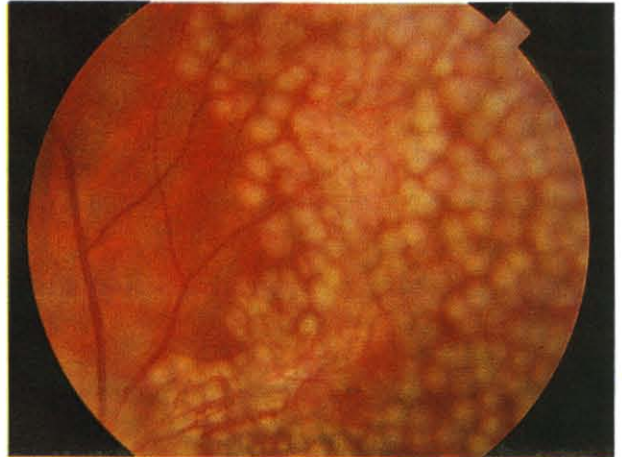
Dağınık ışık koagülasyonu ile neovaskülarizasyonların gerilemesi çeşitli şekillerde açıklanabilir: Laser nedbeleri büyüme etkenleri için retina ve vitreustan koroid dolaşımına bir çıkış kapısı oluşturabilir. En fazla oksijen tüketen fotoreseptörlerin tahribi iç retina daha fazla oksijen ulaşmasını sağlar. Dağınık ışık koagülasyonu iskemik retinanın bir kısmını harab eder. Dış retinanın nekrozu iç retinayı koriokapillarisin yüksek oksijen düzeyine daha yakın hale getirir. Laser tedavisi sonucu pigment epitelinden damar çoğalmasını baskılayıcı bir madde salındığı da söylenmektedir. Etki şekli tam olarak bilinmese de etkin bir tedavi olduğu bilinmektedir.

Laser tedavisinin bildirilmiş çeşitli komplikasyonları da vardır. Bunlar arasında; koroid kapillerlerinin rüptürü sonucu kanama, Bruch membranında çatlaklar, korioretinal veya koriovitreal neovaskülarizasyonlar, retina ve koroidde kontraksiyon ve atrofi, görme alanı defektleri, görme ve refraksiyon değişiklikleri, periferik retinada dekolman gelişimi ... sayılabilir. Bu listeyi daha da uzatmak mümkündür.<sup>2,10,17</sup>

-Vitrektomi: Ön kamara ve vitreusa olan kanama nedeniyle retinanın görülebilmesi ışık koagülasyonunu engelleyebilir. Bu durumda vitrektomi ile vitreusun temizlenmesi, retinanın görülmesini ve ışık koagülasyonu



Res 13a: Behçet hastalığında hipoksik alan ve retina neovaskülarizasyonları



Res 13b: Laser ışık koagülasyonundan hemen sonra



Res 13c: Laser ışık koagülasyonundan 3 ay sonra

eya sklera üzerinden krioterapi yapılmasını mümkün kılar. Ayrıca vitrektominin kendisi de retina neovaskülarizasyonunu geriletici bir etkidir. Bu etkinin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, proliferasyon gelişimini sağlayan yapısal desteğin ve arka hiyaloidin ortadan kalkmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Vitrektomi sırasında endolaser ile aktif neovaskülarizasyonlar tedavi edilebilir. Ayrıca çok kabarık retina neovaskülarizasyonlarında bunların gerilemesi yerine kesilerek uzaklaştırılması yoluna gidilebilir.<sup>12</sup> Arka vitreus boyunca gelişen neovaskülarizasyonun fibrozisi sonucu gelişen çekinti sonucu çekinti veya yırtıklı retina dekolmanı oluşabilir. Bu durumda da yine vitrektomi gerekebilir.<sup>2</sup> Ayrıca inflamatuvar hastalıklarda neovaskülarizasyon gelişiminde rolü olan inflamasyon hücrelerinin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlayarak da yararlı olur .

-Krioterapi: PRN larının tedavisinde ışık koagülasyonu krioterapiye tercih edilir. Oküler ortamların bulanıklığı nedeniyle retinanın görülüp laser uygulamasının mümkün olmadığı durumlarda (ör. vitreus kanaması) krioterapiye başvurulur. Tek dondurma-eritme veya üçlü dondurma-eritme yöntemi uygulanır. Üçlü yöntem komplikasyonların çokluğu dolayısıyla önerilmemektedir. Krioterapi önceden FA ile saptanan sızıntı bölgelerine doğrudan uygulanabileceği gibi dolaylı olarak periferik iskemik retinaya da uygulanabilir. Bu şekilde de önemli bir komplikasyon olmaksızın neovaskülarizasyonun tamamen gerilediği bildirilmiştir.<sup>2,12</sup>

#### KAYNAKLAR:

1. Jampol LM, Goldbaum MH: Peripheral proliferative retinopathies. *Surv Ophthalmol* 1980; 25: 1-14
2. Jampol LM, Ebroon DA, Goldbaum MH: Peripheral proliferative retinopathies: an update on angiogenesis, etiologies and management. *Surv Ophthalmol* 1994; 38: 519-40
3. Casey R, Li WW, Adamis AP: Ocular angiogenesis .In :Albert and Jacobiec, editors. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Basic Sciences. Philadelphia : WB Saunders Co, 1994 : 1100-7
4. Ryan SJ, editor. *Retina Vol 2*. St Louis: The CV Mosby, 1989
5. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. London: Butterworth - Heinemann, 1989

6. Atmaca LS, Baykan N: Hemoglobopatilerde görülen göz dibi değişiklikleri. XV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni .Uludağ Üniv.Yayımları, Bursa,1981: 65-9
7. Van Meurs JC: Relationship between peripheral vascular closure and proliferative retinopathy in sickle cell disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 543-8
8. Peachey NS, Charles HC, Lee CM, Fishman GA: Electroretinographic findings in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 934-8
9. Kimmel AS, Magargal LE, Tasman WS: Proliferative sickle cell retinopathy and neovascularization of the disc: regression following treatment with peripheral retinal scatter laser photocoagulation. *Ophthalmic Surg* 1986; 17: 20-2
10. L' Esperance FA: *Ophthalmic Lasers*. St Louis: The CV Mosby, 1989
11. Hrisomalos NF, Jampol LM, Moriarty BJ, Serjeant G: Neodymium YAG laser vitreolysis in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1087-91
12. Albert MA, Jacobiec FA, editors *Principles and Practice of Ophthalmology*. Vol 2 Philadelphia : WB Saunders Co, 1994
13. Atmaca LS, Gündüz K: Eales hastalığında klinik ve tedavi. *Oftalmoloji* 1993; 2: 71-9
14. Atmaca LS, İdil A, Gündüz K: Visualization of retinal vasculitis in Eales' disease. *Ocular Immunology and Inflammation*1993; 1: 41-8
15. Atmaca LS, İdil A, Gündüz K. Photocoagulation in Eales' disease.*Ocular Immunology and Inflammation* 1993; 1: 49-54
16. Piccolino FC, Zingirian M, Mosci C: Classification of proliferative diabetic retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225: 245-50
17. Theodossiadis G, Micha M: Peripheral neovascularization of the retina in diabetic retinopathy fluorescein angiography classification and results of panretinal laser treatment. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1990; 196:143-9
18. Atmaca LS, Gündüz K: Diabetik retinopatinin tedavisi. *Oftalmoloji* 1993; 2: 29-46
19. Albert MA, Jacobiec FA, editors. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Vol 4. Philadelphia : WB Saunders Co,1994
20. Kretzer FL, Mc Pherson AR, Hitter HM: An interpretation of retinopathy of prematurity in terms of spindle cells: relationship to vitamin E prophylaxis and cryotherapy. *Graefe's Arch for Clin Exp Ophthalmol* 1986; 224: 205-14
21. Topilow HW, Ackerman AL: Cryotherapy for stage 3+ retinopathy of prematurity: visual and anatomic results. *Ophthalmic Surgery* 1989; 20: 864-71

22. Topilow HW, Ackerman AL: Successful treatment of advanced retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surgery* 1988; 19: 781-5
23. Gündüz K, Atmaca LS: Prematüre retinopatisi. *T Oft Gaz* 1991; 21: 156-63
24. Finer N: Vitamin E and retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1983; 90: 428-35
25. Günalp İ, Atmaca LS, Zilelioğlu O: Ailevi eksudatif vitreoretinopati. *T Oft Gaz* 1979; 9: 23-31
26. Ros MA, Magargal LE, Hedges TR, Simeone FA: Ocular ischemic syndrome : long term ocular complications. *Ann Ophthalmol* 1987; 19: 270-2
27. Guigui A, Brezin A, Gaudric A et al: Hemorragie vitreenne et prolifération neovasculaire au cours d'une sclérose en plaques. *Bull.Soc.Ophth.France*, 1989; 4 : 501-5
28. Broncato R, Menchini U, Bandello F: Proliferative retinopathy and toxemia of pregnancy. *Ann Ophthalmol* 1987; 19: 182-3
29. Cohen S, Kremer I, Yassur Y, Ben-Sira J: Peripheral retinal neovascularization and rubeosis iridis after a bilateral circular buckling operation. *Ann Ophthalmol* 1988; 20: 153-6
30. Pazarlı H: Sarkoidozis ve göz tutulması. *Oftalmoloji* 1992; 1: 122-5
31. Albert MA, Jacobiec FA, editors Principles and Practice of Ophthalmology. Vol 5. Philadelphia : WB Saunders Co,1994
32. Atmaca LS, Akbaş F: Retina vaskülitisi. *T Oft Gaz* 1992; 22: 78-84
33. Atmaca LS: Fundus changes associated with Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.1989; 227: 340-4
34. Atmaca LS, Özmert E, Michelson JB, Friedlander MH: Visualization of the vasculitis of Behçet's disease. In: O' Duffy JD, Kokmen E, editors. *Behçet's Disease: Basic and Clinical Aspects*. New York: Marcel Dekker, 1991; p: 99-104
35. Atmaca LS, Gündüz K: Behçet Hastalığı. *Ret-Vit* 1994; 2: 244-55
36. Atmaca LS: Experience with photocoagulation in Behçet's disease. *Ophthalmic Surgery*.1990; 21 : 571-6
37. Atmaca LS, İnal M, Özdemir İ. Sistemik lupus eritematözusda retinopati sıklığı. *T Oft Gaz*.1984; 14: 55-8
38. Albert MA, Jacobiec FA, editors. Principles and Practice of Ophthalmology. Vol 1. Philadelphia : WB Saunders Co,1994
39. Nelson LB, Calhoun JH, Harley RD. editors. *Pediatric Ophthalmology*. Philadelphia : WB Mosby Co, 1991
40. Stewart MW, Gitter KA: Inherited retinal venous beading. *Am J Ophthalmol* 1988, 106: 675-81
41. Bennet SR, Folk JC, Kimura AE, Russel SR et al: Autosomal dominant neovascular inflammatory vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1990; 97: 1125-36
42. Bonnet M: Peripheral neovascularization complicating regmatogenous retinal detachments of long duration. *Graefe's Arch for Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225: 59-62
43. Leys AM, Bonnet S: Case report: Associated retinal neovascularization and chroidal hemangioma. *Retina* 1993; 13: 22-5
44. Uliss AE, Gregor ZJ, Bird AC: Retinitis pigmentosa and retinal neovascularization. *Ophthalmology* 1986; 93: 1599-1603