

Retinal Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Seröz Retina Dekolmanının Tedavisinde Dört Farklı İntravitreal İlacın Karşılaştırılması

Buğra KARASU*

Öz

Amaç: Retinal ven dal tıkanıklığı ile ilişkili seröz retina dekolmanının tedavisinde intravitreal aflibersept, ranibizumab, bevacizumab ve deksametazon implant enjeksiyonlarının etkinliğini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya seröz retina dekolmanına sahip retinal ven dal tıkanıklığı 71 hastanın 71 gözü dahil edildi. Hastalar şu tedavilerden birini aldı: Aflibersept (grup 1, n=19), ranibizumab (grup 2, n=19), bevacizumab (grup 3, n=17), deksametazon implant (grup 4, n=16) ve tüm takip dönemleri için pro re nata protokolüne dayanan ilk 3 gruptaki 12 aylık takipler ve bunu takiben klinik gerekliliğe dayalı tekrar enjeksiyonları ile hastalar takip edildi. Grup 4, 6 ay boyunca sadece tek doz deksametazon implantı aldı ve daha sonra klinik duruma göre tekrarlanmasına karar verildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral maküla kalınlığı, seröz retina dekolmanı yüksekliği ve göz içi basıncı ölçümleri başlangıçtan 12 aya kadar takip edildi.

Bulgular: On iki aylık dönemde, ortalama enjeksiyon sayısı sırasıyla grup 1'de $4,63 \pm 1,94$ (dağılım, 1-8), grup 2'de $4,52 \pm 2,43$ (aralık, 1-12), grup 3'te (aralık, 2-5) $3,29 \pm 1,21$ idi. Grup 4'te $2,31 \pm 0,60$ (aralık, 1-3) idi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ilk altı ayda tüm gruplarda belirgin olarak daha iyiydi ancak 6. ayda ve sonrasında grup 4 için kötüleşti. Santral maküla kalınlığı, ilk 3 ayda gruplar arasında farklılık göstermedi ancak 6. ayda ilk 3 grupta anlamlı derecede yükseldi. Seröz retina dekolmanı yüksekliği ilk 3 ayda grup 1'de belirgin olarak düşüktü. 6. ay ve 9. aylarda göz içi basıncı grup 4'te belirgin olarak daha yüksekti.

Sonuç: Deksametazon implantı, retinal ven dal tıkanıklığına sekonder seröz retina dekolmanı tedavisinde ilk 6 ay boyunca en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve seröz retina dekolmanı yüksekliği açısından daha avantajlı görünmektedir. Bununla birlikte, tedavinin 6. ayının sonunda anti-vasküler endotelial büyüme faktörü ilaçları artmış en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin ve azalmış santral maküla kalınlığının sürdürülmesinde daha etkili olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Aflibersept, Bevacizumab, Deksametazon implant, Ranibizumab, Retinal ven dal tıkanıklığı, Seröz retina dekolmanı

Comparison of Four Different Intravitreal Agents for the Treatment of Serous Retinal Detachment Due to Branch Retinal Vein Occlusion

Abstract

Objective: To compare the efficacy of intravitreal injections of aflibercept, ranibizumab, bevacizumab and dexamethasone implant and for the management of serous retinal detachment related to branch retinal vein occlusion.

Material and Method: This retrospective study included 71 eyes of 71 patients with branch retinal vein occlusion and serous retinal detachment. Patients received one of the following treatments: Aflibercept (group 1, n=19), ranibizumab (group 2, n=19), 1.25mg/0.05mL bevacizumab (group 3, n=17), dexamethasone implant (group 4, n=16) and the 12-month treatment protocol in first 3 groups based on pro re nata protocol for all follow ups and followed by repeat injections based on clinical necessity. Group 4 received only a single dose of dexamethasone implant for 6 months, and then it was decided to recur according to the clinical situation. Best corrected visual acuity, central macular thickness, serous retinal detachment height and intraocular pressure measurements were done at baseline to 12 months of follow-up.

Results: Mean number of injections per eye within twelve months were 4.63 ± 1.94 (range, 1 to 8) in group 1, 4.52 ± 2.43 (range, 1 to 12) in group 2, 3.29 ± 1.21 in group 3 (range, 2 to 5), 2.31 ± 0.60 (range, 1 to 3) in group 4, respectively. Branch retinal vein occlusion was significantly better in all groups in first 6 months but it became the worsened for group 4 in sixth months and after. Central macular thickness did not differ between groups in first 3 months, but it was significantly higher in first 3 groups at sixth month. serous retinal detachment height was significantly lower in group 1 in first 3 months. Intraocular pressure was significantly higher in group 4 in sixth and ninth months.

Conclusion: Dexamethasone implant appears to be more advantageous in terms of branch retinal vein occlusion and serous retinal detachment height for the first 6 months in the treatment of serous retinal detachment secondary to branch retinal vein occlusion. However, at the end of the sixth month of treatment, anti-vascular endothelial growth factor drugs were more effective in sustaining increased branch retinal vein occlusion and decreased central macular thickness.

Keywords: Aflibercept, Bevacizumab, Branch retinal vein occlusion, Dexamethasone implant, Ranibizumab, Serous retinal detachment

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi: Buğra Karasu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bereketzade Mah. Bereketzade Sk.

No: 2, 34421 Beyoğlu, İstanbul. e-posta: bugra_karasu@hotmail.com

Geliş Tarihi: 19.05.2020 Revize Tarihi: 26.05.2020 Kabul Tarihi: 30.09.2020

ORCID No: BK: 0000-0001-7362-4453

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	Website: https://www.medicalnetwork.com.tr • https://www.mnoftalmoloji.com.tr • e-posta: oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Karasu B. Retinal Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Seröz Retina Dekolmanının Tedavisinde Dört Farklı İntravitreal İlacın Karşılaştırılması. MN Oftalmoloji. 2021;28(2):84-93
	Copyright©: 2021 Karasu. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT), diyabetik retinopatiden sonra görme kaybına en sık neden olan vasküler retina hastalığıdır.¹ Vakaların yaklaşık %60'ında meydana gelen maküla ödemi (MÖ), RVDT'li hastalarda görme kaybının en yaygın nedenlerinden biridir.¹

Retina ven dal tıkanıklığı, proksimal bölgede oklüzyon gelişmesi sonucu artan intravasküler basınç nedeniyle intravasküler alandan ekstravasküler alana sıvı geçişine neden olmaktadır. RVDT patogenezinde, kan-retina bariyer hasarı, endotelial disfonksiyon ve vasküler geçirgenlik artışının ana nedenlerinden biri olan retinal iskemisi sonucu, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) gibi enflamatuvar araçların salgılanması tetiklenir. Optik koherans tomografi (OKT), MÖ'ye sahip RVDT hastalarında retina katmanlarını değerlendirmek için yararlı bir görüntüleme yöntemi olmasının yanı sıra anatomik değişikliklerin objektif değerlendirmesinde de hassas bir ölçüm aracıdır.¹ Son OKT çalışmalarında, RVDT'de 3 morfolojik MÖ paterni tanımlanmıştır: 1) Kistoid maküler ödem (KMÖ), 2) Seröz retina dekolmanı (SRD) ve 3) KMÖ ile SRD kombine.^{2,3}

Son çalışmalar RVDT'li hastaların % 15-80'inde SRD varlığını bildirmiştir.^{1,4} Her ne kadar SRD'nin altta yatan patogenezi açıkça aydınlatılamasa da, RVDT'den etkilenen iskemik retinadaki kılcal damarlardan yoğun sıvı sızıntısı, subretinal boşlukta birikmeye ve dolayısıyla SRD'ye neden olabileceği öne sürülmektedir.⁵ Son çalışmalarda, SRD'nin dış retina katmanlarında, özellikle retina pigment epitelinde (RPE), fotoreseptör tabakasında ve nöro-sensöryel retinada hücre ölümünü tetiklediği ve bunun sonucunda retinada anatomik mimarinin bozulmasına yol açarak RVDT'li hastalarda kötü görme prognozuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.^{6,7} Bununla birlikte, literatürde SRD'li RVDT hastalarında tedavi sonuçlarını değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada, RVDT'de kullanılan farklı intravitreal ajanların RVDT'ye sekonder MÖ'ye sahip SRD'li gözlerde her 3 anti-VEBF ajan (bevacizumab, aflibersept ve ranibizumab) ve intravitreal deksametazon implantın (İVDİ) anatomik ve görsel sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, 2013-2019 yılları arasında kliniğimizde RVDT nedeniyle tedavi edilen 71 SRD hastasının 71 gözünün kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkelere uygun olarak gerçekleştirilmiş, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (Tarih: 11.11.2019/ Karar No:2019-22-14) onaylanmıştır. Tüm hastalar herhangi bir müdahaleden önce yazılı bilgilendirilmiş onam verdiler.

Hastalar 4 gruba ayrıldı: Grup 1: İntravitreal aflibersept (İVA) (19 göz), Grup 2: İntravitreal ranibizumab (İVR) (19 göz), Grup 3: İntravitreal bevacizumab (İVB) (17 göz), Grup 4: İntravitreal deksametazon implant (İVDİ) (16 göz).

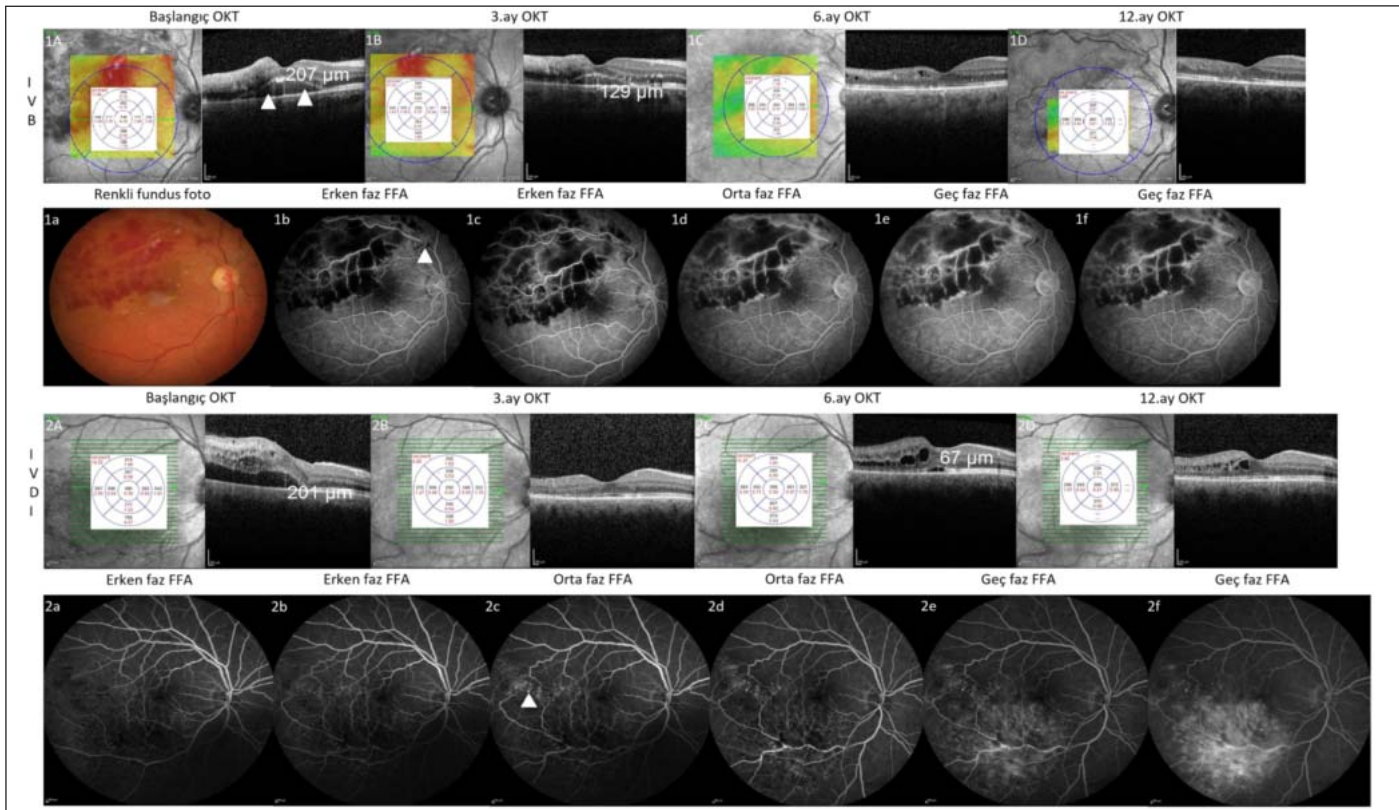
Çalışma İVA, İVR, İVB'nin yanı sıra İVDİ enjeksiyonu ile tedavi edilen RVDT'ye ikincil SRD ile yeni MÖ tanısı alan hastaları kapsamaktadır.

Retinal ven dal tıkanıklığı tanısı, fundus muayenesi, spektral alan OKT (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) görüntüsü ve hepsinden önemlisi fundus floresin anjiyografi (FFA) (HRA-2; Heidelberg Engineering) bulguları ile teşhis edildi. Retina ve RPE arasında subretinal sıvı varlığı OKT tarafından kanıtlandı.

Şekil 1 ve 2'de iki hastaya ait takip dönemlerine göre OKT ve FFA görüntüleri gösterilmiştir.

Retinal ven dal tıkanıklığına bağlı MÖ üç farklı tipte sınıflandırıldı: 1) Yaygın retina kalınlaşması (YRT), 2) KMÖ, 3) SRD. Retina ven dal tıkanıklığı bulunan hastalar bu ödem türlerinden sadece bir veya daha fazlasına sahip olabilir. Bu çalışmaya sadece SRD tipi MÖ olan RVDT hastaları dahil edildi.

Optik koherans tomografi görüntüleri bir göz uzmanı tarafından pupil genişlemesini takiben her bir gözden alındı. Retina kalınlığı, retinanın iç ve dış yüzeyi arasındaki mesafe olarak tanımlandı. KMÖ, makülanın merkezinden yapılan kesitsel OKT taramalarında hiperreflektif intraretinal boşluklar olarak tanımlandı. Buna karşılık SRD, sub-retinal sıvı birikimine bağlı olarak nörosensöryel retinanın ayrılmasına yol açan ve altındaki dokularda minimum gölgelenme sonucu meydana gelen non-reflektif boşluğun varlığı olarak tanımlandı.



Şekil 1: İntravitreal aflibersept uygulanan bir hastaya ait optik koherans tomografi ve fundus floresin anjiyografi görüntüleri. **1a:** Beyaz oklar seröz retina dekolmanını göstermekte ve subretinal sıvı izlenmektedir. **1b:** Beyaz ok oklüzyon bölgesini göstermektedir.

Şekil 2: İntravitreal dexametazon implant uygulanmış hastaya ait optik koherans tomografi ve fundus floresin görüntüleri. **2c:** Beyaz ok reperfüzyon sahasını göstermektedir.

Retinal ven dal tıkanıklığı için daha önce intravitreal steroid enjeksiyonu, intravitreal anti-VEBF enjeksiyonu, lazer fotokoagülasyon ve uzun süreli topikal oftalmik damlalar ile tedavi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR), SRD olmadan RVDT'ye sekonder MÖ, intravitreal kanama veya traksiyonel ve regmatojen retina dekolmanı, iskemik makülopati, üveit veya başka vitreoretinal patolojiler, katarakt hariç önceki intraoküler cerrahi öyküsü olan hastalar, görsel bozulmayı tetikleyebilecek diğer durumlar ve takip ziyaretlerine düzenli olarak katılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü alındı ve istatistiksel analiz için minimum çözünürlük açısının logaritmasına dönüştürüldü (log MAR). Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü yapıldı, ön ve arka segment muayenesi ise 90 diyoptri (D) temassız lens ile yarı kırık lamba biyomikroskopu altında tüm hastalara tam bir oftalmolojik muayene olarak uygulandı. Oküler muayeneler ve OKT analizi düzenli olarak hastaların takip dönemlerinin başlangıç döneminde ve 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ayında yapıldı. Her muayene sırasında EİDGK, santral maküler kalınlık (SMK) ve SRD ölçümleri alındı. Toplam enjeksiyon sayısı, SRD rekürans sayısı, elipsoid zon durumu ve hiperreflektif noktaların varlığı her grup için ayrı ayrı kaydedildi.

Ayrıca FFA uygulaması tanı ve lazer fotokoagülasyon gerektiğinde iskemik retinopatiyi dışlamak için başlangıçta, 6. ayda ve 12. ayda yapıldı.

İntravitreal enjeksiyon uygulamaları steril koşullar altında temiz bir odada topikal anestezi ile yapıldı. Povidon-iyot (Betadine; Purdue Pharma, Stamford, CT, ABD) göz kapağı çevresi ve kirpiklerde (%10) ve konjonktival kesede (%5) anti-septik olarak kullanıldı. Hastalara daha sonra görme azalması, göz ağrısı ve/veya yeni semptomlar gelişmesi durumunda hastaneye başvurmaları gerektiği anlatıldı.

Anti-VEBF ajanları başlangıçta her üç gruptaki gözle üç yükleme dozu olarak uygulandı ve daha sonra pro re nata (PRN) protokolüne göre ihtiyaç duyulması halinde enjeksiyon yapıldı. İVDİ başlangıçta yapıldı ve ek olarak 4 aylık aralıklarla MÖ (SMK > 350 µm) ve/veya SRD'den en az biri varlığında tekrarlandı. Görme keskinliğinde (GK) bozulma ile birlikte artan MÖ içeren durumlar için enjeksiyon tekrarına karar verildi. Çalışmaya alınan hastaların gözleri şu şekilde gruplara ayrıldı ve enjeksiyon planlandı: Grup 1'e aflibersept (2mg/0,05 mL) (Eylea; Bayer, Berlin, Germany), grup 2'ye ranibizumab (0,5 mg/0,1 mL) (Lucentis; Novartis, Basel, Switzerland), grup 3'e bevacizumab (1,25mg/0,05mL) (Avastin; Genetech, Inc.) ve grup 4'e dexametazon implantı (0,7 mg) (Ozurdex®, Allergan,

Inc.) intravitreal olarak uygulandı. İntravitreal prosedür, %5 povidon-iyot, steril spekulum ve topikal anestezi kullanılarak steril koşullar altında fakik gözler için limbustan 4 mm, psödo-fakik gözler için 3,5 mm uzaklıktan ve 27 gauge (G) iğne ile yapıldı. GİB'deki ani ve aşırı artışları değerlendirmek için işlemin sonunda her hasta için görme değerlendirmesi yapıldı.

Maküla ödeminin önceki ziyarete kıyasla tekrarlaması ve/veya GK'nin yükleme dozundan sonra değişmemesi veya kötüleşmesi durumunda, ilacın PRN rejimine göre aylık olarak yeniden uygulanmasına karar verildi. İki ardışık ziyarette, SMK'da veya EİDGK'da herhangi bir değişimin olmaması durumunda tedavi kesildi ancak GK veya MÖ kötüleştikten sonra tedavinin tekrarına karar verildi.

Maküla ödemin iyileşmesi veya kötüleşmesi;

1. Önceki ziyaretle karşılaştırıldığında SMK'nın en az % 10 oranında değişiminde (artış veya azalma)

2. Bir önceki ziyarete göre 0.1 GK'ye kadar bir değişim (artış veya azalma) olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak belirlendi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Tüm gruplar arasındaki sürekli değişkenleri analiz etmek için Kruskal Wallis testi, iki grup arasındaki verileri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Takip dönemlerinde verilerdeki değişiklikleri analiz etmek için Friedman testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 71 hastanın 71 gözü 12 ay boyunca takip edildi. Yaş ortalaması $60,07 \pm 11,92$ yıl (aralık, 33-87 yıl) idi. Hastaların 41'i erkek, 30'u kadın ve 42 göz fakik, 29 göz ise psödo-fakikti. Gruplar arasında yaş, takip süresi, başlangıç

EİDGK, başlangıç SMK, başlangıç GİB ve başlangıç SRD açısından fark yoktu ($p=0.052$, $p=0.058$, $p=0.052$, $p=0.834$, $p=0.982$, $p=0.779$). Hastaların klinik ve demografik verileri tablo 1'de gösterilmiştir.

İntravitreal aflibersept grubu: Ortalama yaş $60,36 \pm 12,62$ yıl (aralık, 33-82 yıl) idi. Ortalama EİDGK, başlangıç $0,94 \pm 0,42$ 'den son muayenede $0,54 \pm 0,48$ log MAR'a yükseldi. Başlangıç SMK $705 \pm 228,05$ μm 'dan (371 ile 1196 μm) son muayenede SMK $385,57 \pm 212,62$ μm 'a (172 ile 1040 μm) düştü. Başlangıç SRD değeri $235,26 \pm 210,03$ μm 'dan (aralık, 12-798 μm), son muayenede SRD $109,06 \pm 51,10$ μm 'a (aralık, 0-407 μm) düştü. On ikinci ayda 5 gözde SRD nüksü saptandı. Ortalama toplam enjeksiyon sayısı $4,63 \pm 1,94$ idi (aralık, 1-8). Tekrarlayan ortalama SRD sayısı $0,78 \pm 0,94$ idi (aralık, 1-3) (4 göz 1 kez, 4 göz 2 kez, 1 göz 3 kez). Elipsoid zon durumu; 12 gözde intakt, 7 gözde ise düzensiz idi. Hiperreflektif nokta varlığı için 10 gözde vardı, 9 gözde gözlenmedi.

İntravitreal ranibizumab grubu: Yaş ortalaması $60,78 \pm 12,47$ yıl (aralık, 38-87 yıl) idi. Ortalama EİDGK, başlangıç $0,94 \pm 0,43$ 'ten son muayenede $0,49 \pm 0,34$ log MAR'a yükseldi. Başlangıç SMK $649,73 \pm 224,79$ μm 'dan (aralık, 340-1.205 μm) son muayenede SMK $357,31 \pm 165,71$ μm 'a (aralık, 207-894 μm) düştü. Başlangıç SRD $211,84 \pm 146,90$ μm 'dan (aralık, 48-501 μm) son muayenede SRD $13,76 \pm 3,15$ μm 'a (0-60 μm) düştü. On ikinci ayda 1 gözde SRD nüksü saptandı. Ortalama toplam enjeksiyon sayısı $4,52 \pm 2,43$ idi (aralık, 1-12). Tekrarlayan ortalama SRD sayısı $0,84 \pm 1,06$ idi. (aralık, 1-3) (4 göz 1 kez, 3 göz 2 kez, 2 göz 3 kez). Elipsoid zon durumu; 14 gözde intakt, 5 gözde düzensiz idi. Hiperreflektif nokta varlığı 9 gözde vardı, 10 gözde gözlenmedi.

İntravitreal bevacizumab grubu: Yaş ortalaması $53,88 \pm 9,21$ yıl (aralık, 43-70 yıl) idi. Ortalama EİDGK, başlangıç $0,82 \pm 0,30$ 'dan son muayenede EİDGK $0,28 \pm 0,12$ log MAR'a yükseldi. Başlangıç SMK $661,82 \pm 158,87$ μm 'den (aralık, 436-860 μm) son muayenede SMK $298 \pm 77,02$ μm 'ye (aralık, 227-446 μm) düştü. Başlangıç SRD $214 \pm 107,43$ μm 'den (aralık, 52-356 μm) son muayenede SRD $13,75 \pm 6,17$

Tablo 1: Hastaların klinik ve demografik verileri

Enjeksiyon türü	Grup 1 Aflibersept	Grup 2 Ranibizumab	Grup 3 Bevacizumab	Grup 4 Deksametazon implant	p
Göz	19	19	17	16	
Cinsiyet	4 ^f 15 ^m	8 ^f 11 ^m	12 ^f 5 ^m	3 ^f 16 ^m	
Yaş (ortalama $\pm$ SS) (dağılım-yıl)	60,36 $\pm$ 12,62(33 ile 82)	60,78 $\pm$ 12,47 (38 ile 87)	53,88 $\pm$ 9,21(43 ile 70)	65,43 $\pm$ 10,93(45 ile 82)	0,052
Enjeksiyon sayısı (ortalama $\pm$ SS)	4,63 $\pm$ 1,94	4,52 $\pm$ 2,3	3,29 $\pm$ 1,21	2,31 $\pm$ 0,60	<0,001*
Enjeksiyon sayısı (dağılım)	1 ile 8	1 ile 12	2 ile 5	1 ile 3	
SRD tekrarı (ortalama $\pm$ SS)	0,94 $\pm$ 0,78	1,06 $\pm$ 0,84	0,79 $\pm$ 0,58	1,06 $\pm$ 0,99	0,541
SRD tekrar sayısı (dağılım)	1 ile 3	1 ile 3	1 ile 2	1 ile 3	
Son muayenede SRD varlığı (var/yok)	5/14	1/18	3/14	2/14	0,330
Elipsoid zon durumu (intakt/bozuk)	12/7	14/5	13/4	12/4	0,802
Hiperreflektif nokta durumu (var/yok)	10/9	9/10	7/10	11/5	0,430

SS: Standart sapma, ^f: Kadın, ^m: Erkek, SRD: Seröz retina dekolmanı. *Kruskall Wallis test

μm 'a (aralık, 0-35 μm) seviyesine düştü. On ikinci ayda 3 gözde SRD nüksü saptandı. Ortalama toplam enjeksiyon sayısı $3,29 \pm 1,21$ idi (aralık, 2-5). Tekrarlayan ortalama SRD sayısı $0,58 \pm 0,79$ idi (aralık, 1-2) (4 göz 1 kez, 3 göz 2 kez). Elipsoid zon durumu; 13 gözde intakt, 4 gözde düzensiz idi. Hiperreflektif nokta varlığı 7 gözde vardı, 10 gözde gözlenmedi.

İntravitreal deksametazon implantı grubu: Ortalama yaş $65,43 \pm 10,93$ yıl (aralık, 45-82 yıl) idi. Ortalama EİDGK, başlangıç $1,31 \pm 0,55$ 'ten son muayenede $0,74 \pm 0,52$ log MAR'a yükseldi. Başlangıç SMK $700,37 \pm 161,87 \mu\text{m}$ 'den (aralık, 408-1.145 μm) son muayenede SMK $388,31 \pm 179,30 \mu\text{m}$ 'ye (aralık, 219-706 μm) düştü. Başlangıç SRD $298,81 \pm 234,57 \mu\text{m}$ 'den (aralık, 66-726 μm) azalarak son muayenede SRD $138,67 \pm 50,75 \mu\text{m}$ 'ye (aralık, 0-406 μm) düştü. On ikinci ayda 2 gözde SRD nüksü saptandı. Ortalama toplam enjeksiyon sayısı $2,31 \pm 0,60$ idi (aralık, 1-3). Tekrarlayan ortalama SRD sayısı $1,06 \pm 0,99$ (aralık, 1-3) (7 göz 1 kez, 2 göz 2 kez, 2 göz 3 kez). Elipsoid zon durumu; 12 gözde intakt, 4 gözde düzensiz idi. Hiperreflektif nokta varlığı 11 gözde vardı, 5 gözde gözlenmedi.

Gruplar arasında elipsoid zon durumu, tekrarlayan SRD sayısı, hiperreflektif noktalar ve 12. ayda SRD varlığı açısından fark yoktu ($p=0,802$, $p=0,541$, $p=0,430$, $p=0,33$).

Tablo 2'de hastaların takip dönemlerine göre sonuçları ve-

rilmiştir. Şekil 3'te dört gruba ait SMK ve SRD yüksekliklerinin verileri grafikte özetlenmiştir. Şekil 4'te dört gruba ait EİDGK ve ortalama enjeksiyon sayılarına ait veriler grafikte verilmiştir.

Gruplar arasında ortalama toplam enjeksiyon sayısı;

Grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,613$).

Grup 3, grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0,019$).

Grup 4 istatistiksel olarak grup 1'den anlamlı olarak daha azdı ($p<0,001$).

Grup 3 istatistiksel olarak grup 2'den anlamlı olarak daha azdı ($p=0,050$).

Grup 4 istatistiksel olarak grup 2'den anlamlı olarak daha azdı ($p<0,001$).

Grup 4 istatistiksel olarak grup 3'ten anlamlı olarak daha azdı ($p=0,015$).

Hiperreflektif nokta varsa 12. ayda EİDGK yüksek saptandı ($r = -0,309$, $p=0,009$).

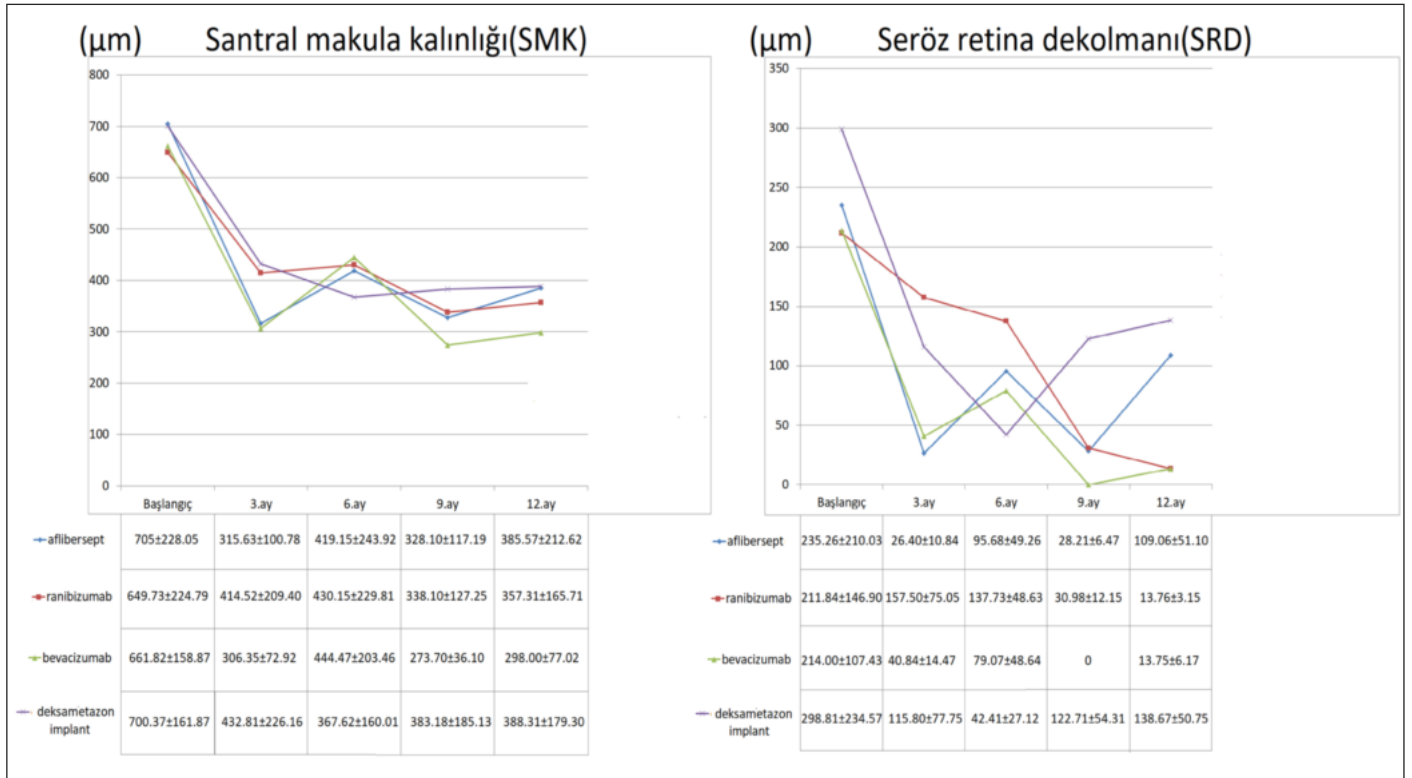
Elipsoid zon bozuksa EİDGK 12. ayda daha düşük saptandı ($r = -0,306$, $p=0,009$).

Santral makula kalınlığı artmışsa, 12. ayda EİDGK daha düşük bulundu ($r=0,554$, $p<0,001$). On ikinci ayda tekrarlayan SRD sayısı ile EİDGK (log MAR) arasında bir ilişki saptanmadı ($r=0,183$, $p=0,126$).

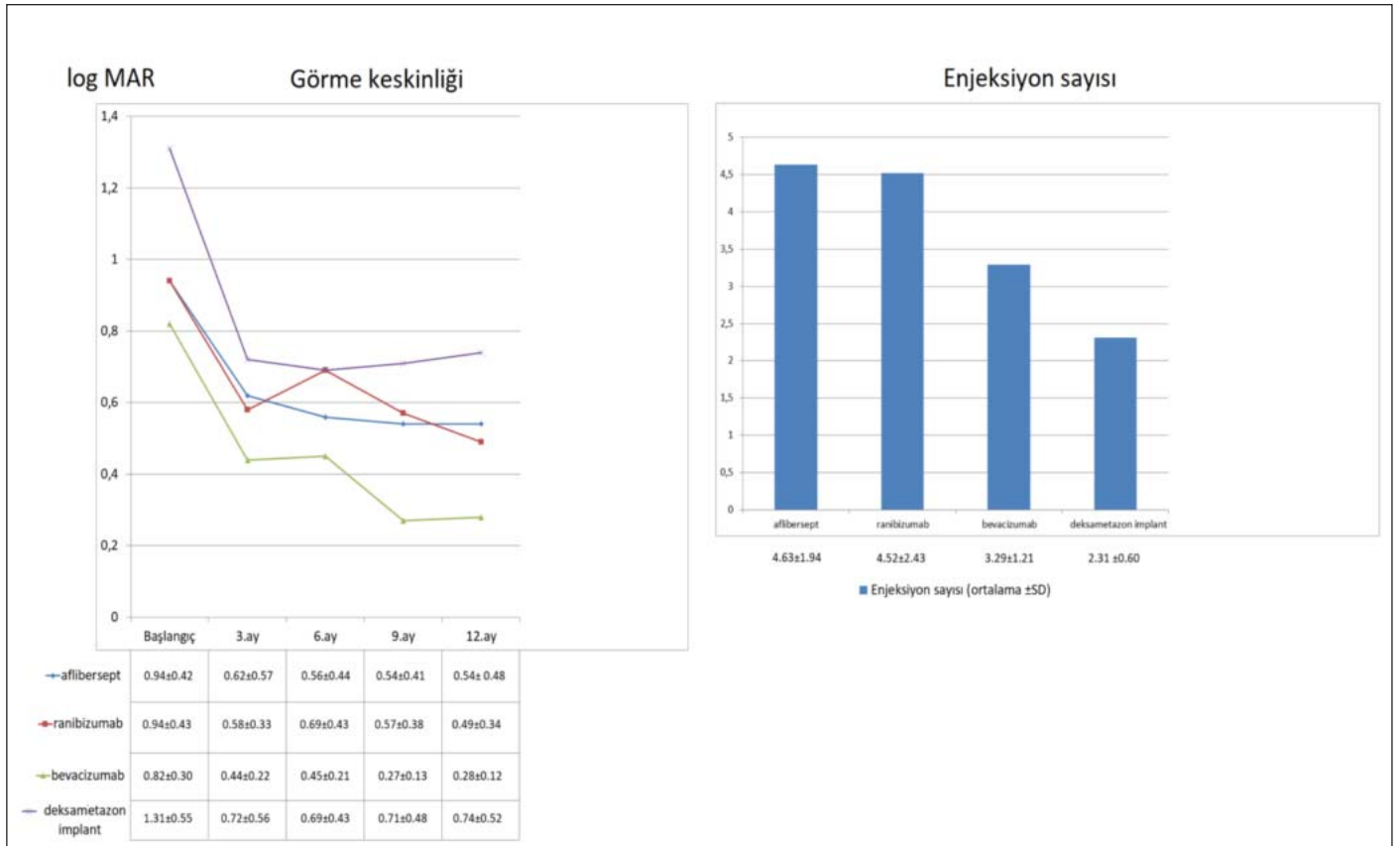
Tablo 2: Başlangıç ve takip dönemlerine ait en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral makula kalınlığı, seröz retina dekolmanını ve göz içi basıncı ortalama değerleri

Gruplar		Başlangıç	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	p
Grup 1 aflibersept	EİDGK	$0,94 \pm 0,42$	$0,62 \pm 0,57$	$0,56 \pm 0,44$	$0,54 \pm 0,41$	$0,54 \pm 0,48$	$<0,001^*$
	SMK	$705 \pm 228,05$	$315,63 \pm 100,78$	$419,15 \pm 243,92$	$328,10 \pm 117,19$	$385,57 \pm 212,62$	$<0,001^*$
	Dağılım	371 ile 1196	173 ile 555	231 ile 984	233 ile 681	172 ile 1040	
	SRD	$235,26 \pm 210,03$	$26,40 \pm 10,84$	$95,68 \pm 49,26$	$28,21 \pm 6,47$	$109,06 \pm 51,10$	$<0,001^*$
	Dağılım	12 ile 798	0 ile 80	0 ile 351	0 ile 123	0 ile 407	
Grup 2 ranibizumab	GİB	$16,09 \pm 1,27$	$16,13 \pm 0,99$	$16,32 \pm 0,99$	$16,37 \pm 0,84$	$16,40 \pm 0,91$	0,14
	Dağılım	13 ile 18	14 ile 18	15 ile 19	14 ile 17	14 ile 18	
	EİDGK	$0,94 \pm 0,43$	$0,58 \pm 0,33$	$0,69 \pm 0,43$	$0,57 \pm 0,38$	$0,49 \pm 0,34$	$<0,001^*$
	SMK	$649,73 \pm 224,79$	$414,52 \pm 209,40$	$430,15 \pm 229,81$	$338,10 \pm 127,25$	$357,31 \pm 165,71$	$<0,001^*$
	Dağılım	340 ile 1205	216 ile 885	206 ile 1129	214 ile 671	207 ile 894	
Grup 3 bevacizumab	SRD	$211,84 \pm 146,90$	$157,50 \pm 75,05$	$137,73 \pm 48,63$	$30,98 \pm 12,15$	$13,76 \pm 3,15$	$<0,001^*$
	Dağılım	48 ile 501	0 ile 553	0 ile 598	0 ile 127	0 ile 60	
	GİB	$16,68 \pm 1,04$	$16,75 \pm 0,87$	$17,05 \pm 0,88$	$16,91 \pm 0,92$	$16,30 \pm 0,86$	0,28
	Dağılım	14 ile 17	13 ile 18	12 ile 20	14 ile 19	13 ile 18	
	EİDGK	$0,82 \pm 0,30$	$0,44 \pm 0,22$	$0,45 \pm 0,21$	$0,27 \pm 0,13$	$0,28 \pm 0,12$	$<0,001^*$
Grup 4 deksametazon implant	SMK	$661,82 \pm 158,87$	$306,35 \pm 72,92$	$444,47 \pm 203,46$	$273,70 \pm 36,10$	$298,00 \pm 77,02$	$<0,001^*$
	Dağılım	436 ile 860	214 ile 431	223 ile 726	236 ile 360	227 ile 446	
	SRD	$214,00 \pm 107,43$	$40,84 \pm 14,47$	$79,07 \pm 48,64$	0	$13,75 \pm 6,17$	$<0,001^*$
	Dağılım	52 ile 356	0 ile 123	0 ile 187	0	0 ile 35	
	GİB	$16,41 \pm 0,78$	$16,28 \pm 0,91$	$16,01 \pm 0,89$	$15,83 \pm 1,06$	$16,84 \pm 0,81$	0,57
Grup 4 deksametazon implant	Dağılım	14 ile 18	13 ile 17	11 ile 16	12 ile 17	14 ile 16	
	EİDGK	$1,31 \pm 0,55$	$0,72 \pm 0,56$	$0,69 \pm 0,43$	$0,71 \pm 0,48$	$0,74 \pm 0,52$	$<0,001^*$
	SMK	$700,37 \pm 161,87$	$432,81 \pm 226,16$	$367,62 \pm 160,01$	$383,18 \pm 185,13$	$388,31 \pm 179,30$	$<0,001^*$
	Dağılım	408 ile 1145	235 ile 1094	198 ile 640	205 ile 881	219 ile 706	
	SRD	$298,81 \pm 234,57$	$115,80 \pm 77,75$	$42,41 \pm 27,12$	$122,71 \pm 54,31$	$138,67 \pm 50,75$	$<0,001^*$
Grup 4 deksametazon implant	Dağılım	66 ile 726	0 ile 386	0 ile 103	0 ile 409	0 ile 406	
	GİB	$16,50 \pm 0,83$	$16,80 \pm 0,69$	$18,20 \pm 0,83$	$17,90 \pm 0,97$	$16,75 \pm 0,78$	$<0,001^*$
	Dağılım	12 ile 17	13 ile 19	16 ile 27	15 ile 26	13 ile 18	

*Friedman test, EİDGK: En iyi görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı, SRD: Seröz retina dekolmanı, GİB: Göz içi basıncı



Şekil 3: Takip dönemlerine göre santral makula kalınlığı ve seröz retina dekolmanına ait sonuçlar grafikte verilmiştir.



Şekil 4: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve ortalama enjeksiyon sayılarına göre grupların kıyaslaması verilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada, 71 hastanın 71 gözü RVDT'ye bağlı SRD nedeniyle; intravitreal anti-VEBF ajanları olarak aflibersept, ranibizumab, bevacizumab ile intravitreal steroid olarak da deksametazon implantı ile tedavi edildi. Ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı İVA grubunda $4,63 \pm 1,94$, İVR grubunda $4,52 \pm 2,43$, İVB grubunda $3,29 \pm 1,21$ ve İVDİ grubunda $2,31 \pm 0,60$ idi. EİDGK tüm gruplarda anlamlı oranda arttı ($p < 0,001$). On ikinci ayda gruplar arasında GK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,069$). GK'daki iyileşme İVB grubunda göreceli olarak daha iyiydi ancak diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı değişim bulunmadı. Bunu SRD nüksleri ile ilişkilendirdik. Dört grupta da SMK'nın anatomik başarısı için benzer sonuçlar bulundu ve 12. ayda SMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,270$). Bununla birlikte, İVB grubundaki toplam ortalama enjeksiyon sayısı İVA ve İVR gruplarına göre anlamlı oranda daha düşüktü ($p = 0,019$, $p = 0,050$). Beklendiği gibi, İVDİ'deki ortalama enjeksiyon sayısı diğer 3 gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdı ($p < 0,05$). İlginç bir şekilde, ortalama İVDİ rekürans sayısı beklenenden daha yüksekti. Başlangıç muayenesinde hiperreflektif nokta ve elipsoid zon bütünlüğü varlığının, 12. aydaki GK'de artışa neden olduğu saptandı ($r = -0,309$, $p = 0,009$), ($r = -0,306$, $p = 0,009$).

Retinal ven dal tıkanıklığı sonrası MÖ tedavisi yaklaşık 30 yıldır grid maküler lazer fotokoagülasyonu ile yapılmaktadır.⁸ Birkaç çalışmada, VEBF ve interlökin-6'nın RVDT'de MÖ için ana mediyatörler olduğu gösterilmiştir.^{9,10,11} RVDT nedeniyle gelişen görme kaybı için kortikosteroidler başka bir tedavi seçeneği olarak tanımlanmıştır.¹² Yakın zamanda, intravitreal ilaçlarla yapılan farmakolojik tedavi, RVDT ile ilişkili MÖ'nün yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir.^{13,14} Birçok çalışma intravitreal kortikosteroidlerin, muhtemel anti-enflamatuvar ve spesifik olarak anti-VEBF etkileri nedeniyle olumlu etkileri olduğunu göstermiştir.^{12,15,16}

Retinal ven tıkanıklığı (RVT) nedeniyle MÖ'lü hastalarda çok merkezli, sham kontrollü randomize deksametazon intravitreal implant çalışmasında (GENEVA), görme keskinliği 20/50 ve 20/200 arasında ve RVDT veya santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve 6 aya kadar deksametazon implantın GK'yi arttırıp, MÖ'yü çözdüğünü bildirmişlerdir.¹⁷

Kanra ve arkadaşları¹⁸, İVDİ'den sonraki ilk 3 ayda GK'nin belirgin şekilde iyileştiğini ve SMK'nın sonraki 3 ay içinde belirgin bir değişiklik olmadan azaldığını bildirmişlerdir. Kanra ve ark. başka bir çalışmada, İVDİ ile 17 aya kadar takip edilen RVT'ye bağlı MÖ'lü yeni tanı konmuş hastaları değerlendirmişler ve deksametazon implantın tedaviden 2 ay gibi kısa bir sürede fonksiyonel faydalar sağladığını, ancak en uygun tedavi aralığının ilk enjeksiyondan sonraki 6 aylık süre olduğunu bil-

dirmişlerdir.¹⁹ Çalışmamızda, üçüncü ayın sonunda, deksametazon grubunun hepsinde SMK'da önemli ölçüde azalma, EİDGK'da belirgin bir artış saptanmıştır. Altıncı ayda, 1 vakada SMK değerinde artış ve nüks gözlenmiş ve GK'de 0,3 (Snellen) oranında azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte, 6. ayın sonunda, 7 vakada (%44) SMK değerleri $300 \mu\text{m}$ 'nin üzerine çıkmış ve EİDGK'lar SMK değerlerindeki kötüleşmeyle orantısız olarak kötüleşmiştir. Çalışmamızın klinik sonuçlarına göre, diğer çalışmalarda^{19,20} belirtildiği gibi, özellikle 6. ayın sonunda İVDİ'nin etkinliği özellikle $450 \mu\text{m}$ 'den yüksek SMK'sı olan hastalarda zamanla azalmaktadır ve bu durumlar da yeniden enjeksiyon yapılabilir. Olgularımızın 5'inde dorzolamid ve timolol kombinasyonu ile kontrol edilen GİB'de belirgin bir artış saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen veriler literatürle uyumludur.

Çok sayıda çalışma, anti-VEBF etkiye bağlı olarak MÖ'nün gerilediğini ve GK'nin iyileştiğini göstermiştir.^{13,14} Ranibizumab, VEBF'ye bağlanan monoklonal insan antikor fragmanıdır (Fab). BRAVO çalışması, RVDT ile ilişkili MÖ için ranibizumabın sham enjeksiyonuna karşı kullanımını değerlendirmiştir. Altıncı ayda, görsel iyileşmeler ranibizumab grubunda anlamlı derecede daha yüksek ve oküler olmayan güvenlik durumu sham enjeksiyona kıyasla daha düşük oranlarda gözlenmiştir.¹⁴

Doğan ve arkadaşları²¹ tarafından yapılan bir çalışmada, 52 RVDT hastasının gözlerine İVR enjeksiyonu uygulanmıştır. 21 gözde SRD ile MÖ, 31 gözde SRD'siz sadece MÖ mevcuttur. EİDGK ve SMK her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir ($p < 0,001$). SRD'li gözlerde, İVR enjeksiyonundan sonra SRD'siz MÖ'lü gözlerle göre SMK'da daha fazla azalma gözlenmiştir ($p < 0,001$).

Bevacizumab, anti-VEBF etkinliği gösteren insan monoklonal IgG1 antikorudur. Hayashi ve ark. çalışmalarında, İVB enjeksiyonlarına kombine maküler grid lazer tedavisinin, RVDT'de tekrarlayan MÖ için etkinlik değerlendirmesi yapmıştır. Çalışmaları, RVDT nedeniyle MÖ olan 44 hastanın 44 gözünden oluşan retrospektif girişimsel olgu serilerinden oluşmakta ve ortalama takip süresi $77,2 \pm 12,4$ hafta idi. Tüm hastalara primer tedavi olarak İVB uygulanmış ve 44 gözün 19'una (%43,2) iki veya üç İVB sonrasında ödem nüksünü önlemek için MÖ bölgesinde grid lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. MÖ kalan 25 gözde (%56,8) sadece İVB ile başarıyla tedavi edilmiştir. Her iki gruptaki ortalama EİDGK ve SMK, İVB enjeksiyonlarını takiben önemli ölçüde iyileşmiştir. Ortalama EİDGK, tekrarlayan MÖ için maküler grid lazer fotokoagülasyonundan sonra 24 hafta devam etmiş ancak ortalama SMK 12 hafta sonra önemli ölçüde artmıştır. İVB enjeksiyonlarından sonra RVDT'de tekrarlayan MÖ için ek grid lazer fotokoagülasyonu, ortalama EİDGK'yı korumasına rağmen, ödem nüksü üzerinde sınırlı bir etkiye sahiptir.²²

Poon ve arkadaşları²³ ise, hem SRD'si hem de SRD'si olmayan RVDT'ye ikincil MÖ'sü olan 77 hastanın 77 gözüne primer olarak IVB (2,5mg/0,1mL) enjeksiyonları uygulamıştır. Hastaların anatomik ve görsel sonuçları başlangıçta ve enjeksiyondan sonra 1. ay, 3. ay, 6. ay ve son ziyarette değerlendirilmiştir. Primer İVB tedavisinden 6 ay sonra SRD bulunan RVDT hastalarında fonksiyonel ve morfolojik iyileşmeler daha yüksek oranda görülmüştür. OKT'de SRD varlığının İVB enjeksiyonlarını takiben iyi bir prognostik faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Narayanan ve arkadaşları²⁴ prospektif çalışmalarında ise, İVB veya İVR ile grid maküler lazerin yeni tanı konmuş RVDT'li gözlerde MÖ tedavisinde etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. İlk 6 ay boyunca hastalar aylık olarak değerlendirilmiş ve EİDGK'da beş veya daha fazla harf değişikliği veya OKT'de inatçı sıvı varlığı durumunda tekrar enjeksiyon uygulanmış, sonraki 6 ay boyunca, hastalar her iki ayda bir takip edilmiş ve sadece OKT'de sıvı varlığının EİDGK'yı beş veya daha fazla harf azalttığı durumlarda enjeksiyon tekrarlanmıştır. OKT'de sıvı olması durumunda, en az 3 ay sonra lazer endikasyonları elde edildiğinde grid lazer fotokoagülasyonu tekrarlanmıştır. Daha az PRN enjeksiyonlarına ihtiyaç duyulan ilk 6 aydan sonra yapılan iki aylık aralıklardaki değerlendirmelerde, ilk 6 ayda görsel kazançların korunmasında etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bevacizumab grubunda, 12. ayda ranibizumab grubuna kıyasla daha fazla sayıda kurtarma lazerine ihtiyaç duyulmuştur (20 vs 11; $p=0,06$).²⁴

Aflibersept, insan immünoglobulin G'nin Fc kısmına kaynaşmış VEBF bağlayıcı reseptörler 1 ve 2'den oluşan bir rekombinant füzyon proteinidir. 2015 yılında, VIBRANT adlı çok merkezli, randomize bir çalışmada, RVDT ile ilişkili MÖ için aflibersept tedavisi almış gözler değerlendirilmiştir. Bu çalışma, grid lazer fotokoagülasyonu ile aflibersept tedavisini doğrudan karşılaştırmıştır. Çalışmada iyileşme skoru 24 haftada aflibersept grubunda 17 harfe karışık lazer grubunda 6,9 harftir ve aflibersept grubunda bir travmatik katarakt oluşumu mevcuttur. Aflibersept grubunda sistemik vasküler istenmeyen olay bildirilmemiştir. Çalışma, İVA'nın RVDT ile ilişkili MÖ için etkili bir tedavi olduğu sonucuna varmıştır.¹³ Son zamanlarda, VIBRANT çalışmasının 52 haftalık sonuçları bildirilmiştir ve 6 aylık İVA enjeksiyonundan sonra, 8 haftada bir enjeksiyonların 52. haftaya kadar MÖ ve EİDGK açısından kontrol sağladığı, lazer grubunda ise 24. haftadan itibaren verilen kurtarma İVA enjeksiyonu uygulandığında 52. haftada önemli görsel iyileşmeler sağlandığı gözlenmiştir.²⁵ Tablo 3'te bu konu hakkında yukarıda yapılan çalışmalara ait veriler özetlenmiştir.

Çalışmamızda, her 3 anti-VEBF ilacında etkinlik ve görsel sonuçlar açısından fark olmadığını yalnız aynı etkinin IVB grubunda İVA ve İVR grubuna göre daha az enjeksiyonla sağlandığını gözlemlenmiştir ($p<0,05$). İVDİ'nin ise daha az enjeksiyonla daha kısa zamanda etkili olduğunu fakat 6. aydan sonra rebound SMK artışı ve EİDGK azalması olduğunu gözlemlenmiştir. Her 3 anti-VEBF grubunda ilaca bağlı komplikasyonlar; retina dekolmanı, endoftalmi, intrakranyal hemoraji, miyokard enfarktüsü gibi istenmeyen durumlar gözlenmemiştir. GK'de hızlı düzelme ve SRD'nin hızlı çözülmesi gibi deksametazon tedavisinin erken faydaları gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, deksametazon implantı ve anti-VEBF ajanlarının uzun vadeli karşılaştırmalı çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın, retrospektif dizaynı, 12 aylık kısa takip süresi ve her gruba dahil edilen hasta sayısının çok yüksek olması gibi bazı kısıtlılığı vardır. Bununla birlikte, dahil edilen tüm hastalar çalışmayı düzenli takiplerle tamamlamış ve tüm takip ziyaretlerinde katılımcıların oküler durumu hakkında birçok bilgilendirici veriler elde edilmiştir.

Retinal ven dal tıkanıklığı ile ilişkili MÖ tedavisinde artmış GK, SRD yüksekliğinde azalma hızı ve ilk 3 aylık dönemde toplam enjeksiyon sayısı açısından deksametazonun anti-VEBF ajanlarından daha avantajlı olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, 6 aylık takip sonrasında, 6 ay içinde ortalama 3-4 kez uygulanan anti-VEBF ilaçları, SMK ve EİDGK açısından tek doz deksametazon implantından anlamlı derecede daha etkilidir. Hatta İVB grubunda her iki anti-VEBF'ye nazaran daha az enjeksiyon uygulanmış olması, İVB'nin daha uzun etki süresi ile yorumlanabilir.

Seröz retina dekolmanının 1 aylık bir sürede çözülmesi deksametazon grubunun ana avantajıydı ancak, üçüncü ayın sonunda, SRD'li vakaların sadece yarısı her üç anti-VEBF grubunda da iyileşmiştir ve tam iyileşme ancak 6. ayın sonunda gözlemlenmiştir. Bu sonuç anti-VEBF ajanlarının MÖ ile ilişkili sitokinler üzerindeki etkilerinin eksikliği şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle, glokom gibi kontrendikasyon yoksa, İVDİ tedavisi, RVDT vakalarında yüksek SRD seviyesine sahip hastalarda SRD'nin daha hızlı düzelmesi ve daha hızlı görsel iyileşme için ilk tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Anti-VEBF ilaçlarının uzun vadeli etkileri, yan etkileri ve maliyetini belirlemek için daha uzun takip süreleri ile daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca anti-VEBF ajanlarının İVDİ ile kombinasyon tedavileri, RVDT ile ilişkili MÖ tedavisinde de araştırılması gereken makul bir seçenek olabilir.

Çalışma için finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Tablo 3: Tartışmada bahsedilen benzer çalışmaların detayları

Çalışma	Hastalık	Hasta sayısı	Girişimsel işlemin detayları	Toplam tedavi sayısı	Yaş (yıl)	Cinsiyet (E%/K%)	GK kazanımı	SMK değişim (ort.±SD)	Takip dönemi (Hf-ay)
GENEVA çalışması		1267							
IVDI 0.7 mg	RVDI-SRVT		427	1	64.7	217 (50.8%) / 210 (49.2%)	15 harf kazanımı %32	değişim 263 ± 219 µm	6 ay
IVDI 0.35 mg			414	1	64.9	220 (53.1%) / 194 (46.9%)	15 harf kazanımı %30	değişim 263 ± 217 µm	6 ay
sham			426	1	63.9	240 (56.3%) / 186 (43.7%)	(-)	değişim 267 ± 206 µm	6 ay
Kanra ve arkadaşları		20							
IVDI 0.7 mg	RVDI-SRVT		20	1	63.7	(-/-)	başlangıç 0.71±0.29 logMAR son vizit 0.51±0.22 logMAR	başlangıç 527±181µm son vizit 320±132µm	6 ay
Kanra ve arkadaşları		25							
IVDI 0.7 mg	RVDI-SRVT		25	3	63.5	10 (%40) / 15 (%60)	başlangıç 0.72 ± 0.27 logMAR son vizit 0.59 ± 0.32 logMAR	değişim 539 ± 165 µm değişim 246±118 µm	17 ay
Dugel ve arkadaşları		39							
IVDI 0.7 mg	RVDI-SRVT		39	2.9	68.4	21(%53.8)/18(%46.2)	kazanım 3 ile 8 (izgi)	değişim 241 ila 459 µm	6 ay
BRAVO çalışması		397							
IVR 0.5 mg	RVDI		131		67.5	71(%54.2) / 60(%45.8)	15 harf kazanımı %47.7	değişim 452µm	6 ay
IVR 0.3 mg			134		66.6	67(%50) / 67(%50)	15 harf kazanımı %46.2	değişim 434µm	6 ay
sham			132		65.2	74(%56.1) / 58(%43.9)	15 harf kazanımı %16.9	değişim 168µm	6 ay
Doğan ve arkadaşları		52							
SRD var - IVR 0.5 mg	RVDI		21	1	64.7	(-/-)	başlangıç 0.87 ± 0.26 logMAR son vizit 0.54±0.27 logMAR	başlangıç 451 ± 62.2 µm son vizit 379.3±58.6 µm	2.3 ± 2.1 ay
SRD yok - IVR 0.5 mg			31	1	65.4	(-/-)	başlangıç 0.69 ± 0.25 logMAR son vizit 0.44±0.25 logMAR	başlangıç 383.5 ± 37.2 µm son vizit 337.7±39.4 µm	2.7 ± 1.9 ay
Hayashi ve arkadaşları		44							
IVB - 1.25 mg (50 µl)	RVDI		25	2.04	68.3	(-/-)	başlangıç 0.60 ± 0.41 logMAR 24. haftada 0.21 ± 0.29 logMAR	başlangıç 504 ± 197 µm 24. haftada 291 ± 89 µm	77.2 ± 12.4 hafta
IVB + makuler grid lazer - 1.25 mg (50 µl)			19	0.43	66.9	(-/-)	başlangıç 0.63 ± 0.40 logMAR 24. haftada 0.24 ± 0.32 logMAR	başlangıç 537 ± 174 µm 24. haftada 353 ± 124 µm	
Poon ve arkadaşları		73							
SRD var - IVB 2.5 mg/0.1 mL	RVDI		25	2.36 ± 1.29	60	11(%44) / 14(%56)	- 0.64 ± 0.52 logMAR	değişim 412.5 ± 227.2 µm	22.6 ± 12.7 ay
SRD yok - IVB 2.5 mg/0.1 mL			48	2.13 ± 0.84	64.6	25(%52) / 23(%48)	- 0.28 ± 0.62 logMAR	değişim 118.5 ± 175.2 µm	18.4 ± 10.7 ay
Narayanan ve arkadaşları (MarVel report 2)		75							
IVR - 0.5 mg	RVDI		37	3.5 ± 2.4	52.9	15(%40.54) / 22(%59.46)	12.ay sonunda 18.9 harf kazanımı	başlangıç 445.7 ± 119.5 µm 12.ay sonunda 280.0 ± 125.9 µm	12 ay
IVB - 1.25 mg			38	3.3 ± 2.1	50.5	12(%31.58) / 26(%68.42)	12.ay sonunda 18.1 harf kazanımı	başlangıç 491.6 ± 155.1 µm 12.ay sonunda 306.8 ± 116.3 µm	12 ay
Clark ve arkadaşları (VIBRANT çalışması)		183							
IVA - 2 mg	RVDI		91	9.0 ± 1.8	(-)	(-/-)	24.hafta sonunda 17 harf kazanımı 24-52. haftada 17.1 harf kazanımı	24.hafta sonunda 280.5 µm SMK'da azalma 24-52. haftada 283.9 µm SMK'da azalma	52 hafta
IVA + makuler grid lazer - 2 mg			92	9.1 ± 0.5	(-)	(-/-)	24. hafta sonunda 6.9 harf kazanımı 24-52. haftada 12.2 harf kazanımı	24.hafta sonunda 128 µm SMK'da azalma 24-52. haftada 249.3 µm SMK'da azalma	52 hafta
SCORE çalışması		271							
IVTA - 1 mg	SRVT		92	2.2	67.4	49 (%53)/43 (%47)	12.ay sonunda 15 harf kazanımı % 26.5	12.ay sonunda fark (- 196 µm (-390 ile -62))	12 ay
IVTA - 4 mg			91	2.0	67.5	51 (%56) / 40 (%44)	12.ay sonunda 15 harf kazanımı % 25.6	12.ay sonunda fark (-261 µm (-407 ile -79))	12 ay
sham			88	0.1	69.2	48 (%55) / 40 (%45)	12.ay sonunda 15 harf kazanımı % 6.8	12.ay sonunda fark (-277 µm (-418 ile -40))	12 ay
RVDI, retina ven dal tıkanıklığı; SRVT, santral retina ven tıkanıklığı; IVDI, intravitreal deksametazon implantı; IVR, intravitreal ranibizumab; IVB, intravitreal bevacizumab; IVA, intravitreal aflibersept; E, erkek; K, kadın; GK, görme keskinliği SMK, santral makula kalınlığı; ort. ±SD, ortalama ± standart deviasyon; SRD, seröz retina dekolmanı; log MAR, minimum çözünürlük açısının logaritması; IVTA, intravitreal triamcinolon									

Kaynaklar

1. Sekiryu T, Iida T, Sakai E, Maruko I, Ojima A, Sugano Y. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol.* 2012;2012:638064. doi: 10.1155/2012/638064.
2. Shroff D, Mehta DK, Arora R, Narula R, Chauhan D. Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol.* 2008;28(4):261-8.
3. Shiono A, Kogo J, Sasaki H, et al. Optical coherence tomography findings as a predictor of clinical course in patients with branch retinal vein occlusion treated with ranibizumab. *PLoS One.* 2018;13(6):0199552. doi.org/10.1371/journal.pone.0199552.
4. Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H. Retina ven tıkanıklığında intravitreal triamsinolon astenoid tedavisi sonrası maküla da değişikliklerin incelenmesi. *Ret-Vit.* 2005;13:273-7.
5. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Movement of intraretinal fluid from distant branch retinal vein occlusion to the submacular space. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:81-6.
6. Tsujikawa A, Sakamoto A, Ota M, et al. Serous retinal detachment associated with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(2):291-301.
7. Karademir Z, Altan T. Retina Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Gelişen Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Sonuçlarımız. *MN Oftalmoloji.* 2020; 27(2): 101-5
8. Yang CS, Liu JH, Chung YC, Chou YB, Hung KH. Combination Therapy with Intravitreal Bevacizumab and Macular Grid and Scatter Laser Photocoagulation in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(3):179-85.
9. Shchuko NH, Zlobin IV, Iureva TN, Ostanin AA, Chernykh ER, Mikhalevich IM. Intraocular Cytokines in Retinal Vein Occlusion and Its Relation to the Efficiency of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(12):905-11.
11. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond).* 2008;22(1):42-8.
12. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, SCORE Study Research Group, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(9):1101-14.
13. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 24-week results of the Vibrant study. *Ophthalmology.* 2015;122(3):538-44.
14. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Investigators BRAVO, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 6-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117:1102-12.
15. Georgalas L, Tservakis I, Kiskira EE, Petrou P, Papaconstantinou D, Kanakis M. Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Retinal Vein Occlusion Resistant to anti-VEGF Therapy: A 12-month Prospective Study. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019;38(4):330-7.
16. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Ozurdex Geneva Study Group, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology.* 2011;118(12):2453-60.
17. Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(4):686-94.
18. Yağmur Kanra A, Altınel MG, Arı Yaylalı S, Ardagil Akçakaya A. Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Tekrarlayan Makula Ödemi Olan Olgularda Deksa metazon İmplantın 6 Aylık Sonuçları. *Boğaziçi Tıp Derg.* 2017;4(1):16-20.
19. Yağmur Kanra A, Ardagil Akçakaya A, Arı Yaylalı S, Altınel MG, Sevimli N. Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödemi Tedavisinde İntravitreal Deksa metazon İmplantın Etkinliği ve Güvenirliği: Bir Türk Topluluğunda Gerçek Hayat Verileri ve Prognostik Faktörler. *Türk J Ophthalmol.* 2017;47:331-7.
20. Dugel PU, Capone A Jr, Singer MA, Shasta Study Group, et al. Two or more dexamethasone intravitreal implants in treatment-naïve patients with macular edema due to retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:118.
21. Dogan E, Sever O, Köklü Çakır B, Celik E. Effect of intravitreal ranibizumab on serous retinal detachment in branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1465-70.
22. Hayashi A, Yunoki T, Miyakoshi A, Mitarai K, Fujino T, Yanagisawa S. Intravitreal injection of bevacizumab combined with macular grid laser photocoagulation for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(6):625-31.
23. Poon YC, Chen CH, Kuo HK, et al. Clinical Implications of Serous Retinal Detachment in Branch Retinal Vein Occlusion and Response After Primary Intravitreal Bevacizumab Injection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(3):319-24.
24. Narayanan R, Panchal B, Stewart MW, et al. Grid laser with modified pro re nata injection of bevacizumab and ranibizumab in macular edema due to branch retinal vein occlusion: MarVel report no 2. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1023-9.
25. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the vibrant study. *Ophthalmology.* 2016;123:330-6.