

Retina Ven Dal Tıkanıklığında İntravitreal Ranibizumab ve Dexametazonun Etkinliğinin Karşılaştırılması

Comparison of Effectiveness of Intravitreal Ranibizumab and Dexametazon in Branch Retinal Vein Occlusion

Mehmet COŞKUN¹, Yasin TOKLU²

ÖZ

Amaç: Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) hastalarında intravitreal ranibizumab (IVR) ve dexametazonun (IVD) etkinliğinin karşılaştırılması

Gereç ve Yöntemler: RVDT ve makula ödemi nedeniyle IVR ve IVD tedavisi ve takibi yapılan 55 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. 32 hastaya IVR (Grup 1), 23 hastaya IVD (Grup 2) uygulandı. Gruplar yaş, cinsiyet, iskemi, ödem sonrası başvuru süresi, uygulanan intravitreal enjeksiyon sayısı açısından karşılaştırıldı. Göz içi basıncı (GİB), santral makular kalınlık (SMK) ve logaritmik görme keskinliği (LGK) değerleri enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay incelendi. İstatistiksel analizde SPSS 16.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Grup 1 de 16 erkek, 16 kadın hastanın yaş ortalaması 60.9±9.95 yıl, grup 2 de 12 erkek 11 kadın hastanın yaş ortalaması 60.19±10.06 yıldı. (p=0.804) Şikayet başladıktan sonra hekime başvuruya kadar geçen süre grup 1 de 3.4±2.34 ay, grup 2 de 1.77±1.67 aydı. (p=0.006) İskemi grup 1 de 8 hastada varken grup 2 de 13 hastada vardı. (p=0.005) Ortalama enjeksiyon sayısı grup 1 de 2.41±1.15 iken grup 2 de 1.66±0.48 di. (p=0.007) GİB değerleri grup 1 de enjeksiyon öncesi ile sonrası 1. ay (p=0.93) ve 3. ay (p=0.12) ölçümleri arasında istatistiksel farklılık olmamasına rağmen 6. ayda (p=0.018) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi. Grup 2 de ise enjeksiyon öncesi ile sonrası 1. ay (p=0.12) ve 6. ay (p=0.066) ölçümleri arasında istatistiksel farklılık olmamasına rağmen 3. ayda (p=0.049) istatistiksel anlamlı derecede yüksek izlendi. Grup 1 de LGK 0 değeri ile LGK 1, LGK 3 ve LGK 6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. (sırasıyla p değerleri 0.001, 0.002, 0.002) Enjeksiyon sonrası LGK 3 ile LGK 6 arasında istatistiksel farklılık yoktu. (p=0.238) diğer değerlerde enjeksiyon öncesinden itibaren 6. aya kadar giderek artan istatistiksel olarak anlamlı derecede (p değerleri 0.024, 0.001) yüksek görme seviyesi mevcuttu. Grup 2 de LGK 0 değeri ile LGK 1, LGK 3 ve LGK 6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. (p değerleri 0.001) LGK 1 değeri ile LGK 3 arasında istatistiksel farklılık yoktu (p=0.097), ancak LGK 6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. (p=0.017) LGK 3 ile LGK 6 arasında ise istatistiksel farklılık olmamasına (p=0.397) rağmen enjeksiyon öncesinden itibaren 6. aya kadar giderek artan görme seviyesi mevcuttu.

Grup 1 de SMK 0 değeri ile SMK1, SMK3 ve SMK6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. (p değerleri 0.001) SMK 3 ile SMK 6 arasında istatistiksel farklılık olmamasına (p=0.238) rağmen enjeksiyon sonrası diğer SMK değerleri arasında istatistiksel farklılık vardı (sırasıyla p değerleri 0.004, 0.003) ve enjeksiyon öncesinden itibaren 6. aya kadar giderek azalan santral makuler kalınlık seviyesi mevcuttu. Grup 2 de SMK 0 değeri ile SMK1, SMK3 ve SMK6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. (p değerleri 0.001) SMK 1 ile SMK3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık varken (p=0.031), hem SMK 1 ile SMK 6 arasında hem de SMK 3 ile SMK 6 arasında anlamlı farklılık yoktu. (sırasıyla p değerleri 0.985, 0.414)

Sonuç: GİB IVR grubunda 6. ay, IVD grubunda 3. ay yüksek bulundu. LGK değerleri her iki grupta 6. aya kadar giderek azalıyordu. SMK, IVR grubunda 6. aya kadar giderek azalırken IVD grubunda 1. ayda azalıp 3. ayda artan ve 6. ayda azalan bir seyir izlemiştir, bu değişim IVR grubunda daha tatmin edici bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal enjeksiyon, dexametazon implant, ranibizumab, ven dal tıkanıklığı.

*Daha önce başka bir dergiye gönderilmemiştir. **Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluş yoktur.

1- Yrd. Doç. Dr., Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Karabük, Türkiye

2- Doç. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 10.01.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 05.05.2018

Ret-Vit 2019; 28: 12-18

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Mehmet COŞKUN

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi
Göz Hastalıkları Bölümü, Karabük, Türkiye

Tel: +90 505 293 4404

E-mail: drmehmetcoskun@mynet.com

ABSTRACT

Purpose: Comparison of intravitreal ranibizumab (IVR) and dexamethasone (IVD) in branch retinal vein occlusion(BRVO)

Materials and Methods: Fifty-five patients with BRVO and macular edema were treated with IVR (Group 1) in 32 patients and IVD (Group 2) in 23 patients. Groups were compared in terms of age, gender, ischemia, duration of post-edema application, number of intravitreal injections. Intraocular pressures (IOP), central macular thickness (CMT) and logarithmic visual acuity (LVA) values were evaluated before injection, after injection 1 month, 3 months, 6 months. SPSS 16.0 program was used for statistical analysis.

Results: Ischemia was present in 8 patients in group 1 and 13 patients in group 2 ($p = 0.005$) The number of injections was 2.41 ± 1.15 in group 1 and 1.66 ± 0.48 in group 2 ($p = 0.007$) IOP was significantly higher in group 1 at 6 th month ($p = 0.018$) and in group 2 at 3 rd month ($p = 0.049$) There was no statistical difference between LVA 3 and LVA 6 in group 1 ($p = 0.238$), In other values there was a high visual level at statistically significant ($p < 0.05$) increasing up to 6 months. Although there was no statistical difference between LVA 1 and LVA 3 in group 2 ($p = 0.097$) and between LVA 3 and LVA 6 ($p = 0.397$), there was an increased visual level until the 6th month. There was statistically significant difference between the other CMT values ($p < 0.05$), although there was no statistical difference between CMT 3 and CMT 6 in Group 1 ($p = 0.238$) In group 2, there was no significant difference between CMT 1 and CMT 6, and between CMT 3 and CMT 6 (p values 0.985, 0.414) other CMT values were statistically different. ($P < 0.05$)

Conclusion: In intraocular pressure IVR group 6th month, IVD group 3rd month was higher. LVA was running low until 6th month. While CMT decreased in the IVR group until the 6th month, In the IVD group, there was a decrease in the first month, a increase in the third month, and a decrease in the sixth month.

Key Words: Intravitreal injection,dexametazon implant,ranibizumab,branch vein occlusion

GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) retinanın oldukça yaygın rastlanan damarsal bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde diyabetten sonra görme kaybına yol açan en yaygın sebeptir.¹ Maküler ödem (MÖ) de hem retina dal hem de kök tıkanıklıklarında oluşan en sık komplikasyondur.^{2,3} Önceki çalışmalarda MÖ; artmış venöz basınçtan kaynaklanan hidrostatik etkilere ve vasküler tıkanma sonucu meydana gelen iskeminin tetiklediği vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi enflamatuvar sitokinlerin salınmasına bağlanmıştır. Böylece vasküler geçirgenlikte artış, vazodilatasyon ve iç kan-retina bariyerinde bozulma meydana gelir.⁴⁻⁶

Retina ven tıkanıklığında oluşan MÖ tedavisinde kullanılacak olan yöntem hakkında net bir tedavi protokolü belirlenmemiştir.⁷ Günümüzde intravitreal triamsinolon (İVTA), intravitreal antiVEGF ve en son kullanıma girmiş olan intravitreal dexametazon implant RVT tedavisinde kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada RVD'te bağlı MÖ tedavisinde kullandığımız IVD ile IVR tedavisinin özellikle GİB,SMK,LGK açısından 6 aylık klinik etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ YÖNTEM

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi göz kliniklerinde Kasım 2014-Kasım 2015 tarihleri arasında takip edilen 55 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.Glokomu olan ,oküler cerrahi geçiren ve topikal ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

32 hastaya IVR (Ranibizumab (Lucentis, Novartis)) 0.50 mg/0.05 ml (Grup 1), 23 hastaya IVD dexametazon intravitreal implant 0.7 mg (Ozurdex, Allergan, Inc., Irvine, CA (Grup 2) uygulandı. Yeniden tedavi kararı 1 sıra görme keskinliği kaybına eşlik eden OCT'de sıvının tekrar belirmesi

olarak belirlendi. IVR grubunda aylık tekrarlı 3 enjeksiyon sonrası nüks olursa tedavi edildi ancak ilk 3 tedaviyi tamamlayamayan hastalar da mevcuttu, IVD grubunda enjeksiyon sonrası dönemde nüks olursa yeni doz tedavisi yapıldı.Hiçbir hastaya başlangıçta veya takip aşamasında lazer tedavisi uygulanmadı. Gruplar yaş, cinsiyet, iskemi, ödem sonrası başvuru süresi, uygulanan intravitreal enjeksiyon sayısı açısından karşılaştırıldı.Göziçi basıncı(GİB) aplanasyon tonometresi ile,santral makular kalınlık(SMK) değerleri Cirrus HD spektral-domain OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) cihazı, iskemi varlığı Canon CF-1 fundus florescein anjiyografi(FFA) (Digital Mydriatic Retinal Camera. Canon Inc., 30 Tokyo, Japonya) cihazı ile değerlendirildi.Görme keskinliği ise logaritmik görme keskinliği (LGK) şeklinde kaydedildi. Belirtilen GİB, SMK, LGK parametreleri hem enjeksiyon öncesi hem de enjeksiyon sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ayda incelendi.

İstatistiksel incelemede verilerin analizi SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Tedavi gruplarının cinsiyet değişkeni yönünden karşılaştırılması ki kare testi ile yapıldı.Tedavi grupları arasında ölçümle elde edilen değişkenler yönünden farklılık olup olmadığı student t testi ile analiz edildi. Tedavi öncesi ve tedaviden sonra 1., 7., 30. günlerde yapılan ölçümler arasında farklılık olup olmadığı Friedman varyans analiziyle test edildi. Varyans analizi sonrasında post hoc test olarak Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.Testler iki yönlü (2 tailed) olarak yapılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p=0,05$ alınmıştır.

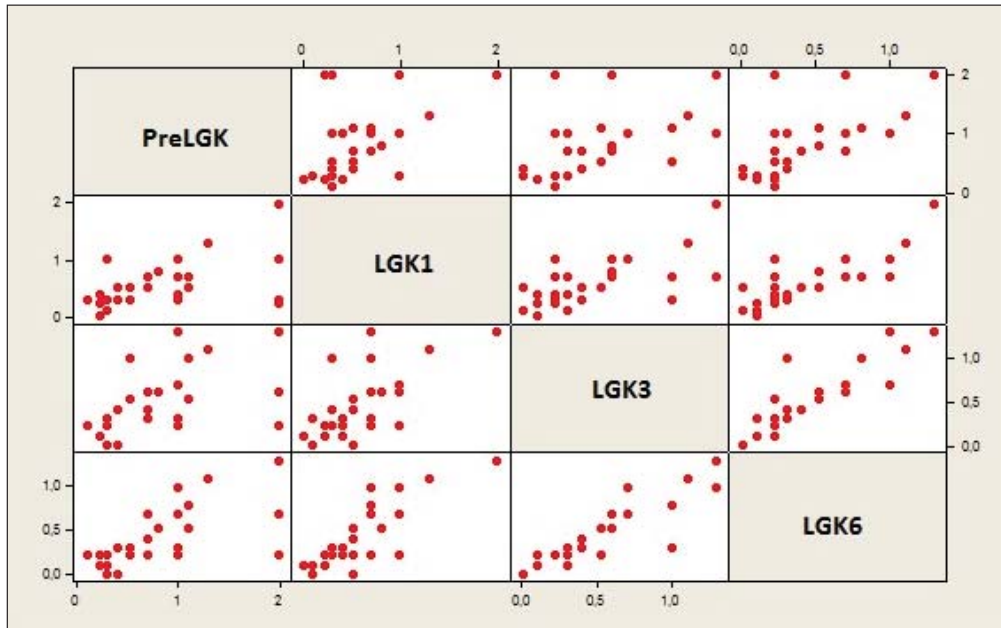
BULGULAR

Grup 1 de 16 erkek,16 kadın hastanın yaş ortalaması 60.9 ± 9.95 (40-83) yıl, grup 2 de 12 erkek 11 kadın hastanın yaş ortalaması 60.19 ± 10.06 (39-82) yıldır.($p=0.804$) Şikayet

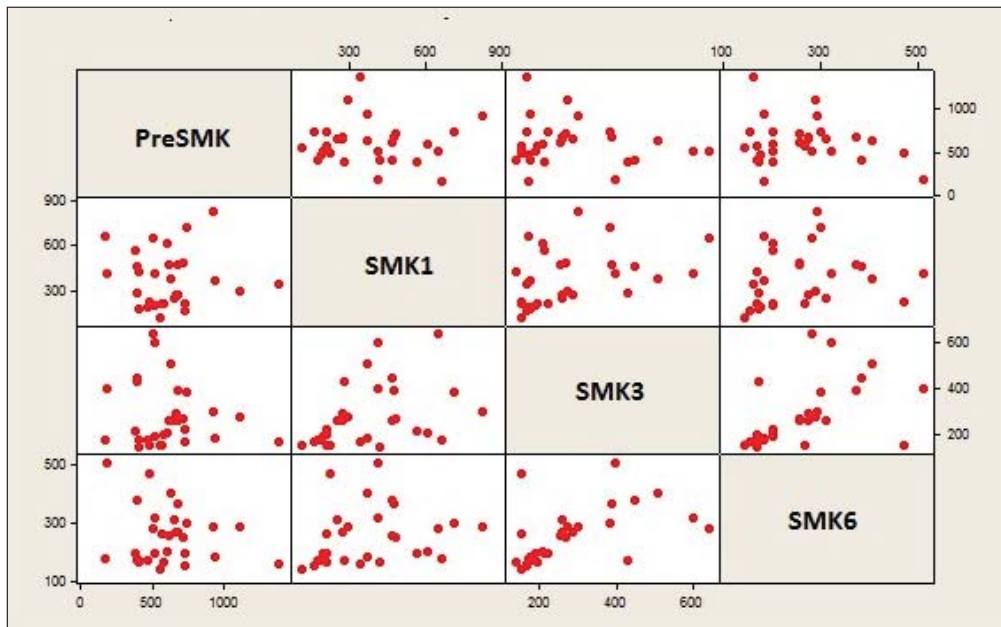
başladıktan sonra hekime başvuruya kadar geçen süre grup 1 de 3.4 ± 2.34 ay, grup 2 de 1.77 ± 1.67 aydı. ($p=0.006$) İske-mi FFA da 5 disk çapından büyük alan olarak değerlendirildi ve grup 1 de 8 (%25) hastada varken grup 2 de 13 (%56.5) hastada vardı. ($p=0.005$) Ortalama enjeksiyon sayısı grup 1 de 2.41 ± 1.15 iken grup 2 de 1.66 ± 0.48 di. ($p=0.007$) GİB de-ğerleri grup 1 de enjeksiyon öncesi 16.30 ± 1.95 mmHg, en-jeksiyon sonrası 1. ay 16.30 ± 1.69 mmHg, 3. ay 16.65 ± 1.46 mmHg, 6. ay 16.90 ± 1.83 mmHg bulundu, enjeksiyon öncesi ile sonrası 1. ay ($p=0.93$) ve 3. ay ($p=0.12$) ölçümleri arasında istatistiksel farklılık olmamasına rağmen 6. ayda ($p=0.018$) istatistiksel farklılık izlendi. Grup 2 de ise enjeksiyon önce-

si 16.21 ± 2.12 mmHg, enjeksiyon sonrası 1. ay 16.63 ± 1.95 mmHg, 3. ay 16.84 ± 1.80 mmHg, 6. ay 16.74 ± 1.94 mmHg bulundu, enjeksiyon öncesi ile sonrası 1. ay ($p=0.12$) ve 6. ay ($p=0.066$) ölçümleri arasında istatistiksel farklılık olmama-sına rağmen 3. ayda ($p=0.049$) istatistiksel farklılık izlendi.

Grup 1 de enjeksiyon öncesi LGK (LGK 0) 0.76 (0.61-1.05) ,enjeksiyon sonrası 1. ay LGK (LGK 1) 0.52 (0.40- 0.70), 3. ay LGK (LGK 3) 0.41 (0.26-0.61), 6. ay LGK (LGK 6) 0.37 (0.22-0.52), enjeksiyon öncesi SMK (SMK 0) 591 μ m (522-672), enjeksiyon sonrası 1. ay SMK (SMK 1) 361 μ m (291-442), 3. ay SMK (SMK 3) 261 μ m (210-323), 6. ay SMK (SMK 6) 242.5 μ m (217-285) bulundu. (Şekil 1,2)



Şekil 1. IVR grubunda logaritmik görme keskinliği değerlerinin dağılımı.



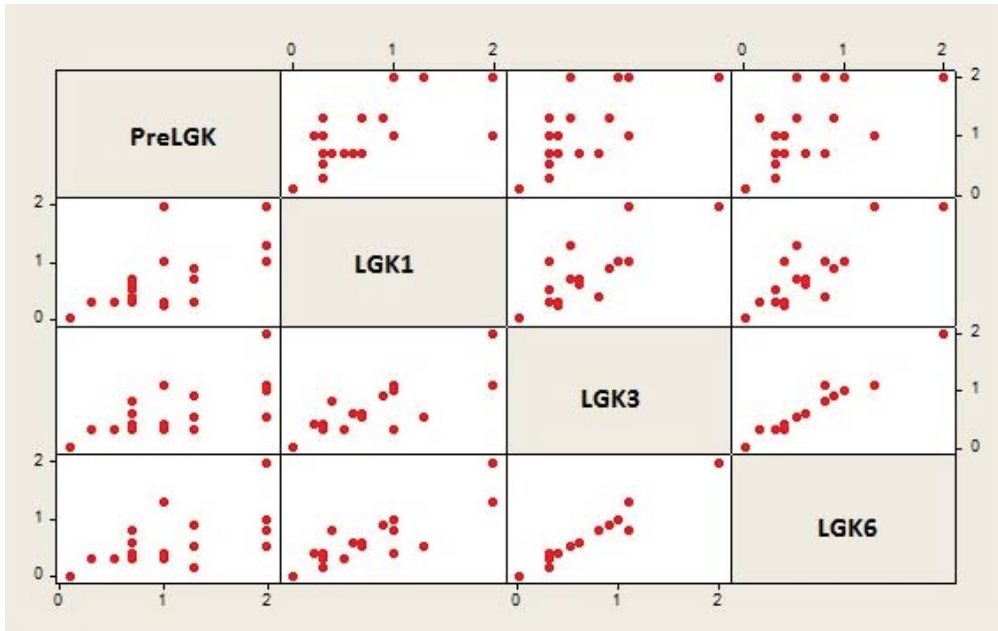
Şekil 2. IVR grubunda santral makular kalınlık değerlerinin dağılımı.

Grup 2 de LGK 0, 1.00 (0.70-1.35), LGK 1, 0.65 (0.40- 0.90), LGK 3, 0.52 (0.35-0.70), LGK 6, 0.50 (0.35-0.70), SMK 0, 590 μ m (491-779), SMK 1 280 μ m (238-382), SMK 3 344 μ m (295- 409), SMK 6 292 μ m (236- 390) bulundu. (Şekil 3,4)

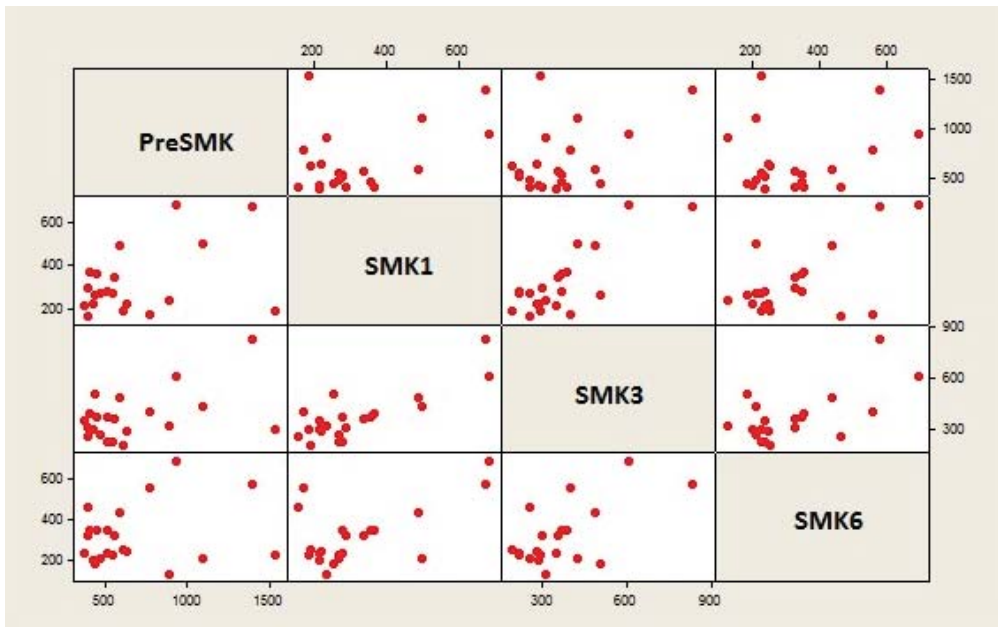
Grup 1 de LGK 0 değeri ile LGK 1, LGK3 ve LGK 6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. (sırasıyla p değerleri 0.001, 0.002, 0.002) LGK 1 değeri ile hem LGK 3 hem de LGK 6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık varken (sırasıyla p değeri 0.024, 0.001), LGK 3 ile LGK 6 arasında istatistiksel farklılık yoktu. (p=0.238) Enjeksiyon öncesinden itibaren 6. aya kadar giderek artan görme seviyesi mevcuttu.

Grup 2 de LGK 0 değeri ile LGK 1, LGK 3 ve LGK 6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. (p değerleri 0.001) LGK 1 değeri ile LGK 3 arasında istatistiksel farklılık yoktu (p=0.097) ancak LGK 6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. (p=0.017) LGK 3 ile LGK 6 arasında ise istatistiksel farklılık yoktu. (p=0.397) Enjeksiyon öncesinden itibaren 6. aya kadar giderek artan görme seviyesi mevcuttu.

Grup 1 de SMK 0 değeri ile SMK1, SMK3 ve SMK6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. (p değerleri 0.001) SMK 1 ile hem SMK 3 hem de SMK 6 arasında istatistiksel farklılık varken (sırasıyla p değerleri 0.004, 0.003), SMK 3 ile SMK 6 arasında istatistiksel farklılık yoktu. (p=0.238)



Şekil 3. IVD grubunda logaritmik görme keskinliği değerlerinin dağılımı.



Şekil 4. IVD grubunda santral makular kalınlık değerlerinin dağılımı.

Enjeksiyon öncesinden itibaren 6. aya kadar giderek azalan santral maküler kalınlık seviyesi mevcuttu.

Grup 2 de SMK 0 değeri ile SMK1, SMK3 ve SMK6 arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. (p değerleri 0.001) SMK 1 ile SMK3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık varken (p=0.031), hem SMK 1 ile SMK 6 arasında hem de SMK 3 ile SMK 6 arasında anlamlı farklılık yoktu. (sırasıyla p değerleri 0.985, 0.414) Enjeksiyon sonrası 3. ay artan SMK istatistiksel anlamlı olmasa da 6. ayda azalıyor.

TARTIŞMA

Yakın zamana kadar RVD'T'de makula ödemi tedavisinde lazer fotokoagülasyon (LFK) görme keskinliğini artırdığı gösterilen standart yaklaşımdır.⁸ Retina ven tıkanıklığında oluşan makula ödemi tedavisinde kullanılacak olan yöntem hakkında net bir tedavi protokolü belirlenememiştir.⁷ İVTA makula ödemi azaltma ve görsel sonuçları iyileştirme üzerine etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁹ Ancak İVTA ile göziçi basınç artışı, katarakt gelişimi ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar gözlenmiştir.¹⁰ AntiVEGF ile yapılan çalışmalarda aylık ranibizumab enjeksiyonu ile görme keskinliğindeki artışın anlamlı olduğu ve yan etkilerinin İVTA uygulamasına göre minimal düzeyde olduğu gösterilmiştir. Ranibizumab enjeksiyonu uygulanan BRAVO ve CRUISE çalışmalarında altı aylık sürede RVD'T'de hastaların %61'inde, SRVT'de %48'inde 15 harflik görme artışın tespit edilmiş olup intravitreal dexametazon implant çalışması olan GENEVA çalışmasında ise altı aylık sürede en az 15 harflik görme keskinliği artış oranının %25 olduğu görülmüştür. Ancak BRAVO ve CRUISE çalışmalarında makula ödemi üç aydan daha kısa süreli olan hasta oranı %37-%44 iken GENEVA çalışmasında bu oran %14-%17 olarak saptanmış olup, bahsedilen tüm çalışmalarda makula ödemi süresinin kısa olmasının görme keskinliği artışında daha olumlu sonuçlar doğurduğu belirtilmiştir.¹¹⁻¹³

Brown ve ark. SRVT'ye bağlı makula ödemi bulunan 392 olguyu; Campochiaro ve ark. ise VDT'ye bağlı makula ödemi bulunan 397 olguyu, 0.3 mg veya 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan ve antiVEGF enjeksiyonu yapılmayan olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve 6 aylık izlem sonucunda hem 0.3 mg hemde 0.5 mg ranibizumab kullanılan gruplarda, antiVEGF enjeksiyonu yapılmayan gruba göre görme keskinliği ve santral makula kalınlığında anlamlı düzelme olduğunu saptamışlardır.^{14,15} Spaide ve ark., SRVT bulunan 20 olguya 3 kez aylık 0.5 mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapmışlar ve aylık takiplerde inatçı makula ödemi veya yeni retinal kanama gelişimi durumlarında ilave enjeksiyonlar yaparak olguları takip etmişlerdir.¹⁶

MEAD çalışmasında intravitreal dexametazon implantasyonu sonrası yine en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) artışı ve SMK'da incelleme saptanmıştır.¹⁷ PLACID çalışmasında ise intravitreal dexametazon implantı ile kombi-

ne LFK yapılan hastalarda tek başına LFK yapılan hastalara kıyasla ilk 6 ay EİDGK'de 2 sıra daha fazla görme artışı elde edilmiş ve 9. aydan sonra bu kazanımın anlamını kaybettiği bildirilmiştir.¹⁸ CHAMPLAIN çalışmasında dexametazonun vitrektomi yapılmış diyabetik makular ödemli gözler üzerine etkisi araştırılmış ve enjeksiyon sonrası 8. ve 13. haftalarda olguların yaklaşık %30'unda SMK'da belirgin azalma ve EİDGK'de 2 sıra ve üzeri artış olduğu bildirilmiştir.¹⁹ GENEVA çalışmasında ven tıkanıklığına bağlı makula ödemli olgularda 0.7 mg dexametazon implantı kullanılan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında EİDGK açısından 15 harf ve üzeri iyileşme kazancı oranı 90. günde implant uygulanan grupta %30 iken kontrol grubunda %13 olarak bulunmuştur ve 6. ayda implant grubunda %23 iken kontrol grubunda %20 olarak bulunmuştur. Haller ve ark. tarafından hem RVD'Tye bağlı hem de diyabetik MÖ'de intravitreal dexametazon implantının etkinliği randomize klinik çalışmalarla değerlendirilerek görme keskinliğinde artış olduğu gösterilmiştir. 0.7mg intravitreal dexametazon kullanımı, özellikle erken evrede, özellikle ilk 3 ay içinde başlanacak olursa, uzun vadede görme keskinliğinde kayıp oranı azaltılabilmekte ve görme artışı da her zaman, tedavisiz kalmış hastalara kıyasla daha iyi düzeyde olmaktadır. Tedavi sonrası en hızlı görme iyileşmesi ve retina incilmesi de ilk 60-90 gün dolaylarında gözlenmektedir.²⁰

Biz çalışmamızda RVD'T'ye bağlı MÖ tedavisinde kullandığımız IVD ile IVR tedavisinin özellikle GİB, SMK, LGK açısından 6 aylık klinik etkinliğini karşılaştırdık. IVR grubundaki 32 hastada LGK 0 median 0.76 (min.0.61,max.1.05), LGK 6 median 0.37 (min.0.22,max.0.52) (p=0.002), IVD grubundaki 23 hastada LGK 0 median 1.00 (min.0.70,-max.1.35), LGK 6 median 0.50 (min.0.35,max.0.70) (p=0.001) bulundu her iki gruptaki fark anlamlıydı. RVD'T'de prognozu belirleyen kriterlerden biri başlangıç görme keskinliğidir. Görme keskinliği LogMAR 1 ve üzeri ise prognozun kötü olabileceği düşünülür.²¹ Çalışmamızda her iki grupta iskemik tip RVD'T'li olguların tümünde başlangıç görme keskinliği LogMAR 1 e yakın değerlerdeydi. Çalışmamızda IVD grubunda başvuru süresi (1.77 ± 1.67 ay), IVR grubundan (3.4 ± 2.34 ay) daha kısaydı ve IVD grubunda iskemi olan hasta sayısı fazla olmasına rağmen belki de erken başvuru sayesinde görme keskinliği düzeyinde IVR grubu kadar düzelme sağlanabilmiştir.

SMK açısından bakıldığında IVR grubunda enjeksiyon öncesinden 6. aya kadar giderek azalan değerler mevcuttu (median 591,361,261,242.5), IVD grubunda ise en fazla etkinlik 1. ayda (median 280) izlenmiş olup 3. ayda artmış (median 344), 6. ayda tekrar azalmıştır (median 292). Tekrarlayan enjeksiyonlar sayesinde SMK 6. ayda azalabilmiştir. Çalışmamızda makula kalınlığındaki artışa ve nükse rağmen bir çok hastada bu zaman aralığında dahi görme keskinliği kazancı korunmuştur. Bu durum implantın arka segmentte pik konsantrasyona ilk 2 ayda ulaştığı, 60 ile 90. gün arasında

azalma devresi olup 180. güne kadar etkisinin devam ettiği farmakolojik özelliklerini doğrular niteliktedir.²²

Good ve ark. yaptığı bir çalışmada intravitreal antiVEGF enjeksiyonları sonrası kalıcı GİB yüksekliği gelişimini araştırmışlardır. Çalışmada 195 hastanın 225 gözü inceleme altına alınmış, 101 hastaya bevacizumab, 96'sına ranibizumab ve 18'ine ise hem bevacizumab hem de ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, 30 gün boyunca 2 kere GİB 21mmHg üzerinde seyreden hastalara medikal tedavi başlanmış. Hastalardan 12'sine medikal tedavi başlanmış, 1 hastaya selektif lazer trabeküloplasti yapılmış. (fakat bu hastanın GİB tekrardan yükselmiş ve medikal tedavi başlanmış). Daha önceden glokomu mevcut olan 2 hastanın GİB yükselmesi diğer hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bevacizumab yapılanların %9.9'unda, ranibizumab yapılanların %3,1'inde GİB'nda yükseklik gelişmiş ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.²³ Enjeksiyon sayısı arttıkça ve enjeksiyonlar arası süre kıaldıkça antiVEGF proteinlerinin aközde birikimi neticesinde GİB yükselmesi beklenmektedir. GİB'nı yükselten bir başka mekanizma da ilaçlara karşı gelişen immün reaksiyona bağlı olabilir, ancak hastalarda inflamasyona ait bir bulgunun olmadığını ve gonyoskopilerinde açılarının normal olduğunu belirtmişler. Bevacizumab yapılan 2 ayrı merkezde GİB'ları arasında anlamlı farklılık bulunmuş, bu da antiVEGF'lerin kendisinin değil yapılış tekniğinin ve bazı diğer faktörlerin GİB yüksekliğinde önemli olduğunu gösteriyor. İlacın saklanma şekli, taşınması, plastik enjektörler, zaman aşımı, proteinlerin agregasyonu önemli olabilir. Bu sebeplerden dolayı bevacizumabın taşınma, saklanma işlemleri daha dikkatli yapılmalıdır.²³ Çalışmamızda IVR grubunda 6 ayda anlamlı GİB yüksekliği bulunmuş ama tedavi gereksinimi olmamıştır.

Çok merkezli ve yaklaşık 1200 hastayla yapılan GENEVA çalışmasında hastaların %16'sından azında 25 mmHg'nin üzerinde bir göz içi basıncıyla karşılaşmış ve bu durum medikal tedavi ile rahatlıkla düzeltilmiştir, bizim çalışmamızda GİB yüksekliği IVR grubunda 6. ayda, IVD grubunda 3. ayda yüksek bulunmuştur. Yine çok merkezli yaklaşık 290 hastayla yapılan çalışmada intravitreal dexametazon implant uygulanan hastaların yaklaşık %32'sinde 10 mmHg, %33'ünde 25 mmHg ve %9'unda da 35 mmHg ve üzeri artış görülmekle birlikte bu çalışmada enjeksiyon öncesi hastaların yaklaşık %44'ü 25 mmHg üstü göz içi basıncına sahip iken hastaların %24'ü enjeksiyon öncesi topikal antiglokomatöz kullanmakta idi.⁷ Bunlar hariç tutulduğunda hastaların yaklaşık %23'lük bir kısmına topikal antiglokomatöz ilaç başlanması gerektiği bildirilen bu çalışmada enjeksiyon öncesi antiglokomatöz ilaç kullanma hikayesi olan hastaların yaklaşık %11'inin ilacı değişirken hastaların %1.4'üne glokom için lazer uygulaması ve %1.7'sine de insizyonel glokom cerrahisi uygulanmış.⁷ Bizim çalışmamızda glokomu olan hastalar çalışma dışı bırakıldığı için bu çalışmadan farklı olarak IVD enjeksiyonu sonrası glokomun tedavisi

için lazer veya cerrahi tedavi gereken hastamız olmadı. IVD implant RVD'T'de makula ödemeine bağlı görme kaybının azaltılmasında etkin bir tedavi yöntemi olup, steroid ihtiva etmesi nedeniyle göz içi basınç takibinin dikkatle yapılması gerekmektedir.²⁴ GİB açısından diğer birçok çalışmada olduğu gibi GİB değerinin nükslerden bağımsız olarak pik yaptığı 2-3. ayda değerlendirilmesini tavsiye etmekteyiz. IVD grubunda 3. ayda IVR grubunda 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı GİB yüksekliği olmasına rağmen yükselen GİB için herhangi bir hastada ek lazer ya da cerrahi veya topikal antiglokomatöz damla gereksinimi olmadı. Dolayısıyla normotansif gözlerde GİB yükselmesi riskinin IVD ve IVR enjeksiyonu yapmak için bir engel olmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızdaki olgu sayısının az olması ve takip süresinin az olması ve retrospektif olması çalışmamızın eksik yönleridir. Ancak RVD'T ye bağlı makula ödeminde IVR ve IVD uygun zamanlarda enjeksiyonlar yapıldığında görme keskinliği artışı ve makular kalınlıkta azalmada tatminkar sonuçlar vermekte, göziçi basıncında da kontrol sağlanabilmektedir. Çalışmamızda görme keskinliğinde düzelme her iki grupta benzer oranlarda olmasına rağmen özellikle SMK değerlerinde uygun zamanda enjeksiyon yapılarak IVR enjeksiyonu ile IVD den daha tatmin edici sonuçlar alınabilmesi dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Rogers S, McIntosh RL, Journ GD, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117:313-9
2. Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 486-91
3. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008; 33: 111-31
4. Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrierin acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 721-6.
5. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244:309-15.
6. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16: 791-9
7. Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG, Dreyer RF, Oh KT, Roth DB, et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina* 2014;34(2):342-51.
8. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984;98(3):271-82.

9. Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):876–83.
10. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, 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.
11. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(8):1594–602.
12. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(10):2041–9.
13. Campochiaro PA. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusions. *Ophthalmologica* 2012;227 Suppl 1:30–5.
14. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al.: Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1124-33.
15. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al.: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1102-12.
16. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al.: Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:298-306.
17. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904-14.
18. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013; 120: 1843-51.
19. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 11; 31: 915-23.
20. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, 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: 2453-60.
21. Kogure A, Ohkoshi K, Kogure S, et al. Efficacy and retention times of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2008; 52(2):122’6.
22. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharma- cokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dex- amethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:80-6.
23. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(8):1111-4.
24. Allingham RR. Visual fields and their relationship to the optic nevre. Chandler and Grant’s Glaucoma. 4th ed. Baltimore: Williams&Wilkins,1997: 120-8.