

Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödeminde İntravitreal Deksametazon İmplantın Etkinliği*

The Effectiveness of Intravitreal Dexamethasone Implant in Macular Edema Related to Retinal Vein Occlusions

Ramazan ÖZELCE¹, Vuslat GÜRLÜ², Sadık Altan ÖZAL¹, Hande GÜÇLÜ¹, Haluk ESGİN³

ÖZ

Amaç: Retina ven tıkanıklığına (RVT) bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon implantın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Trakya Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1 Mayıs 2013 ile 1 Eylül 2014 tarihleri arasında RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisi için intravitreal deksametazon implant uygulanan 38 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 23'ünde retina ven dal tıkanıklığı (RVDT), 15'inde ise retina ven kök tıkanıklığı (RVKT) vardı. Yaş ortalaması 66.47±9.48 olup, 17 erkek (%44.7), 21 kadın (%55.3) olgu mevcuttu. RVDT olgularında enjeksiyon sonrası tüm kontrollerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) enjeksiyon öncesine göre daha iyiydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Santral makula kalınlığı (SMK), enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ayda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede incedi bulundu (p<0.05). RVKT olgularında EİDGK, enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu (p<0.05). Enjeksiyon sonrası 3. ayda azalan en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, 4 ile 6 ay arasında giderek artsa da enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05). Santral makula kalınlığı median değerleri enjeksiyon sonrası 1. günden başlayarak, enjeksiyon sonrası 2. aya kadar azaldı ve kalınlık değişimi enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve 2. ayda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Göz içi basıncı yükselen olgularda medikal tedavi yeterli olurken, katarakt gelişen bir olguya cerrahi yapıldı.

Sonuç: RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon implantın etkin ve güvenilir olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal deksametazon implant, makula ödemi, retina ven tıkanıklığı.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in treatment of macular edema related to retinal vein occlusions.

Material and Methods: The charts of 38 patients treated with intravitreal dexamethasone implant due to macular edema related to retinal vein occlusions between 1 May 2013 and 1 September 2014 in Trakya University Ophthalmology Department were retrospectively evaluated.

Results: In 23 patients with branch retinal vein occlusion (BRVO), while 15 had central retinal vein occlusion (CRVO). Mean age was 66.47±9.48; 17 men (%44.7) and 21 women (%55.3) patients were available. Postinjection best corrected visual acuity (BCVA) was better than preinjection at each visit in BRVO patients (p<0.05). Postinjection central macular thickness (CMT) was thinner than preinjection and statistically significant at postinjection 1 day, 1 week, 1 month, 2 month, 3 month and 6 month (p<0.05). BCVA increased statistically significant to preinjection at postinjection 1 week, 1 month and 2 month in CRVO patients (p<0.05). BCVA was reduced at postinjection 3 months, gradually increased going from 4 to 6 months also showed no statistically significant difference compared to preinjection (p>0.05). CMT decreased incipently postinjection 1 day to postinjection 2 month and thickness reduction was statistically significant at postinjection 1 day, 1 week, 1 month and 2 month (p<0.05). Medical therapy was adequate in patients with intraocular pressure rising and one patient underwent cataract surgery.

Results: It is shown intravitreal dexamethasone implant is effective and safe in treatment of macular edema related to retinal vein occlusions.

Key Words: Intravitreal dexamethasone implant, macular edema, retinal vein occlusion.

*Bu çalışma TOD 48. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde (Antalya 2014) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

- 1- M.D. Trakya University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Edirne/TURKEY
OZELCE R., ramazanozelce@gmail.com
OZAL S.A., altanozal@hotmail.com
GUCLU H., hande83_toprakci@hotmail.com
- 2- M.D. Associate Professor, Trakya University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Edirne/TURKEY
GURLU V., vuslatgurlu@hotmail.com
- 3- M.D. Professor, Special Acibadem Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
ESGIN H., halukesgin@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 21.06.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 08.09.2015
Ret-Vit 2016;24:151-156

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Ramazan OZELCE
Trakya University Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology, Edirne/TURKEY

Phone: +90 284 236 09 09
E-mail: ramazanozelce@gmail.com

GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopatiden sonra en sık görme azlığına neden olan, orta yaş ve üzeri toplumu etkileyen retinal vasküler hastalıktır.¹ Retinal venin tıkanma seviyesine göre retina ven kök tıkanıklığı (RVKT) ve retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) olarak adlandırılır.

RVT'de görme azlığının en sık sebebi makula ödemedir.² Makula ödeminin tedavisi için günümüze kadar lazer fotokoagülasyon (FK),³ anti-vasküler endotelial growth faktör (VEGF)⁴ ve kortikosteroidler^{3,5} uygulanmıştır. Kortikosteroidler; anti-inflamatuar etkileri başta olmak üzere, vasküler geçirgenliği azaltarak, fibrin depozisyonunu ve lökosit migrasyonunu engelleyerek, endotelial sıkı bağlantıları stabilize ederek ve VEGF, prostaglandin gibi sitokinlerin sentezini baskılayarak RVT'ye bağlı makula ödemi azaltmada önemli rol oynar.⁶ RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal olarak uygulanan triamsinolon ile iskemik olmayan RVKT olgularında olumlu sonuçlar elde edilirken,⁷ RVDT olgularında 12 ay sonunda lazer FK uygulanan olgulara göre anlamlı görme artışı olmamıştır.³ Ayrıca triamsinolon uygulanan olgularda katarakt ve glokom gibi yan etkilerin görülmesi daha güvenli bir ilaç arayışına neden olmuştur.⁷

Deksetazon; potent, suda çözünebilir bir steroiddir. Deksetazon implant; yavaş salınımına izin veren laktik asid, glikolik asid ve deksetazon'dan oluşan bir enjektör sistemi olup, pars plana düzeyinden vitreus boşluğuna enjekte edilebilmektedir. RVT'ye bağlı makula ödemi olgularında intravitreal deksetazon implantın sham grubuna üstün olduğu ve düşük yan etki profiline sahip olduğu GENEVA çalışmasında gösterilmiştir.⁵

GENEVA çalışmasından sonra, RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal deksetazon implant uygulaması üzerine çalışmalar yapılmış ve görme keskinliği değişimi ve makula ödemi üzerine ilacın etkisi araştırılmıştır. Ayrıca yan etki profili üzerinden güvenilirliği, ilacın etki süresi, yeniden tedavi gereksinimi değerlendirilmekle birlikte çalışma sayısı azdır.⁸⁻¹⁰

Bu çalışmada, RVT'ye bağlı makula ödeminde intravitreal deksetazon implant uygulamasının görme keskinliği ve santal makula kalınlığı (SMK) üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik kurulunun 04.03.2015 tarihli ve TÜTF-BAEK 2014/188 protokol numaralı onayıyla, 1 Mayıs 2013 ile 1 Eylül 2014 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğinde RVT'ye bağlı makula ödemi tanısıyla intravitreal deksetazon implant (Ozurdex® intravitreal implant 0.7 mg, Allergan) uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu olgulardan, görme azlığı yakınması olanlar, SMK'sı 250 mikrondan kalın olanlar, 50 yaş üzerinde ve en az 3 ay takibi bulunanlar çalışmaya alındı.

Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası kontrollerinde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçüldü. Rölatif afferent pupilla defekti (RAPD) varlığı değerlendirildi. GİB pnömotik tonometreyle (Nidek NT-4000 Auto Non-Contact Tonometer) ölçüldü. Biomikroskopik muayene ve midriazis sonrası kontakt olmayan fundus lensi (SuperField Volk Lens) ile fundus muayenesi yapıldı.

Her iki gözden optik koherens tomografi (OKT) ile alınan görüntüler "makula haritası" programı ile analiz edildi. Bu programda yer alan Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) şablonunun santral 1 mm çaplı dairesinde tesbit edilen kalınlık SMK olarak değerlendirildi.

Olguların tümüne fundus fluorescein anjiyografi (FFA) (Topcon TRC-50IX Retinal Camera) çekilip, makula iskemisi, perifer iskemisi ve neovaskülarizasyon varlığı değerlendirildi.

İntravitreal deksetazon implant uygulaması sonrası olgular, enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve sonrasında aylık kontrollere çağrıldı. Kontrollerde FFA'da perifoveal alanda geç dönemde ortaya çıkan hiperfloresans ve/veya OKT'de intraretinal ve/veya subretinal sıvı bulunması (SMK \geq 250 mikron), "makula ödemi" olarak kabul edildi. Makula ödemi nükseden gözlere ek enjeksiyon yapıldı. Kontrollerinde GİB'i pnömotik tonometreyle 25 mmHg ve üzerinde ölçülen gözlerde, Goldmann aplanasyon tonometresiyle GİB ölçümü tekrarlandı. GİB'i 25 mmHg ve üzerinde tespit edilen gözlere topikal antiglokomatöz tedavi başlandı.

Olguların EİDGK değerleri istatistiksel analizler için Logarithm of Minimum Angle of Resolution (LogMAR) ölçeğine¹¹ ve ETDRS harf skoruna¹² çevrildi. RVDT ve RVKT olgularında enjeksiyon öncesi uygulanan tedaviler, enjeksiyon sonrası süreçte EİDGK ve SMK değişimleri ve enjeksiyon öncesi-ne göre farkları incelendi. Makula ödemi nüks zamanları ve komplikasyonlar değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için normal dağılım gösteren verilerin değerlendirilmesinde eşli t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin değerlendirilmesinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ardışık 38 olgunun 38 gözü alındı. Yaş ortalaması 66.47 \pm 9.48 olup, 17 erkek (%44,7), 21 kadın (%55,3) olgu mevcuttu. Olguların 23'ünde (%60,5) RVDT, 15'inde (%39,5) RVKT mevcuttu. RVDT'li 4 olgu (17,4) ile RVKT'li 8 olguda (%53,3) retina iskemisi mevcuttu. Çalışmanın başında 5'i (%21,7) RVDT, 1'i (%6,7) RVKT olmak üzere toplam 6 olgu (%15,8) pseudofakikti. Olguların takip süresi 3 ile 16 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 7 \pm 3,61 aydı. Median takip süresi ise 6,50 ay olarak bulundu. İlk 6 aylık takipteki olgu dağılımı tablo 1'de verildi.

RVDT olan 23 gözden 9'u (%39) daha önceden RVDT'ye veya buna bağlı makula ödeminde yönelik tedavi almıştı.

Tablo 1: Altı aylık takipteki olgu dağılımı.

	1. gün	1. hafta	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay	5. ay	6. ay
RVDT'li Olgu Sayısı	22	23	23	23	23	15	8	12
RVKT'li Olgu Sayısı	14	14	13	14	12	8	6	6
Toplam	36	37	36	37	35	23	14	18

RVDT; Retina Ven Dal Tıkanıklığı, RVKT; Retina Ven Kök Tıkanıklığı.

Dokuz gözden 2'sine sadece sektöryel FK, 3 göze sadece İVR, 2 göze makular FK+sektöryel FK, 2 göze de sektöryel FK+intravitreal bevacizumab (İVB) yapılmıştı. RVKT tanı-
lı 15 gözden sadece 1'ine (%6) PRFK yapılmıştı. Belirtilen
tedaviler ile intravitreal deksametazon implant enjeksiyonu
arasındaki en kısa süre 3 aydı.

RVDT'li ve RVKT'li olguların enjeksiyon sonrası kontrol-
lerinde tespit edilen EİDGK median değerleri ve enjeksiyon
öncesi değerle karşılaştırılmasına ait p değerleri tablo 2'de
görülmektedir.

RVDT'li olgularda en az 10 harf ve üzeri artış gösteren olgu-
ların oranının 2. aya kadar artarak devam ettiği ve %73 ile en
yüksek seviyeye ulaştığı ve 3. ayda %65, 4. ayda %73, 5. ayda
%62 ve 6. ayda %66 seviyelerinde olduğu görüldü. Yine en
az 15 harf ve üzeri artış görülen olguların oranının ilk pikini
2. ayda %52 ile tamamladığı ve 3. ayda %43, 4. ayda %53, 5.
ayda %50 ve 6. ayda %50 oranında olduğu görüldü.

RVKT olgularında 1. hafta dışında tüm kontrollerde 10 harf
ve üzeri artış gösterenlerle, 15 harf ve üzeri artış gösterenlerin
sayısal olarak birbirine eşit olduğu ve 1. ayda %46, 2. ayda
%64, 3. ayda %41, 4. ayda %50, 5. ayda %50 ve 6. ayda %33
olduğu görüldü. İki grupta da en yüksek oranlara enjeksiyon
sonrası 2. ayda ulaşıldı. Bu kazanım dalgalı bir seyirle ve yarı
yarıya bir kayıpla 6. aya kadar devam etti.

RVDT ve RVKT olgularının enjeksiyon öncesi ve sonrası
kontrollerde elde edilen SMK median değerleri ve bunların
karşılaştırılmalarına ait p değerleri tablo 3'te görülmektedir.

RVDT'li olgularda, enjeksiyon sonrası azalmaya başlayan
SMK, 2. ayda en ince seviyeye ulaştı. Üçüncü ayda SMK'da
artış görülse de, enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak
anlamli derecede incedi (p=0.003). Dördüncü ayda SMK ar-
tarak $386.00 \pm 126.82 \mu\text{m}$ oldu ve enjeksiyon öncesine göre
istatistiksel anlamlılık kayboldu (p=0.112). Beşinci ve 6. ay-
larda SMK tekrar azalırken, istatistiksel olarak sadece 6. ayda
anlamli bulundu (Tablo 3).

RVKT olgularının enjeksiyon sonrası SMK median değerleri
enjeksiyon sonrası 1. günden başlayarak, enjeksiyon sonrası
2. aya kadar azaldı ve en ince seviyeye ulaştı. Enjeksiyon son-
rası 3. ayda SMK artsa da enjeksiyon öncesine göre istatis-
tiksel olarak anlamlı derecede incedi (p=0.026). Enjeksiyon
sonrası 4. ve 5. ayda SMK artışı görüldü ve enjeksiyon önce-
sine göre istatistiksel anlamlılık kayboldu (sırasıyla p=0,575,
p=0,249). Enjeksiyon sonrası 6. ayda ise SMK enjeksiyon
öncesine göre daha yüksek bulundu, fakat bu değişim istatis-
tiksel olarak anlamlı değildi (p=0.463), (Tablo 3).

RVDT'li olgularda makula ödemi nüks zamanı 4 ile 13 ay
arasında değişmekte olup, ortalaması 6.1 ± 2.5 aydı ve median
değeri 5.5 ay bulundu. İlk nüks zamanının 4. ay olması göz
önünde bulundurulurken, sadece 3 aylık takibi olan 3 olgu he-
saba katılmazsa 20 gözden 12'sinde (%60) nüks makula öde-
mi görüldü. RVKT'li olgularda makula ödemi nüks zamanı,
4 ile 13 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 5.66 ± 2.95
aydı ve median değeri 4 ay bulundu. İlk nüks zamanının 4.
ay olması göz önünde bulundurulurken, sadece 3 aylık takibi
olan 1 olgu hesaba katılmazsa 14 gözün 9'unda (%64) nüks
makula ödemi görüldü.

Tablo 2: Olguların enjeksiyon sonrası kontrollerinde tespit edilen EİDGK median değerleri ve enjeksiyon öncesi değerle karşılaştırılmasına ait p değerleri.

	RVDT			RVKT		
	Göz Sayısı	Görme Keskinliği Median logMAR \pm SS	p*	Göz Sayısı	Görme Keskinliği Median logMAR \pm SS	p*
Enjeksiyon Öncesi	23	0.50 \pm 0.51	–	15	0.70 \pm 1.07	–
1. gün	22	0.45 \pm 0.50	0.014	14	0.70 \pm 1.10	0.655
1. hafta	23	0.40 \pm 0.42	0.000	14	0.50 \pm 0.99	0.007
1. ay	23	0.30 \pm 0.38	0.000	13	0.50 \pm 1.10	0.008
2. ay	23	0.30 \pm 0.32	0.000	14	0.45 \pm 0.75	0.002
3. ay	23	0.30 \pm 0.35	0.001	12	1.00 \pm 0.88	0.110
4. ay	15	0.30 \pm 0.38	0.021	8	0.65 \pm 0.43	0.074
5. ay	8	0.35 \pm 0.51	0.043	6	0.55 \pm 0.46	0.684
6. ay	12	0.40 \pm 0.54	0.032	6	0.45 \pm 1.10	1.000

RVDT; Retina Ven Dal Tıkanıklığı, RVKT; Retina Ven Kök Tıkanıklığı, logMAR; Logarythm of Minimum Angle of Resolution, SS; Standart Sapma. *; Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek t testi.

Tablo 3: Olgularının enjeksiyon sonrası kontrollerde elde edilen SMK median değerleri ve bunların enjeksiyon öncesi değerlerle karşılaştırılmalarına ait p değerleri.

	RVDT			RVKT		
	Göz Sayısı	Median Santral Makula Kalınlığı±SS (mikron)	p*	Göz Sayısı	Median Santral Makula Kalınlığı±SS (mikron)	p*
Enjeksiyon Öncesi	23	478.00±149.25	-	15	526.00±344.65	-
1. gün	20	359.00±90.35	0.000	10	418.00±244.43	0.005
1. hafta	23	296.00±88.84	0.000	14	370.50±147.31	0.002
1. ay	23	267.00±77.61	0.000	13	271.00±98.62	0.001
2. ay	22	260.00±81.24	0.000	14	256.00±135.88	0.001
3. ay	23	324.00±117.74	0.003	11	425.00±143.89	0.026
4. ay	15	386.00±126.82	0.112	8	494.50±120.61	0.575
5. ay	8	347.00±151.39	0.050	6	521.50±170.91	0.249
6. ay	12	278.50±195.76	0.011	6	579.00±507.24	0.463

RVDT; Retina Ven Dal Tıkanıklığı, RVKT; Retina Ven Kök Tıkanıklığı, SS; Standart Sapma.

*; Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek t testi.

Olguların tümünün enjeksiyon öncesi ve sonrası GİB ortalamalarının değişimi Tablo 4'te gösterilmiştir. Enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ayda GİB ortalaması, enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0.036, p=0.010, p=0.001, p=0.000, p=0.009). Enjeksiyon sonrası 1. gün, 4. ay ve 5. ayda da GİB enjeksiyon öncesine göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0.064, p=0.078, p=0.110). GİB 25 mmHg ve üzeri ölçülen 9 göze (%23.6) topikal anti-glukomatöz ilaç başlandı ve sadece medikal tedaviyle GİB 20 mmHg'nin altına düşürüldü. Antiglukomatöz ilacını düzenli kullanmayan bir olguda 5. ayda GİB 25 mmHg'nin üzerinde ölçüldü.

Çalışmanın başında fakik olan 32 gözden 1'ine (%3) ilk deksetazon enjeksiyonundan 10 ay, ikinci deksetazon enjeksiyonundan 3 ay sonra katarakt cerrahisi yapıldı. Kataraktı değerlendirmek için bir ölçek kullanılmadı. Katarakt cerrahisi yapılan olgu dışında, iki gözü de fakik olgularda kontrol muayenelerinde lens yoğunlukları biomikroskopik olarak karşılaştırıldı ve hiçbirinde asimetrik lens dansite değişikliği saptanmadı.

TARTIŞMA

RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal deksetazon implantla yapılan çalışmalar genellikle çok merkezli olup,^{5,8,9} tek merkezden yapılan çalışmalarda olgu sayısı 17 ile 64 arasında değişmektedir.^{13,14} İskemik RVT olgularında intravitreal deksetazon implantın etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma dışında,¹⁵ genellikle iskemik olgular çalışmalara dahil edilmemiştir.^{5,13,16,17} Biz bu çalışmaya RVT'ye bağlı makula ödemi olan ve intravitreal deksetazon implant uyguladığımız 38 olgunun 38 gözünü dahil ettik.

Çalışmamızda RVDT olgularında EİDGK'nin enjeksiyon sonrası 1. günden itibaren istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı, en yüksek EİDGK'ne enjeksiyon sonrası 2. ayda ulaşıldığı görüldü. Beşinci aydan itibaren EİDGK'de azalma görülse de, enjeksiyon öncesine göre daha iyi olup istatistiksel olarak da anlamlılığını korumaktaydı. Yapılan klinik çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde EİDGK'nin ilk günden itibaren arttığı ve en yüksek düzeye genellikle 2. ayda ulaşıldığı bildirilmiştir.^{5,8,9} Querques ve ark.¹⁰ yaptığı çalışmada en yüksek EİDGK düzeylerine 1,4±0,7 ayda, Veritti ve ark.¹⁸ çalışmasında ise 3. ayda ulaşıldığı görülmüştür.

Tablo 4: Olguların enjeksiyon sonrası kontrollerde elde edilen GİB ortalamaları ve bunların enjeksiyon öncesi değerlerle karşılaştırılmasına ait p değerleri.

	Göz Sayısı	Ortalama Göz İçi Basıncı±SS (mmHg)	p*
Enjeksiyon Öncesi	38	14.89±2.43	-
1. gün	36	15.67±2.61	0.064
1. hafta	37	16.24±4.25	0.036
1. ay	36	17.25±5.26	0.010
2. ay	37	17.84±5.15	0.001
3. ay	35	17.77±4.75	0.000
4. ay	23	15.57±2.95	0.078
5. ay	14	16.29±4.12	0.110
6. ay	18	16.06±3.07	0.009

SS: Standart Sapma, mmHg: milimetre civa. *: Eşleştirilmiş t testi.

Haller ve ark.,⁵ yaptığı çalışmada 3. ve 6. aylar arası takip yapılmaması ve dolayısıyla bu 3 aylık sürede ek enjeksiyon yapılmamasına rağmen, enjeksiyon sonrası 6. ayda EİDGK'de başlangıca göre anlamlı artış görülmüştür.

Bizim çalışmamızda ETDRS eşelinde, EİDGK en az 15 harf ve üzeri artış gösteren RVDT'li olguların oranı 2. ayda %52 seviyesine ulaşmış olup; 3., 4., 5. ve 6. aylarda sırasıyla %43, %53, %50 ve %50 bulundu. En az 10 harf ve üzeri artış gösterenlerin oranı ise 2. ayda %73'e ulaşmış olup; 3. ayda %65 ve 6. ayda %66 bulundu. Haller ve ark.,⁶ yaptığı çalışmada EİDGK en az 15 harf ve üzeri artış gösteren RVDT'li olguların oranı 2. ayda %30'a ulaşmış olup; 3. ayda %24 ve 6. ayda %23 bulunmuştur. Capone ve ark.,⁹ tüm RVT olgularını bir arada değerlendirdikleri çalışmalarında ilk enjeksiyondan ortalama 5.6 ay sonraki kontrolde EİDGK en az 3 sıra ve üzeri artış saptanan olguların oranını %35 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada EİDGK en az 2 sıra ve üzeri artış gösteren olguların oranı %49.8 olarak bildirilmiştir. Haller ve ark.,⁵ yaptığı çalışmadaki RVDT'li olguların sayısı 291 iken, Capone ve ark.,⁹ çalışmasında ise 289 RVT olgusu mevcuttur. İki çalışmada da sunulan veriler, ek enjeksiyon yapılmadan elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda oranların bu iki çalışmadan daha yüksek olmasını, olgu sayımızın az olmasına ve makula ödemi nüks eden olgulara ek enjeksiyon yapılmasına bağladık.

RVDT olgularında; enjeksiyon sonrası SMK'nın, enjeksiyon öncesine göre tüm kontrollerde daha ince olduğu ve 4. ve 5. ay kontrolü dışında da istatistiksel olarak anlamlı derecede ince olduğu görüldü. Enjeksiyon sonrası 2. ayda en ince SMK'ya ulaşıırken; 3. ve 4. aylarda SMK'da artış, 5. ve 6. aylarda ise azalma görüldü. SMK'daki bu değişim literatürle birebir uyumludur.^{8,13,18,20} Buradan hareketle RVDT olgularında intravitreal deksametazon implantın SMK üzerindeki etkisinin 3. aydan itibaren azaldığı sonucunu çıkarabiliriz. Beşinci ve 6. aylardaki SMK azalmasının sebebi ise yapılan ek enjeksiyonlardır.

Parravano ve ark.,¹⁹ yaptığı çalışmada intravitreal deksametazon implant yapılan tüm RVT olguları bir arada değerlendirilmiş ve %68 olguda nüks makula ödemi saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada olguların %56'sının 4. ayda, %12'sinin ise 5. ayda nüks ettiği görülmüştür. Yine RVT olgularının bir arada değerlendirildiği Capone ve ark.,⁹ tarafından yapılan çalışmada, makula ödemi nüks zamanı ortalama 5.6 ay (median 4.9 ay), Querques ve ark.,¹⁰ yaptığı çalışmada ise ortalama 4.7±1.1 ay olarak bildirilmiştir. RVDT olgularının ayrı değerlendirildiği Mayer ve ark.,¹³ çalışmasında ise makula ödemi nüks zamanı 3.5±0.63 ay bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, RVDT olgularının %60'ında nüks makula ödemi görüldü ve bunların çoğu 4. aydaydı. Makula ödemi nüks zamanı ortalama 6.1±2.5 ay olup, median değeri 5.5 ay olarak bulundu. Literatürdeki diğer klinik çalışmalarla kıyasladığımızda; bizim olgularımızın daha geç nüks ettiği görülmektedir. Burada asıl belirleyici faktörün makula ödemi nüks kriterleri olduğunu ve diğer klinik çalışmalarda olmayıp, bizim makula ödemi nüks kriteri olarak belirlediğimiz "hastanın subjektif görme azlığı yakınması bulunması" kriterinin makula ödemi nüks zamanını geciktiren bir etken olduğunu düşündük.

Çalışmamızda RVKT olgularının EİDGK'leri enjeksiyon sonrası 1. haftadan itibaren artmaya başlamış ve 2. ayda en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Üçüncü ayda EİDGK azalmış ve enjeksiyon öncesinden daha düşük bulunmuştur. Literatürde de,^{5,8,13,16,20} RVKT olgularında enjeksiyon sonrası EİDGK'nin sürekli artış göstererek 2. ayda en yüksek seviyeye ulaştığı ve 3. ayda EİDGK'nin azaldığı bildirilmiştir. Fakat bu çalışmaların hiç birinde, EİDGK takip süresince enjeksiyon öncesinden daha kötü seviyeye düşmemiştir. Moisseiev ve ark.,¹⁴ çalışmasında; 3 RVKT olgusunun 12 aylık takibi sonunda, birinin EİDGK başlangıca göre artarken, 2'sininki azalmıştır. EİDGK azalan 2 olgunun birinde vitreus hemorajisi gelişmiş olması, diğerine de PRFK yapılmasından iskemik RVKT oldukları anlaşılmaktadır. Çalışmamızda EİDGK'nin 3. ayda enjeksiyon öncesinden daha kötü olmasını olgu grubumuz içinde iskemik olguların da olmasına bağladık. Fakat Parodi ve ark.,¹⁵ yaptığı ve tamamen iskemik RVT olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında, RVKT olgularının 1. ayda elde ettikleri EİDGK'ni 3. ayda da korudukları görülmüştür.

Çalışmamızda RVKT olgularında EİDGK en az 15 harf ve üzeri artış gösteren olguların oranı 2. ayda %64 ile en yüksek seviyeye ulaşmıştır. İkinci aydan 6. aya kadar EİDGK en az 15 harf ve üzeri artış gösterenlerin oranlarıyla en az 10 harf ve üzeri artış gösterenlerin oranları aynı bulunmuştur. Bu oranlar 3. ayda azalarak %41'e gerilemiş, 4. ve 5. aylarda %50 seviyesinde ve 6. ayda %33 bulunmuştur. Literatürde bu konuda çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Haller ve ark.,⁵ çalışmasında 0,7 mg intravitreal deksametazon uygulanan RVKT olgularında en az 15 harf ve üzeri artış gösterenlerin oranı enjeksiyon sonrası 2. ayda %29, 3. ayda %18 ve 6. ayda %18 bulunmuştur. Querques ve ark.,¹⁶ 12 iskemik olmayan RVKT olgusunu dahil ettikleri çalışmalarında enjeksiyon sonrası 3. ayda EİDGK en az 15 harf ve üzeri artış gösteren olguların oranını %25 olarak bildirmişlerdir. Parravano ve ark.,²⁰ 14 RVKT ve 2 RVDT olgusunu birlikte değerlendirdikleri çalışmalarında EİDGK en az 15 harf ve üzeri artış gösterenlerin oranını 2. ve 3. ayda %44, 4. ayda %6, 5. ayda %31 ve 6. ayda %38 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada¹⁹ EİDGK en az 10 harf ve üzeri artış gösterenlerin oranı ise 2. ayda %69, 3. ayda %56, 4. ayda %25, 5. ayda %56 ve 6. ayda %69 bulunmuştur. Literatürde bu konuda farklı sonuçların olması, her çalışmada benzer olguların olmaması ve olgu sayılarının farklı olması gibi nedenlere bağlanabilir.

Literatürde RVKT olgularında SMK'yı değerlendiren çalışmalarda^{8,20} çalışmamıza benzer şekilde enjeksiyon sonrası 2. aya kadar SMK'nın azaldığı, 3. aydan itibaren arttığı ve takip eden aylarda SMK'nın uygulanan ek tedavilere göre şekillendiği gösterilmiştir. Aslında sayısal olarak kalınlık farkı olsa bile RVKT olgularında SMK değişiminin RVDT olgularındakine benzer olduğunu söylemek mümkündür. Dolayısıyla SMK değişiminin oluşturduğu grafik, dolaylı olarak deksametazon implantın zaman içindeki ilaç salınımını göstermektedir.

Çalışmamızda RVKT olgularının %64'ünde nüks makula ödemi görüldü ve nüks makula ödemi zamanı ortalama $5,66 \pm 2,95$ (median 4) aydı. Çalışmamızda ulaştığımız sonuç, bu konuda yapılmış çalışmalarla uyumludur. Bezatis ve ark.,⁸ RVKT olgularının 6 aylık takipte %50'sinin nüks ettiğini bildirmişlerdir. Mayer ve ark.,¹³ ise RVKT olgularının %72'sinde makula ödemi nüksü saptamış ve nüks zamanını $3,8 \pm 1,25$ ay olarak bulmuşlardır. RVT olgularının birlikte değerlendirildiği bir çalışmada⁹ makula ödemi nüks zamanı 5.6 ay, bir diğerinde¹⁰ ise $4,7 \pm 1,1$ ay olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda GİB artışı enjeksiyon sonrası 2. ayda en yüksek seviyeye ulaşmış olup; GİB 25 mmHg ve üzeri ölçülenlerin oranı %10,8 ve en az 10 mmHg ve üzeri artış görülenlerin oranı %8,1 bulundu. Sadece 2 gözde (%2,7) GİB 35 mmHg'nin üzerine çıktı. GİB yükselen olgular medikal tedaviyle kontrol altına alındı ve glokom cerrahisine gerek kalmadı. Haller ve ark.,⁵ çalışmasında GİB enjeksiyon sonrası 2. ayda en yüksek değerlere ulaşmış; 0.7 mg intravitreal deksametazon implant yapılan grupta GİB en az 10 mmHg artan ya da 25 mmHg ve üzeri ölçülenlerin oranı %16 bulunmuştur. Olguların çoğu medikal tedaviyle kontrol edilirken (403 olgudan) 3 olguya (1 olguya neovasküler glokom nedeniyle) glokom cerrahisi yapılmıştır. Coscas ve ark.,¹⁷ çalışmasında ise GİB en az 10 mmHg ve üzeri artanlar ya da 25 mmHg ve üzeri ölçülenlerin oranı %7 olarak bildirilmiştir. GİB yükselen olguların değerlendirilmesinde, çalışmalar arasında farklı kriterler uygulandığından oranlar farklılık gösterse de genellikle GİB artışının medikal tedaviyle kontrol altına alınabilirdiği bildirilmiştir.^{10,13,17,18}

Çalışmamızdaki fakik olgulardan, takipleri boyunca sadece bir olguya (%3) katarakt cerrahisi yapıldı. Bu olguya toplamda 2 kez intravitreal deksametazon implant uygulandı ve ilk enjeksiyondan 13 ay sonra katarakt cerrahisi yapıldı. Haller ve ark.,⁵ çalışmasında 0.7 mg intravitreal deksametazon implant uygulanan grupta olguların %7,3'ünde katarakt gelişmiş fakat 423 olgudan sadece 1'ine katarakt cerrahisi yapılmıştır. Benzer şekilde katarakt gelişimini değerlendirmek için herhangi bir ölçek ya da sınıflama kullanılmayan bir çalışmada¹⁷ katarakt gelişen olguların oranı %3,9 olarak bildirilirken, diğer bir çalışmada¹⁰ 33 olgunun 2'sinde katarakt geliştiği görülmüştür. Mayer ve ark.,¹³ çalışmalarında Lens Opacities Classification System III (LOCS III) kullanmış ve RVKT olgularının %54,5'inde LOCS III skorunu 1.8 bulmuş, aynı oranı RVDT olgularının %50'sinde 2,0 olarak bildirmişlerdir. Hekimler arasında katarakt cerrahisi endikasyonlarının farklı olabilmesi ya da hastaların cerrahi isteyip istememesi gibi subjektif nedenlerden dolayı, katarakt cerrahisine giden hastaların oranı objektif bir kriter olmadığı düşünüldü. Ayrıca, intravitreal deksametazon implantın katarakt oluşumundaki rolünü netleştirmek için tedavi öncesi ve sonrası objektif bir sınıflama kullanılmış olması sonuçların güvenilirliğini artıracaktır.

Retrospektif tasarlanması, olguların tamamının eşit sürede takip edilmemiş olması ve olgu sayısının az olması bu çalışmanın sınırlılıklarıdır. Dolayısıyla daha fazla vakanın daha uzun süre takip edildiği çalışmalarla daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir. Bunun yanında hala mükemmel bir tedavisi olmayan bir hastalıkta, yeni sayılabilecek bir ilacın etki ve güvenilirliğinin araştırılmış olması çalışmanın en güçlü yanını teşkil etmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmayla; intravitreal deksametazon implantın RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde EİDGK'de artış ve SMK'da azalma sağladığı ve bu kazancın devam edebilmesi için tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulduğu görüldü. Medikal tedaviyle kontrol edilebilen GİB yüksekliği ve az sayıda katarakt gelişen hasta olduğundan erken dönemde güvenli bir ilaç olduğu düşünüldü. Tekrarlayan enjeksiyonlarla, enjeksiyonlar arası sürenin azalması azalmayacağı ve gerek GİB artışı, gerekse katarakt gelişiminin değişip değişmeyeceğinin ortaya konması için uzun dönem sonuçlara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Klein R, Moss SE, Meuer SM et al. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:513-8.
2. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33:111-31.
3. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
4. 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 e1.
5. Haller JA, Bandello F, Belfort R et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46 e3.
6. Duvall B, Kershner R. *Ophthalmic Medications and Pharmacology*. United States of America: SLACK incorporated; 2006:53-62.
7. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC 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;127:1101-14.
8. Bezatis A, Spital G, Hohn F et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up the SOLO study. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e340-7.
9. Capone A, Jr., Singer MA, Dodwell DG 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;34:342-51.
10. Querques L, Querques G, Lattanzio R et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2013;229:21-5.
11. Holladay JT. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:287-90.
12. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. *Retina* 2010;30:1046-50.
13. Mayer WJ, Wolf A, Kernt M et al. Twelve-month experience with Ozurdex for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Eye* 2013;27:816-22.
14. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M et al. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye* 2013;27:65-71.
15. Parodi MB, Iacono P, Petrucci G et al. Dexamethasone implant for macular edema secondary to ischemic retinal vein occlusions. *Retina* 2015;0.
16. Querques G, Lattanzio R, Querques L et al. Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. *Retina* 2014;34:330-41.
17. Coscas G, Augustin A, Bandello F et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:1-9.
18. Veritti D, Macor S, Lanzetta P. Early effects of dexamethasone implant on macular morphology and visual function in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2014;232:144-8.
19. Parravano M, Oddone F, Boccassini B et al. Exploring the morphological and functional retinal changes after dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex(R)) in macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2014;51:153-60.
20. Querques G, Cascavilla ML, Cavallero E et al. Changes in macular function after ozurdex for retinal vein occlusion. *Optometry Vision Sci* 2014;91:760-8.