

Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Maküla Ödemi Tedavisinde Pro Re Nata Protokolünde Intra-vitreale Bevacizumab (Avastin®) Tedavisinin Etki ve Yan Etki Profili*

Efficacy and Safety of Intra-vitreale Bevacizumab (Avastin®) Using Pro Re Nata Regimen in Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion

Pınar SULTAN¹, Sema ÇÖKEM ARVAS², Ahmet Murat SARICI³, Didar UÇAR⁴, Funda DİKKAYA⁵

ÖZ

Amaç: Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve santral retina ven tıkanıklığına (SRVT) bağlı maküla ödemi tedavisinde Pro Re Nata (PRN) protokolünde intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun görme keskinliği, maküla kalınlığına etkisini ve yan etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada RVDT ve SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisi için İVB uygulanan hastaların enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ay, 4. ay, 6. ay, 12. ay, 24. ay ve son ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), maküla kalınlığı, göz içi basınç (GİB) değişiklikleri, demografik verileri ve komplikasyonları değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalamaları 59.24±12.26 yıl (34-82 yıl) olan 45 hastanın (26 kişi RVDT; 19 kişi SRVT hastası) 45 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar ortalama 24.36±29.09 ay (4-120 ay) takip edildi ve ortalama enjeksiyon sayısı 4.62±2.89 (3-16 enjeksiyon) olarak tespit edildi. Hipertansiyon (%59.9) en sık eşlik eden sistemik hastalık, glokom (%11.1) en sık göz hastalığıydı. RVDT hastalarında İVB sonrası tüm izlem aylarında EİDGK ölçümlerinde anlamlı artış ve maküla kalınlığında anlamlı azalma izlenirken (p<0.05); SRVT hastalarında ise İVB sonrası tüm izlem aylarında EİDGK ve maküla kalınlığı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05). Hem RVDT hem de SRVT hastalarında İVB sonrası tüm izlem aylarında GİB ölçümlerinde anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Sonuç: RVDT ve SRVT hastalarında sistemik ve oküler risk faktörlerinin tetkiki önemlidir. RVDT hastalarında tekrarlayan İVB enjeksiyonları ile EİDGK ve maküla kalınlığında anlamlı düzelmeye izlenirken; SRVT hastalarında değişiklik izlenmemesi SRVT'ye bağlı maküla ödeminde PRN protokolünde İVB etkisinin daha kısıtlı olduğunu düşündürülebilir.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal bevacizumab, maküla ödemi, retina ven tıkanıklığı.

ABSTRACT

Purpose: The objectives were to evaluate visual acuity, macular thickness and side effects after intravitreal bevacizumab (IVB) administered Pro Re Nata (PRN) for macular edema due to branch retinal vein occlusion (BRVO) and central retinal vein occlusion (CRVO)

Materials and Methods: We retrospectively studied the patients with macular edema secondary to BRVO and CRVO, who were treated with IVB. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness and intraocular pressure (IOP) measurements before, 1 month, 4 month, 6 month, 12 month, 24 month and the last injection were recorded. Also risk factors and complications were recorded.

Results: Forty-five eyes of 45 patients (26 BRVO, 19 CRVO) were included. The mean age was 59.24±12.26 years (range, 34-82 years) and mean follow-up time was 24.36±29.09 months (range, 4-120 months). The average injection number was determined to be 4.62±2.89 (3-16). Hypertension was the most common systemic disease (59.9%) and glaucoma was the most common eye disease (11.1%). In BRVO group after IVB both BCVA and mean central foveal thickness significantly improved (p<0.05) at each follow-up but in CRVO group, there was no statistically significant improvement of BCVA and mean central foveal thickness (p>0.05). Both BRVO and CRVO group, there was no statistically significant change of IOP (p>0.05).

Conclusion: The results indicate that specialized systemic and ocular diagnostic examinations are necessary in light of the potential risk factors. For macular edema secondary to BRVO and CRVO, IVB administered PRN seem to be more effective in BRVO patients than CRVO.

Key Words: Intravitreal bevacizumab, macular edema, retinal vein occlusion.

*Bu çalışma TOD 48. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde (05 - 09 Kasım 2014 Antalya) sunulmuştur.

- 1- M.D. Istanbul Training and Research Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
SULTAN P., orenc_pinar@yahoo.com
- 2- M.D. Professor, Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty,
Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
ÇÖKEM ARVAS S., semaarvas@yahoo.com
- 3- M.D. Associate Professor, Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty,
Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
SARICI A.M., ahmetsarici@gmail.com
- 4- M.D., Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty,
Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
UÇAR D., didarucar@gmail.com
- 5- M.D. Istanbul Medipol University, Department of Ophthalmology,
Istanbul/TURKEY
DİKKAYA F., fundadikkaya@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 02.10.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 09.01.2016

Ret-Vit 2016;24:313-318

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

M.D. Pınar SULTAN

Istanbul Training and Research Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 506 384 70 39

E-mail: orenc_pinar@yahoo.com

GİRİŞ

Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve santral retina ven tıkanıklığında (SRVT) görme kaybı; maküla ödemi, maküla non-perfüzyonu, retina neovaskülarizasyonu, vitreus içi veya intraretinal kanamalar, vitreo-maküler ara yüz patolojileri, traksiyonel retina dekolmanı veya bu hastalıkların ortak bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Maküla ödemi retina ven tıkanıklıklarında (RVT) görme kaybının en önemli nedenidir.¹⁻²

RVT nedeniyle oluşan hipoksi, Faktör-1a üretimini artırır ve buna bağlı olarak Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) miktarı artar. VEGF hipoksi durumunda retina pigment epteli, endotel hücreleri, perisitler, Müller hücreleri tarafından üretilir. VEGF intraoküler neovaskülarizasyona, kan retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini artırarak maküla ödeme, endotel hücrelerinin proliferasyonuna yol açmaktadır.³

RVT'de %60 oranında izlenebilen maküla ödemi görme keskinliğindeki azalmanın en sık sebebidir.⁴ Maküla ödeminin zamanında tedavisi fotoreseptör hasarını en aza indirerek görme keskinliğinin korunmasında önem taşımaktadır.⁵

VEGF'nin maküla ödemi patogenezindeki önemi anti-VEGF tedavilerin geliştirilmesine neden olmuştur. Bevacizumab (Avastin; Genentech Inc., San Francisco, CA, U.S.A) VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur.⁶ Bevacizumab'ın 2006 yılı başlarında senil maküla dejenerasyonu tedavisinde off-label kullanımı yaygınlaşmaya başlanmış ve daha sonra RVT dahil olmak üzere birçok oküler hastalığın tedavisinde kullanılmıştır.⁷

Bu bilgiler ışığında retrospektif çalışmamızda RVT hastalarının demografik özelliklerini, RVDT ve SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde PRN (Pro Re Nata regimen) protokolünde intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun merkezi görme keskinliği, maküla kalınlığı, göz içi basıncına etkisini ve tedaviye bağlı komplikasyonlarını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Hastanesi Göz Hastalıkları retina polikliniğinde RVDT ve SRVT'ye bağlı maküla ödemi tanısı ile takip edilen, intravitreal enjeksiyon tedavisi olarak bevacizumab uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. RVT'ye bağlı maküla ödemi tanısı; fundus muayenesi, OCT (OTI Ophthalmic Technologies Inc., Toronto, Canada) ve FFA (Heidelberg Engineering, Germany) ile desteklenerek konulmuştu.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu şartlarına ve yerel etik kurallara uyularak gerçekleştirildi.

İncelenen dosyaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; biyomikroskopi ile ön segment, indirekt oftalmoskopi ile fundus muayenelerinin yapılmış olması, oftalmoskopik muayene ve FFA'da ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olması, OCT analizinde merkezden geçen 2 kesitte ortalama maküla kalınlığının 250 µm ve üzerinde ölçülmesi, fokal maküler veya periferik lazer fotokoagülasyonun enjeksiyon öncesi tamam-

lanması, oftalmoskopik muayene, FFA ve OCT takibi için yeterli pupil dilatasyonu, ortam saydamlığı bulunmasıydı. Ayrıca kontrol muayenelerine düzenli gelen, enjeksiyon öncesi ve sonrası 1., 4., 6., 12., 24. ve son ay muayenelerinde görme keskinliği, OCT ve göz içi basınç (GİB) ölçümleri tam olarak kaydedilmiş, demografik hasta bilgilerini içeren dosyalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; ven tıkanıklığı dışında herhangi bir nedene bağlı maküla ödemi saptanması, daha önce başka bir intravitreal ilaç yapılması, 6 aydan daha önce maküler ya da periferik lazer fotokoagülasyon yapılması, pars plana vitrektomi, 6 aydan daha önce katarakt ekstraksiyonu dahil olmak üzere majör cerrahi girişim uygulanması, afaki saptanması, aktif neovaskülarizasyonun olması, kontrolsüz hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalık öyküsünün olmasıydı. Dahil edilme kriterlerini sağlayan 45 hasta dosyası çalışmaya dahil edildi.

Intravitreal enjeksiyon yapılacak hastalara retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verilmişti. Hastalar intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirilmiş ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alınmıştı.

Hastaların görme keskinliği ölçümleri refraktif düzeltme yapılarak ETDRS (Diyabetik Retinopati Erken Tedavisi Çalışma Grubu) eşeli ile alınmıştı. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde logMAR skorlaması kullanıldı ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) elde edildi. GİB non-kontakt tonometre (NCT) ile ölçülmüştü.

Tüm hastaların ilk enjeksiyondan önce en fazla 1 hafta içinde başlangıç muayeneleri yapılmıştı. Bevacizumab enjeksiyonu ameliyathane koşullarında standart protokollere uygun olarak pars planadan 30 G iğne ve insülin enjektörü ile 1.25mg/0.05ml dozda vitreus içine verilmesi şeklinde yapılmıştı.

Tüm hastalara ilk 3 ay, aylık daha sonra PRN protokolünde enjeksiyonlara devam edilmişti. ETDRS eşelinde 5 harf ya da daha fazla EİDGK'de azalma, fundus muayenesinde yeni oluşan KNV, hemoraji, OCT'de yeni oluşan ya da sebat eden subretinal, intraretinal sıvı varlığı, santral maküla kalınlığında 100 µ ya da üzerinde artış tespit edilmesi, FFA'da başlangıç lezyonunun sınırlarını aşan sızıntı varlığı ve %50'den fazla sızıntı olması tekrar tedavi ihtiyacı olarak değerlendirilmişti.⁸

Kontrollerde göz içi basınçları 21 mmHg'nin üzerine çıkan olgulara tedavi olarak topikal %0.5 timolol maleat göz damlası 2x1 verilmişti.

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ay, 4. ay, 6. ay, 12. ay, 24. ay ve son ay görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve GİB değerlerindeki değişimler incelendi.

FFA'da RVDT için 5 disk çapından SRVT için 10 disk çapından daha geniş perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip olarak kabul edildi.^{9,10}

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher's exact test; sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı. EİDGK, maküla kalınlığı, göz içi basıncının zaman içindeki ölçümlerinin değerlendirilmesinde genel lineer metodlardan tekrarlı ölçümler analizi Pillai's Trace testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda ise Bonferroni testi tercih edildi. OCT'de izlenen subretinal dekolman değişikliklerinin incelenmesinde ise Mc Nemar testi kullanıldı. $P<0,05$ bulunan analizler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

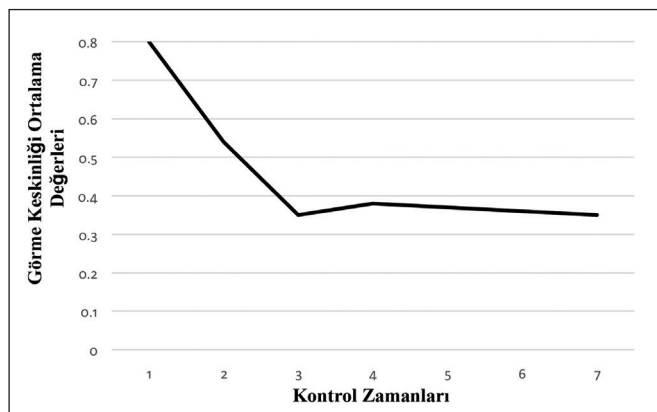
BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 hastanın (45 göz) 26'sında RVDT, 19'ünde SRVT tespit edildi. 11 hastada non-iskemik RVDT (NİRVDT; %24.5), 15 hastada İskemik RVDT (İRVDT; %33.3), 8 hastada non-iskemik SRVT (NİSRVT; %17.8) ve 11 hastada İskemik SRVT (İSRVT; %24.4) mevcuttu.

Hastaların 20'si kadın (%44.4) 25'i erkekti (%55.6). Cinsiyet açısından İRVDT ve NİRVDT ($p=0.233$) arasında ya da İSRVT ve NİSRVT ($p=0.181$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Yaş ortalamaları 59.24 ± 12.26 olan hastaların yaşları 34 ve 82 arasında değişmekteydi. RVDT'si olan hastaların yaş ortalaması 60.08 ± 11.54 (40-81) iken SRVT'si olan hastaların yaş ortalaması 58.11 ± 13.4 'idi (34-82). Hastaların toplam takip süresi ortalama 24.36 ± 29.09 aydı (4 ay-120 ay). Hastaların intravitreal enjeksiyon sayıları ortalama 4.62 ± 2.89 (3-16 enjeksiyon) olarak tespit edildi. RVDT hastalarının enjeksiyon sayısı ortalama 3.85 ± 1.22 (3-7 enjeksiyon) iken SRVT hastalarının ise 5.68 ± 4.04 'tü (3-16 enjeksiyon).

Yirmibeş hastada sol göz (%55.6) 20 hastada sağ göz tutulumu (%44.4) izlendi. RVDT'si olan hastalarda en sık tutulan kadrant üst temporal kadrandı (%53.8) bunu alt temporal kadrant tutulumu izlemekteydi.



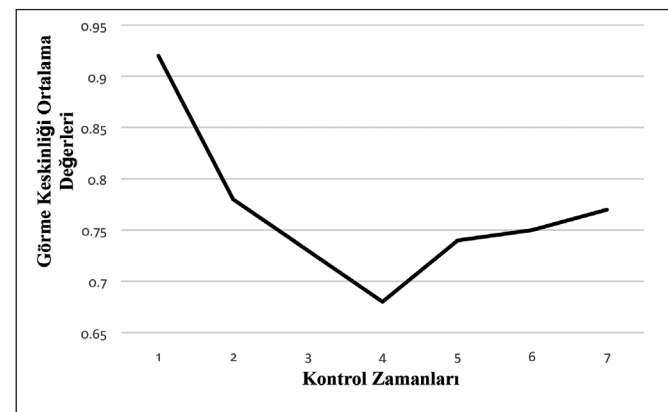
Grafik 1: RVDT'si olan olguların LogMAR cinsinden ortalama görme keskinliklerinde zamanla oluşan değişim (Dikey eksen ETDRS ile ölçülen görme keskinliğini, yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir. 1. Enjeksiyon öncesi 2. Enjeksiyon sonrası 1. ay 3. Enjeksiyon sonrası 4. ay 4. Enjeksiyon sonrası 6. ay 5. Enjeksiyon sonrası 12. ay 6. Enjeksiyon sonrası 24. ay 7. Son enjeksiyon).

RVDT'ye en sık eşlik eden sistemik hastalık hipertansiyon (%59.9) iken en sık eşlik eden göz hastalığı glomdu (%11.1). Hastaların %24.4'ünde (11 hasta) sigara kullanımı mevcuttu. Hem RVDT'de hem de SRVT'de iskemik ve non iskemik hastalığı olanlar arasında sigara kullanımı açısından fark izlenmedi (Sırasıyla $p=0.345$; $p=0.177$).

SRVT'si olan hastaların tümü fakik iken; RVDT'si olan hastaların %26.9'unda (7 hasta) katarakt operasyonu öyküsü mevcuttu. İSRVT'si olan 11 hastanın %81.8'ine (9 hasta) ve İRVDT'si olan 15 hastanın %80'ine (12 hasta) FFA ile saptanan iskemik alanlarına LFK yapılmıştı. RVDT hastalarının 3'üne makülaya fokal lazer fotokoagülasyonu yapılmış, hiçbir hastaya grid lazer fotokoagülasyon yapılmamıştı.

RVDT hastalarının intravitreal enjeksiyon öncesi ortalama EİDGK'sı 0.80 ± 0.40 (1,9-0,1); son ay ortalama EİDGK'sı 0.36 ± 0.34 (0.0-1.0) logMAR tespit edildi. Başlangıç EİDGK ile 1.ay ($p=0.002$), ardışık 3 doz İVB enjeksiyonu sonrası 4. ay ($p=0.000$), 6.ay ($p=0.000$), 12.ay ($p=0.000$), 24.ay ($p=0.000$) ve son ay ($p=0.000$) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (Grafik 1). Son kontrollerinde 18 hastada (%69.2) 2 sıra ve üstü artış saptandı. İRVDT ve NİRVDT hastalarının başlangıç, 1. ay, 4. ay, 6. ay ve son ay ortalama EİDGK'lerine bakıldığında tüm aylarda NİRVDT'de İRVDT'ye kıyasla daha düşük logMAR değerleri tespit edilmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Sırasıyla $p=0.288$, $p=0.896$, $p=0.602$, $p=0.695$, $p=0.875$).

SRVT hastalarında ise intravitreal enjeksiyon öncesi ortalama EİDGK 0.91 ± 0.50 (1,9-0,2); son ay ortalama EİDGK 0.77 ± 0.60 (0.0-2.3) logMAR tespit edildi. Başlangıç ortalama EİDGK ile 1. ay, 4. ay, 6. ay, 12. ay, 24. ay ve son ay ortalama EİDGK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Sırasıyla $p=1.000$, $p=1.000$, $p=0.940$, $p=1.000$, $p=1.000$, $p=1.000$), (Grafik 2). Son kontrollerinde 10 hastada (%52.6) 2 sıra ve üstü artış tespit edildi.



Grafik 2: SRVT'si olan olguların LogMAR cinsinden ortalama görme keskinliklerinde zamanla oluşan değişim (Dikey eksen ETDRS ile ölçülen görme keskinliğini, yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir. 1. Enjeksiyon öncesi 2. Enjeksiyon sonrası 1. ay 3. Enjeksiyon sonrası 4. ay 4. Enjeksiyon sonrası 6. ay 5. Enjeksiyon sonrası 12. ay 6. Enjeksiyon sonrası 24. ay 7. Son enjeksiyon).

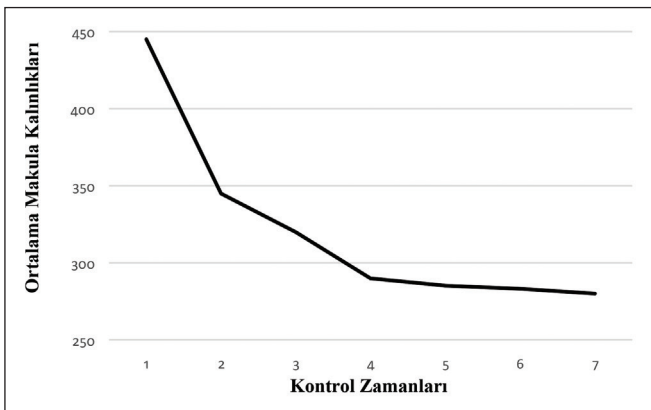
İRSVT ve NİSRVT hastalarının başlangıç ortalama EİDGK'si ile 1. ay, 4. ay, 6. ay ve son ay ortalama EİDGK'si karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Sırasıyla $p=0.966$, $p=0.238$, $p=0.156$, $p=0.183$, $p=0.086$).

RVDT hastalarında ortalama makula kalınlığı başlangıçta 445.88 ± 31.27 (381-510) μm son ayda 281.42 ± 19.85 (240-322) μm tespit edildi. Başlangıç ortalama makula kalınlığıda 1. ay, 4. ay, 6. ay, 12. ay, 24. ay ve son ay ortalama makula kalınlıklarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi (Sırasıyla $p=0.020$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$), (Grafik 3).

SRVT'si olan hastaların başlangıç ortalama makula kalınlığı 520.78 ± 45.87 (424-617) μm iken son ayda 382.10 ± 52.03 (272-491) μm olarak tespit edildi ve başlangıç değerleri ile 1. ay, 4. ay, 6. ay, 12. ay, 24. ay ve son ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Sırasıyla $p=1.000$, $p=0.847$, $p=0.335$, $p=1.000$, $p=1.000$, $p=1.000$), (Grafik 4).

OCT bulgularına detaylı bakıldığında SRVT hastalarının %57.8'inde ve RVDT hastalarının %23.07'sinde submaküler dekolman izlendi. İntravitreal enjeksiyon sonrasında son ay kontrolünde RVDT hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenmezken ($p=0.125$); SRVT hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edildi ($p=0.021$).

Hastaların 24'ünün (%53.3) son kontrol ayında ortalama makula kalınlığı 250 μm altında izlendi. Hem RVDT hem de SRVT hastalarında başlangıç ve son ay GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Sırasıyla $p=1.00$, $p=1.00$). RVDT hastalarının 3'ü SRVT hastalarının 2'sine 21 mmHg üzerinde GİB ölçümleri nedeniyle anti-glokomatöz ilaç başlandı ve medikal tedavi ile GİB kontrolü sağlandı. Anti-glokomatöz başlanan tüm hastalar iskemik tipte ven tıkanıklığı tanılıydı. Bir SRVT hastasında medikal tedavi ile gerileyen steril endoftalmi izlendi. Dört hastada (%8.8) (RVDT:1 hasta SRVT:3 hasta) İVB kullanımına rağmen argon lazer fotokoagülasyonu gerektirecek iskemi ve neovaskülarizasyon saptandı.



Grafik 3: RVDT'si olan olguların ortalama maküla kalınlıklarında zamanla oluşan değişim (Dikey eksen OCT ile ölçülen μm cinsinden ortalama maküla kalınlığını, yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir. 1. Enjeksiyon öncesi 2. Enjeksiyon sonrası 1. ay 3. Enjeksiyon sonrası 4. ay 4. Enjeksiyon sonrası 6. ay 5. Enjeksiyon sonrası 12. ay 6. Enjeksiyon sonrası 24. ay 7. Son enjeksiyon).

TARTIŞMA

RVT diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır ve sıklıkla görme keskinliğinde azalmaya neden olur. RVT; SRVT, RVDT ve hemisantral ven tıkanıklığı olarak 3 ayrı tipte izlenebilir.¹¹

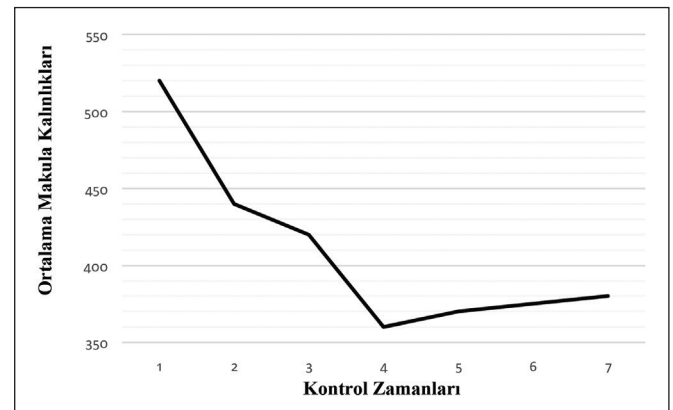
Popülasyon bazlı çalışmalarda RVDT, SRVT'den üç ile dört kat daha fazla izlenmektedir. Serimizde ise %57.7 oranında RVDT, %42.3 oranında SRVT hastası bulunmaktaydı.^{12,13}

Retina ven tıkanıklıklarında artan yaş ile birlikte hastalık sıklığının arttığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda retina ven tıkanıklığı hastalarının yaş ortalamaları 59.24 ± 12.26 'ydı (34-82 yaş). Bu bulgular RVDT ve SRVT'nin ileri yaş grubunda görüldüğünü desteklemektedir. Bununla birlikte SRVT'si olan hastaların %7-26 oranında 45 yaş altında olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu oran %26.3'tü.¹⁴

Hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve diabetes mellitus RVT için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir meta-analizde RVT'nin %48'si hipertansiyona, %20'si hiperlipidemiye dayandırılmıştır. Sigara kullanımı ve RVT arasında bağlantı bulunmuştur.¹² Bizim çalışmamızda da en sık izlenen hastalık hipertansiyondu (%59.9) bunu hiperlipidemi ve aterosklerotik hastalıklar (%17.8) izlemektedir. Olgularımızın %11.1'inde hiçbir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Hastaların %24.4'ünde ise sigara kullanımı mevcuttu.

SRVT olgularının yaklaşık %36'sının ve RVDT olgularının yaklaşık %20-30'unun iskemik tipte olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda İRSVT oranı %57.8 ve İRVDT oranı ise %57.6'ydı. İskemik tipin daha fazla görülmesinin nedeni olgularımızın büyük kısmının FFA ve lazer fotokoagülasyon tedavisi için refere edilmiş olmalarıdır.^{9,15}

Günümüzde RVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde öne çıkan başlıca tedaviler lazer fotokoagülasyon, intravitreal steroid ve anti-VEGF uygulamalarıdır. Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu (BRVOS) ve Santral Retina Ven Tıkanıklığı



Grafik 4: SRVT'si olan olguların ortalama maküla kalınlıklarında zamanla oluşan değişim (Dikey eksen OCT ile ölçülen μm cinsinden ortalama maküla kalınlığını, yatay eksen kontrol zamanlarını göstermektedir. 1. Enjeksiyon öncesi 2. Enjeksiyon sonrası 1. ay 3. Enjeksiyon sonrası 4. ay 4. Enjeksiyon sonrası 6. ay 5. Enjeksiyon sonrası 12. ay 6. Enjeksiyon sonrası 24. ay 7. Son enjeksiyon).

Çalışma Grubu (CRVOS) çalışmaları ile desteklenen laser fotokoagülasyonu tedavideki önemini korumakla birlikte laser skarlarının genişlemesi, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı defekti gibi komplikasyonları ve SRVT'ye bağlı maküla ödeminde grid lazer fotokoagülasyon tedavisi önerilmediği unutulmamalıdır.^{16,17}

İntravitreal steroid uygulamasında oluşabilecek komplikasyonlar ise; GİB yükselmesi ve kataraktır.¹⁸

VEGF'in hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde anjiojenез ve damar geçirgenliği açısından önemi bilinmektedir.¹⁹ VEGF üretimini tetikleyen en önemli faktör hipoksidir. Bu yüzden retina ven oklüzyonu gibi retina perfüzyonunun bozulduğu patolojilerde önem kazanır.²⁰ Aközde ve vitreusta bulunan VEGF miktarı ile maküla ödemi doğru orantılı görme keskinliği ise ters orantılı bulunmuştur.²¹

İnsan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden intravitreal bevacizumab'ın RVT'ye bağlı maküla ödemi azalttığı ve görme keskinliğini artırdığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur ancak bu çalışmalarda farklı tedavi protokolleri ve izlem süreleri dikkat çekmektedir.²²⁻³¹

Pan-Amerikan Kollaborative Retina çalışma Grubu 24 ay sonunda görme keskinliği artması ve maküla ödeminin azalması açısından 2.5 mg ve 1.25 mg dozun aynı etkide olduğunu belirtmiştir. Biz de çalışmamızda 1.25 mg dozunda İVB kullandık.²⁴

Ahn ve ark.,²⁵ RVDT'ye bağlı maküla ödemi ve OCT ile 300 µm üzerinde maküla kalınlığı saptanan olan 69 hastada başlangıç tedavisi olarak ilk üç ay, aylık İVB tedavisi ile ilk doz sonrası OCT'de 300 µm üzerinde maküla kalınlığı olan ya da görme keskinliği 20/40 altında olan hastalara enjeksiyon kararının verildiği protokolü karşılaştırmışlar ve iki grup arasında 6 ay sonunda görme keskinliği ya da maküla kalınlığı iyileşmesi açısından fark izlenmemişlerdir.

Siegel ve ark.,²⁶ RVDT'ye bağlı maküla ödemi tanımlı 45 hastayı ortalama 18.8±8.3 ay takip etmiş; ilk 3 ay aylık ve daha sonra 6 hafta ara ile yapılan takiplerde maküla ödemi devam eden hastalara ek doz İVB uygulamış ve ortalama enjeksiyon sayısını ortalama 8.8±3.8 olarak tespit etmişlerdir. İVB ile görme keskinliğinde anlamlı artış ve maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada grid lazer fotokoagülasyon yapılan hastalar çoğunluğu oluşturmasına rağmen (37 hasta) enjeksiyon sayılarının çokluğu dikkat çekmektedir.

Rush ve ark.,²⁷ RVDT ve maküla ödemi tedavisinde treat-and-extend protokolü ve ortalama 8,2 enjeksiyon ile görme keskinliğinde anlamlı artış ve maküla kalınlığında anlamlı azalma bildirmişlerdir.

RVDT'ye bağlı maküla ödemi saptanan, yaş ortalaması 65±11 olan 89 hastanın İVB tedavisi ile 2 yıl izlendiği başka bir çalışmada ilk 3 ay, aylık yapılan intravitreal enjeksiyon sonrasında Spektral Domain OCT ile 250 µm üzerinde maküla kalınlığı olan, persiste ya da tekrar eden maküla ödemi saptanan hastalara enjeksiyon tekrarı yapılmış ve ortalama 3.8±1.5 enjeksiyon ile görme keskinliğinde anlamlı artış ve maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit edilmiştir.²⁸

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmaktaydı. RVDT'ye bağlı maküla ödemi saptanan 26 hastaya İVB uygulandı ve ortalama ortalama 24 ay takip edildi. Ortalama 3.85±1.22 enjeksiyon ile görme keskinliğinde anlamlı artış ve maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit edildi.

Pikkel ve ark.,²⁹ çalışmalarında İSRVT'ye bağlı maküla ödemi olan hastalardaki İVB protokolü incelenmiş ve ilk dozu tanı sonrası ilk ayda yapılmak üzere ilk 3 ay, 3 doz enjeksiyon yapılan hastalarda görme keskinliğindeki artışı en fazla olarak tespit edilmiştir.

DeCroos ve ark.,³⁰ SRVT'ye bağlı maküla ödemi olan 48 hastaya tek doz İVB sonrası takiplerde maküla ödemi tamamen yok olana kadar İVB uygulamış ve 1 yıl takip etmişlerdir. Ortalama 3.7 enjeksiyon ile ortalama görme keskinliğinde anlamlı artış saptanmazken; ortalama maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit edilmiştir. İSRVT ve NİSRVT arasında ise İVB etkinliği açısından fark bulunmamıştır.

RVT'ye bağlı maküla ödemi olan 156 hastanın incelendiği çalışmada ise hastalara ilk 3 ay, 1-3 yükleme dozu sonrası 4-8 hafta izlem araları ile maküla ödemi devam ettikçe ya da arttıkça İVB uygulanmış. Bir yıl sonunda RVDT için ortalama 3.3 ve SRVT için ortalama 4.2 enjeksiyon ile maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit ederken görme keskinliğinde değişim izlenmemişlerdir.³¹

Çalışmamızda SRVT'ye bağlı maküla ödemi saptanan 19 hastaya PRN protokolünde ortalama 5,68±4,04 enjeksiyon yapılmış; ortalama 24 ay takip sonunda görme keskinliğinde ve maküla kalınlığında anlamlı değişiklik izlenmemiştir. İSRVT ve NİSRVT arasında ise İVB etkinliği açısından fark bulunmamıştır.

Cinal ve ark.,³² SRVT'ye bağlı submaküler dekolmanı olan 19 hastadan 16'sında ortalama 5.9 enjeksiyon sonrası submaküler dekolmanın kaybolduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise İVB sonrası SRVT hastalarında submaküler dekolmanda anlamlı azalma izlenirken; RVDT hastalarında anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda hem SRVT hem de RVDT hastalarında İVB sonrası GİB ölçümlerinde anlamlı değişim izlenmedi bu sonuç literatürdeki yayınlarla uyumlu bulundu.^{33,34}

Pan- Amerikan Kollaborative Retina çalışma Grubu İVB sonrası endoftalmi oranını %0.16 olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 1 SRVT hastasında tedavi ile gerileyen steril endoftalmi tespit edildi.³⁵

Demirçelik ve ark.,³⁶ 1285 İVB enjeksiyonu sonrası 2 hastada geçici iskemik atak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise İVB'ye bağlı sistemik komplikasyon izlenmedi.

SRVT ve RVDT hastalarında ortalama 24 ay sonundaki ortalama enjeksiyon sayıları prospektif çalışmalarla karşılaştırıldığında daha az olmakla birlikte RVDT hastalarında fonksiyonel ve görsel iyileşme anlamlı saptanırken; SRVT istatistiksel bir fark izlenmemiştir.³⁷⁻³⁹

Hastaların bir kısmının yaş ortalamalarının ileri olması, aylık olarak sık hastaneye gelme zorunluluğu, ilacın off-label kullanılması enjeksiyon sayılarının kontrollü çalışmalara göre daha az olmasının sebebi olabilir ancak retrospektif çalışmamızın gerçek hayattaki deneyimlerin sonuçlarını göstermesi artı bir yönü olabilir.

Sonuç olarak RVDT ve SRVT riski ileri yaşlarda artmaktadır ve en sık eşlik eden sistemik hastalık hipertansiyondur. SRVT ve RVDT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde İVB önemli bir tedavi seçeneğidir ancak etki süresi kısadır ve tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir. PRN protokolünde İVB düşük yan etki profili ile görme keskinliği artışı ve maküla kalınlığı azalması bakımından ortalama 3.8 enjeksiyon ile RVDT hastalarında ortalama 5.6 enjeksiyon ile SRVT hastalarına göre daha iyi sonuç vermektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Glacet-bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
2. Pai AS, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following Intravitreal Bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143:601-6.
3. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.
4. Greer DV, Constable IJ, Cooper RL. Macular oedema and retinal branch vein occlusion. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:207-9.
5. Ozmen MC, Ozdek Ş. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı gelişen macula ödeminde güncel tedavi yöntemleri. *Ret-Vit*. 2008;16:1-8.
6. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:1-12.
7. Gunther JB, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Ocular Disease. *Surv Ophthalmol* 2009;54:372-400.
8. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
9. Lang GE, Freissler K. Clinical and fluorescein angiography findings in patients with retinal vein occlusion. A unicenter study of 211 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992;201:234-9.
10. McAllister IL. Central retinal vein occlusion: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2012;40:48-58.
11. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal Vein Occlusion: Beyond the Acute Event. *Surv Ophthalmol* 2011;56:281-99.
12. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-41.
13. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
14. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:493-519.
15. Atmaca L, Uçakhan Çiftçi Ö, Batoğlu F. Retina ven tıkanıklarında tanı ve klinik bulgular. *Ret-Vit* 1995;3:343-53.
16. Cooney MJ, Fekrat S, Finkelstein D. Current concepts in the management of central retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:47-50.
17. McIntosh R, Orthop B, Journ GD, et al. Interventions for Branch Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology* 2007;114:835-46.
18. Jonas JB, Degenring R, Kreissig I, et al. Safety of intravitreal high-dose reinjections of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2004;138:1054-5.
19. Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye* 2008; 22; 1330-6.
20. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002;133:70-7.
21. 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.
22. Küsbeci T, İnan ÜÜ, Yavaş G, et al. Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde intravitreal Bevacizumab (Avastin) enjeksiyonunun uzun dönem sonuçları. *Ret-Vit* 2009;17:88-92.
23. Eken V, Batoğlu F, Özmert E, et al. Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin tedavisinde intravitreal Bevacizumab (Avastin®) enjeksiyonunun etkinliği. *Ret-Vit* 2009;17:171-5.
24. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results from the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group at 24 months. *Retina* 2009;29:1396-403.
25. Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, et al. Initial dose of three monthly intravitreal injections versus PRN intravitreal injections of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Biomed Res Int*. 2013;2013:209735.
26. Siegel RA, Dreznik A, Mimouni K, et al. Intravitreal bevacizumab treatment for macular edema due to branch retinal vein occlusion in a clinical setting. *Curr Eye Res* 2012;37:823-9.
27. Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV, et al. Treat-and-extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:212-6.
28. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2014;98:195-9.
29. Pikkil J, Chassid O, Busool Y, et al. Bevacizumab for CRVO Associated CME: Effect of Timing and Frequency of Injections on Final Visual Outcome. *J Ophthalmol* 2013;2013:974670.
30. DeCroos FC, Ehlers JP, Stinnett S, et al. Intravitreal bevacizumab for macular edema due to central retinal vein occlusion: perfused vs. ischemic and early vs. late treatment. *Curr Eye Res* 2011;36:1164-70.
31. Lip PL, Malick H, Damer K, et al. One-year outcome of bevacizumab therapy for chronic macular edema in central and branch retinal vein occlusions in real-world clinical practice in the UK. *Clinical Ophthalmology* 2015;9:1779-84.
32. Cinal A, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:513-20.
33. Algvre PV, Von Wendt G, Gudmundsson J, et al. Visual improvement in central retinal vein occlusion (CRVO) following intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®). *Acta Ophthalmol* 2010 Dec;88:836-41.
34. Higashiyama T, Sawada O, Kakinoki M, et al. Prospective comparisons of intravitreal injections of triamcinolone acetonide and bevacizumab for macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2013;91:318-24.
35. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.
36. Demirçelik G, Önen M, Yazar Z. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ilişkili göze ait ve sistemik komplikasyonlar. *Ret-Vit* 2009;17:269-72.
37. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: Long-term follow-up in the HO-RIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119:802-9.
38. Zhang H, Liu ZL, Sun P, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: eighteen-month results of a prospective trial. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27:615-21.
39. Calugaru D, Calugaru M. Intravitreal bevacizumab in acute central/hemicentral retinal vein occlusions: three-year results of a prospective clinical study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31:78-86.