

# Retinal Ven Tıkanıklığında Yeni Gelişmeler ve Güncel Tedavi Seçenekleri

## *Recent Reports in RVO*

Özlem ŞAHİN<sup>1</sup>

1- Prof. Dr., Marmara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi - Received: 27.02.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 28.02.2017

Ret-Vit Özel Sayı 2017;25: 81-95

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

E-mail: ozlem1158@yahoo.com

Phone: 0532 294 1315

## ÖZ

Retina ven tıkanıklığı (RVO) en sık rastlanan retinal vasküler anomalilerden biridir. BRVO' lu hastalarda görme kaybının en sık nedeni olan maküla ödemi tedavisi zamanla değişim göstermiştir. Lazer fotokoagülasyonun görme kaybı riskini azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı gösterilmiştir, ancak lazer ile görsel iyileşme genellikle yavaş ve yetersizdir. İntravitreal ajanlardaki, özellikle anti-vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (VEGF) son yıllardaki gelişimi görmenin iyileştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır. Randomize klinik çalışmalarda, anti-VEGF ajanların (ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept), lazer tedavisine kıyasla daha iyi sonuçlar sağladığı bildirilmiştir. Bu derlemede, tedavi seçeneklerini değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların sonuçları özetlenmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Retina Ven Tıkanıklığı, Medikal tedavi

## ABSTRACT

Retinal vein occlusion (RVO) is one of the most common occurring retinal vascular abnormalities. The management of macular edema that is the most common cause of visual loss in patients with BRVO has changed considerably over time. The laser photocoagulation has been shown to decrease the risk of visual loss and improve visual acuity (VA), however, visual recovery with the laser is usually slow and incomplete. It has made important contributions in improving the development of recent intravitreal agents, especially in anti-vascular endothelial growth factors (VEGF). Randomized clinical trials have reported optimal results with anti-VEGF agents (ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept) compared to laser therapy. This review article summarizes evidence from randomized controlled trials evaluating treatment options.

**Key words:** Retinal vein Occlusion, Medical Treatment

## GİRİŞ

Retina ven tıkanıklıkları (RVT); diyabetik retinopatiden sonra retinal vasküler hastalıkların en sık ikinci nedenidir.<sup>1-3</sup> Etkilenen retinal alana bağlı olarak retina ven tıkanıklıkları; Santral Retinal Ven Oklüzyonu (SRVO) ve Retina Dal Ven Oklüzyonu (RDVO) olarak iki ana gruba ayrılabilir. RDVO; SRVO'ya kıyasla 3-6 kez daha sıktır.<sup>4-6</sup>

RVT'de kullanılan ilaçları temel olarak iki başlıkta incelenebilir. (Şekil 1):

- 1- Steroidler (Triamsinolon ve Deksametazon)
- 2- Anti-VEGF'ler (Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept)

## 1- STEROİDLER

RVT patogenezinde, VEGF upregülasyonu olduğu bilinmektedir. Kortikosteroidler de VEGF salınımını durdurduğu için RVT ilişkili maküla ödemi tedavisinde kullanılabilir.<sup>15, 16</sup> Aynı zamanda bu tedavide, anti-inflamatuar ve nöroprotektif etkisinden de yararlanılmaktadır.<sup>17, 18</sup>

### 1.1. Triamsinolon

**SCORE çalışması;** intravitreal 1mg veya 4 mg prezervansız triamsinolon (IVTA) uygulanan grupların gözlem (SRVO, 271 hasta)<sup>19</sup> veya grid-patern lazer (RDVO, 411 hasta)<sup>20</sup> grubu ile kıyaslamasını araştıran bir çalışmadır. 12 aylık süreçte 4 kez tedavi tekrarlanmıştır. Retina Ven Dal Tıkanıklığı (RVDT) grubu hastalarında; görme keskinliği (GK) kıyaslandığında IVTA ve lazer grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır.<sup>20</sup> IVTA grubunda (4 mg) 4. ayda GK skorunda anlamlı artış sağlanmasına rağmen bütün çalışma sürecince bu artış devam ettirilememiştir. Tedavinin 12. ayında GK harf değişim ortalamaları, 4.2 (lazer), 5.7 (1mg IVTA) ve 4.0 (4 mg IVTA) olarak saptanmıştır. Halbuki 12. aydan sonra ortalama GK harf değişimleri IVTA gruplarına göre lazer grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır. (p<0.05) Bu çalışmada IVTA uy-

gulamasının uzun dönemde lazer grubuna kıyasla daha dezavantajlı bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür.<sup>20</sup>

SRVO grubu hastalarında IVTA ve gözlem grupları karşılaştırılmıştır. Görme keskinliğinin, IVTA grubunda gözlem grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. 1 yıllık sonuçlara bakıldığında ise 1 mg IVTA grubunun %27'si ve 4 mg IVTA grubunun %26'sında, gözlem grubunun ise sadece %7'sinde  $\geq 15$  harf kazanım olduğu görülmüştür. (p=0.01)<sup>19</sup>

Temel olarak IVTA'nın oküler yan etkileri ise katarakt ve göz içi basınç (GİB) artışıdır. SRVO grubunda 1 yıllık izlem sonucunda GİB tedavisi için; 1 mg IVTA grubunda gözlerin %2'si, 4 mg IVTA grubunun %35'i, gözlem grubunun ise %8'i anti-glokomatöz ilaç kullanmıştır. İris neovaskülarizasyonu ve neovasküler glom 13 hastada saptanmıştır. IVTA tedavinin 1. yılında 1 mg uygulanan grubun %26'sı ve 4 mg uygulanan grubun %33'ü katarakt cerrahisi geçirmiştir. RDVO grubunda ise GİB artışı; tedavi edilen gözlerin %8'i (1 mg), %41'i (4 mg) ve %2'sinde (lazer) saptanmıştır.

### 1.2. Ozurdex (Yavaş salımlı intravitreal deksametazon implantı (0.7mg))

**GENEVA çalışmasının amacı;** RDVO ve SRVO olgularında maküla ödem tedavisinde 0.35 veya 0.7 mg deksametazon enjeksiyonu ile sham tedavisini karşılaştırmaktır. Başlangıçta hastalara deksametazon implantı 0.7 mg (n=421) veya 0.35 mg (n=412) veya sham (n=423) tedavisi uygulanmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) <84 harf (Snellen eş değeri 20/20) veya retinal kalınlık>250  $\mu$ m üzerinde ise 180. günde hastalara 0.7 mg deksametazon implantı uygulanmıştır. Şekil 2a'da başlangıçta ve 180. gün 0.7 mg deksametazon uygulanan veya 180. gün sadece sham tedavisi alan SRVO grubundaki EİDGK değişimleri görülürken Şekil 2b'de ise RDVO grubundaki EİDGK ortalama değişimleri görülmektedir.<sup>21</sup>

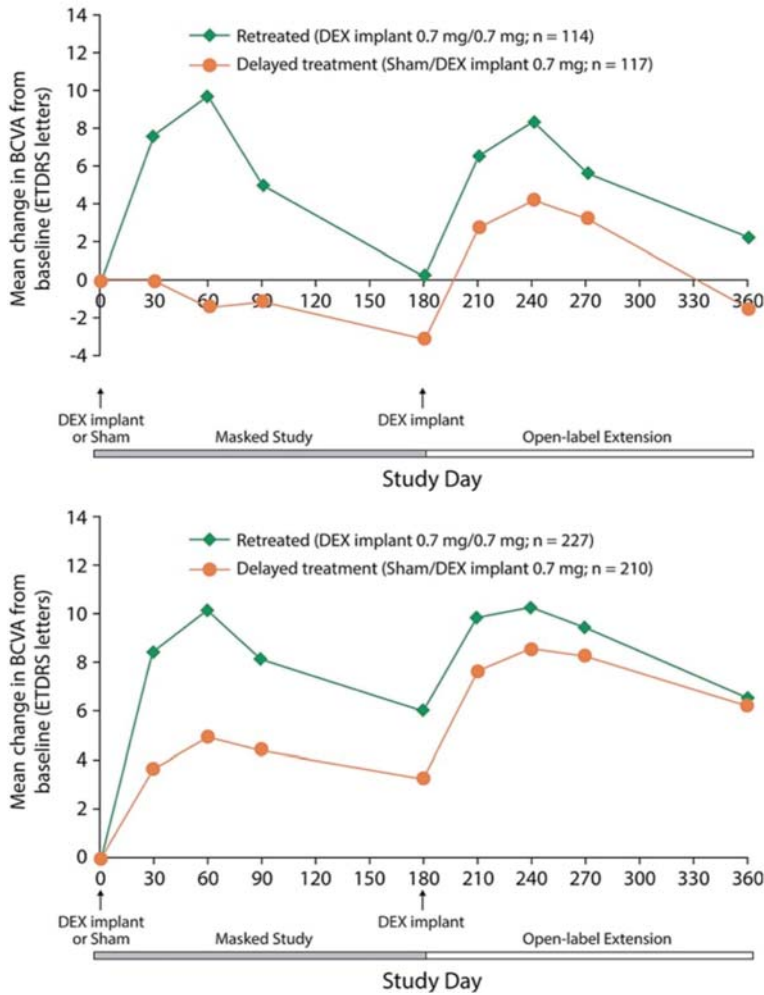
Gecikmiş tedavide sonuç EİDGK'de artış;

- RDVO olgularında implant uygulandıktan sonra başlangıçta tedavi edilen grubu yakalamıştır.
- SRVO olgularında da implant sonrası artış görülmekle birlikte, başlangıçta implant uygulanan grubu yakalayamamıştır.

## Tedavideki Dönüm Noktaları



Şekil 1. Tedavideki dönüm noktaları



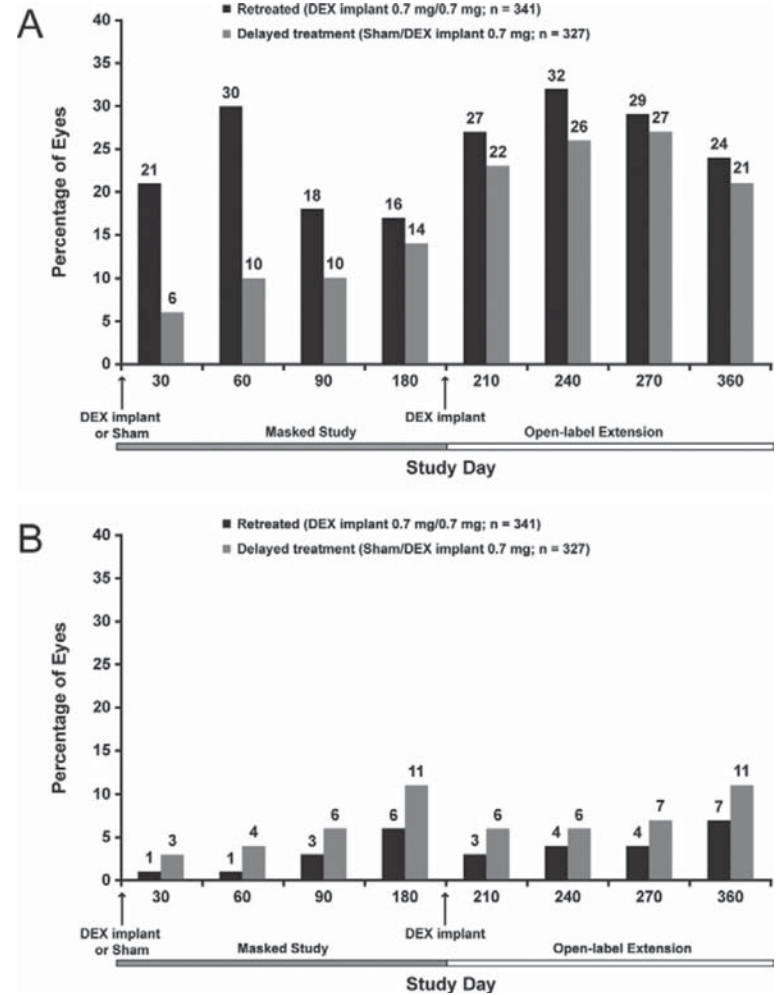
Şekil 2 a-b. GENEVA çalışmasındaki ortalama EİDGK değişimleri

Şekil 3 a ve b'de >15 harf kazanım ve kaybedim oranları gösterilmiştir. Her iki alt grup beraber değerlendirildiğinde;

- Başlangıçta tedavi alan grupta max. %32
- Sonradan tedavi alan grupta max. %27

12. ayda ;

- Başlangıçta tedavi alan grupta %24
- Sonradan tedavi alan grupta %21



Şekil 3 a-b. > 15 harf kazanım ve kaybedim oranları

Çalışmadaki önemli nokta; başlangıçta 0.7 mg deksametazon implantı yapılan olguların %25.5'ine anti-glokomatöz ajan başlanmıştır. Alt grup analizi yapıldığında, yeniden tedavi ve ikinci 0.7 mg deksametazon implantı uygulanan %10.3 hastaya ek olarak anti-glokomatöz ajan başlanmıştır. Böylece 1 yıllık takiplerde toplam %35 hastaya anti-glokomatöz başlanmıştır. Katarakt insidansına bakıldığında ise 1 yılın sonunda; 0.7/0.7 mg uygulanan grupta %29.8, 0.35/0.7 mg uygulanan

grupta %19.8 ve geciktirilmiş tedavi grubunda ise %10.5 olarak saptanmıştır.

**SHASTA Çalışması;**  $\geq 2$  deksametazon uygulanan RDVO ve SRVO hastalarında tedavinin etkinliğini, güvenliğini ve

tekrar enjeksiyon için tedavi aralığını değerlendirmek için tasarlanmıştır.<sup>22</sup> Şekil 4'de olguların çalışma öncesinde, ilk deksametazon implantı öncesi ve sonrası intraoküler tedavi (enjeksiyon, lazer ve cerrahi) öyküleri gösterilmiştir. Deksa- metazon implant uygulaması öncesi, hastaların %38.8 fokal

**Tablo 1.** SHASTA çalışmasındaki hastaların başlangıç demografik verileri

Faktör	RVO (n=289)	VDT (n=157)	VKT (n=132)
<b>Çalışma gözünde iskemi varlığı</b>			
<b>Evet</b>	88 (30.4)	55 (35.0)	33 (25.0)
<b>Hayır</b>	193 (66.8)	97 (61.8)	96 (72.7)
<b>Bilinmiyor</b>	6 (2.1)	4 (2.5)	2 (1.5)
<b>Kaydedilmemiş</b>	2 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.8)
<b>Steroid response IOP artışı öyküsü</b>			
<b>Evet</b>	45 (15.6)	22 (14.0)	23 (17.4)
<b>Hayır</b>	168 (58.1)	92 (58.6)	76 (57.6)
<b>Kaydedilmemiş</b>	76 (26.3)	43 (27.4)	33 (25.0)
<b>Glokom ya da Oküler Hipertansiyon</b>			
<b>Yok ya da bilinmiyor</b>	91 (31.5)	44 (28.0)	47 (35.6)
<b>Yok ya da bilinmiyor</b>	198 (68.5)	113 (72.0)	85 (64.4)
<b>Başlangıçta anti-glokomatöz ilaç kullanımı</b>			
<b>Evet</b>	70 (24.2)	35 (22.3)	35 (26.5)
<b>Hayır</b>	21 (7.3)	9 (5.7)	12 (9.1)
<b>Kaydedilmemiş</b>	198 (68.5)	113 (72.0)	85 (64.4)

**Table 2.** Intraocular Treatments and Procedures for Complications of RVO in the Study Eye Before and After the First DEX Implant Injection\*

Treatment or Procedure	Before the First DEX Implant Injection† (n = 289)	After the First DEX Implant Injection (n = 289)
Any treatment or procedure for RVO (other than DEX implant), n (%)	248 (85.8)	205 (70.9)
Intravitreal injection, n (%)		
Anti-VEGF treatment	205 (70.9)	186 (64.4)
Intravitreal bevacizumab	181 (62.6)	127 (43.9)
Intravitreal ranibizumab	40 (13.8)	94 (32.5)
Intravitreal pegaptanib	3 (1.0)	0 (0.0)
Intravitreal triamcinolone	115 (39.8)	9 (3.1)
DEX implant	0 (0.0)	289 (100.0)
Laser/surgical intervention, n (%)		
Any laser treatment	112 (38.8)	72 (24.9)
Focal laser	85 (29.4)	54 (18.7)
Panretinal photocoagulation	45 (15.6)	27 (9.3)
Pars plana vitrectomy	37 (12.8)	3 (1.0)
No treatment or procedure for RVO (other than DEX implant), n (%)	39 (13.5)	84 (29.1)
No record	2 (0.7)	0 (0.0)

\*Patients could receive more than one type of treatment or procedure before and after DEX implant treatment.

†Medical and surgical histories for particular treatments and procedures were not recorded in up to 25 (8.7%) of the patient charts.

**Şekil 4.** Deksa- metazon implant öncesi uygulanan tedaviler

ve/veya panretinal lazer fotokoagülasyon, %70.9 intravitreal anti-VEGF tedavisi ve %39.8 hastaya ise triamsinolon tedavisi uygulanmıştır. Şekil 5’de görme kazanım oranları gösterilmiştir. Şekil 6’da ise GİB ölçüm değişimleri gösterilmiştir. Çalışma boyunca GİB’de  $\geq 10$  mmHg ve  $\geq 25$  mmHg artış görülenlerin oranı ~ %30 seviyesinde olup, çalışma sonunda bu oran ~%4-5 seviyesine gerilemiştir. Yine olguların %29.1’i deksametazon implantına sekonder GİB artışı nedeniyle anti-glokomatöz ilaç kullanmıştır.

**OMAR Çalışmasının amacı;** RVT’ye sekonder gelişen ve bevacizumab tedavisine refrakter olgularda intravitreal deksametazon (35 hasta) ve prezervansız triamsinolon (39 hasta) uygulamasının risklerini ve etkinliğini değerlendirmektir.<sup>23</sup>



Şekil 5. Görme kazanım oranları

Table 5. Safety Assessments Related to Increases in IOP	
IOP Safety Parameter	Proportion (%) of Patients
Glaucoma surgery during study period	9/289 (3.1)
Glaucoma laser surgery	4/289 (1.4)
Glaucoma incisional surgery	5/289 (1.7)
Use of IOP-lowering medication during study period because of DEX implant treatment	84/289 (29.1)
IOP elevated at any point in the study period	
≥10 mmHg increase from baseline at any visit	91/279 (32.6)
≥25 mmHg at any visit	97/288 (33.7)
≥35 mmHg at any visit	27/288 (9.4)
IOP elevated at final study visit	
≥10 mmHg increase from baseline at final visit	12/276 (4.3)
≥25 mmHg at final visit	14/284 (4.9)
≥35 mmHg at final visit	5/284 (1.8)

Şekil 6. Tedavi ilişkili GİB artışlarının değerlendirilmesi

Çok merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Olguların tümüne daha önce intravitreal bevacizumab (1.25mg/0.1ml) tedavisi denenmiş ve yanıt alınamamıştır.

RDVO alt grubunda (20 Triamsinolon, 18 Deksametazon implant) incelendiğinde:

- Tedavi öncesi ve sonrası EİDGK artışı ve merkezi makula kalınlığındaki (MMK) azalma ile ilgili triamsinolon ve deksametazon implantı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama aylık enjeksiyon sayısı karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi iki grup arasında fark saptanmaz iken, tedavi sonrası deksametazon grubunda enjeksiyon sıklığı anlamlı olarak daha az saptanmıştır.

SRVO alt grubunda ise (19 Triamsinolon, 17 Deksametazon) incelendiğinde:

- Tedavi öncesi ve sonrası EİDGK artışı ve MMK’daki azalma ile ilgili triamsinolon ve deksametazon grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama aylık enjeksiyon sayısı karşılaştırıldığında, tedavi öncesi iki grup arasında fark yokken, tedavi sonrası deksametazon grubunda enjeksiyon sıklığı anlamlı olarak daha az saptanmıştır.

Güvenilirlik açısından değerlendirildiğinde ise triamsinolon ve deksametazon grupları arasında GİB artışı ve katarakt oluşumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

## 2- İNTRAVİTREAL ANTI-VEGF AJANLAR

RVT olgularında aköz ve vitreusda VEGF seviyelerinde artış mevcuttur. Tedavide kullanılabilir Anti-VEGF ajanlar; bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept’tir.

### 2.1. Bevacuzimab

RDVO için, görme artışı ve maküla ödeminde düzelme olduğunu gösteren kısa süreli çok sayıda kontrolsüz olgu serileri yayınlanmıştır. Doz ve tedavi rejimlerinde farklılıklar mevcuttur. Uzun süreli sonuçlar ve güvenilirlik bilgisi belirgin değildir. En fazla 24 aylık sonuçlar yayınlanmıştır.<sup>24</sup>

**MARVEL Çalışmasının amacı;** RDVO’ya sekonder gelişen maküla ödemi olgularında grid lazer ile kombine uygulama

nan bevacizumab veya ranibimuzab enjeksiyonunun etkinliği ni değerlendirmektir. Ranibizumab (37) ve bevacizumab (38) grupları 1:1 oranında randomize edilmiştir. Olgulara ilk 6 ay boyunca aylık takip, PRN kriterlerine göre 1.25 mg bevacizumab ya da 0.5 mg ranibizumab tedavisi uygulanmıştır. İkinci 6 ayda, 2 ayda bir kontrol ve PRN kriterlerine göre gerekli görüldüğünde 1.25 mg bevacizumab ya da 0.5 mg ranibizumab tedavisi uygulanmıştır. Uygulanan enjeksiyon sayılarına bakıldığında; ilk 6 aylık dönemde  $3.2 \pm 1.5$  vs  $3.0 \pm 1.4$  (Ranibizumab/Bevacizumab) iken 12 ay sonunda  $3.5 \pm 2.4$  vs.  $3.3 \pm 2.1$  ( $p=0.8$ ) (Ranibizumab/Bevacizumab) olarak saptanmıştır. Grid lazer oranları değerlendirildiğinde; ilk 6 aylık dönemde 4 grid lazer vs. 8 grid lazer (Ranibizumab/Bevacizumab) iken 12 ay sonunda ise 11 grid lazer + 2 sektörel vs. 20 grid lazer + 2 sektörel (Ranibizumab/Bevacizumab) lazer uygulanmıştır. Harf kazanımı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. 12 aylık takiplerde santral retinal kalınlık azalması ranibizumab grubunda  $165.67 \mu\text{m}$  ve bevacizumab grubunda ise  $184.78 \mu\text{m}$ 'dir ( $p=0.079$ ).

## 2.2. Ranibizumab

Ranibizumab ile yapılmış çalışmaların listesi şekil 7'de gösterilmiştir.

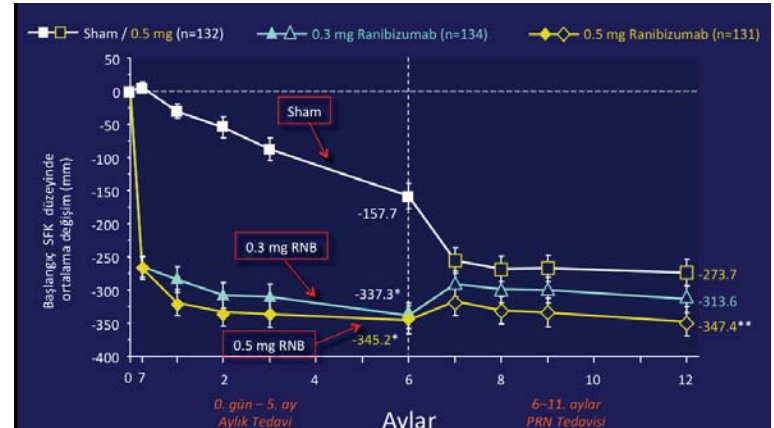
**BRAVO çalışması;** RDVO'ya sekonder gelişen maküla ödem tedavisinde ranibizumab'ın etkinliğinin değerlendirilmesi için planlanmıştır.<sup>25</sup> Tedavi protokolü şekil 8'de özetlenmiştir. 6 aylık analizlerde; harf kazanımı 0.3 mg grubunda 16.6 harf, 0.5 mg grubunda 18.3 harf ve sham grubunda 7.3 harf olarak saptanmıştır. Ranibizumab için ilk 6 aylık periyotta görülen iyileşme, sonraki 6 aylık periyotta da devam ederken sham grubunda harf kazanımında anlamlı artış saptanmıştır. Ancak başlangıçta ranibizumab başlanan grubun görme seviyelerine ulaşamamıştır. 12 aylık dönemde  $\geq 15$  harf kazanan hastaların kümülatif oranı % 68 (0.3 mg) ve % 71 (0.5 mg) olarak saptanmıştır. Merkezi retina kalınlıkları değerlendirildiğinde ise 12. ay sonunda 0.3 mg grubunda  $-313.6$ , 0.5 mg grubunda  $-347.4$  ve sham grubunda  $-273$  (6. aydan sonra ranibizumaba geçilmiştir) olarak saptanmıştır (şekil 9). 12 aylık takiplerde görülebilecek yan etkiler şekil 10'da özetlenmiştir.



Şekil 7. Ranibizumab ile yapılan çalışmalar



Şekil 8. BRAVO tedavi rotokolü



Şekil 9. BRAVO çalışmasının anatomik sonuçları

**CRUISE Çalışması;** SRVO'ya sekonder gelişen maküla ödem tedavisinde ranibizumab'ın etkinliğinin değerlendirilmesi için planlanmıştır.<sup>26</sup> Karşılaştırılan gruplar BRAVO çalışması ile benzerdir. CRUISE çalışmasında 6 aylık takiplerde, harf ka-

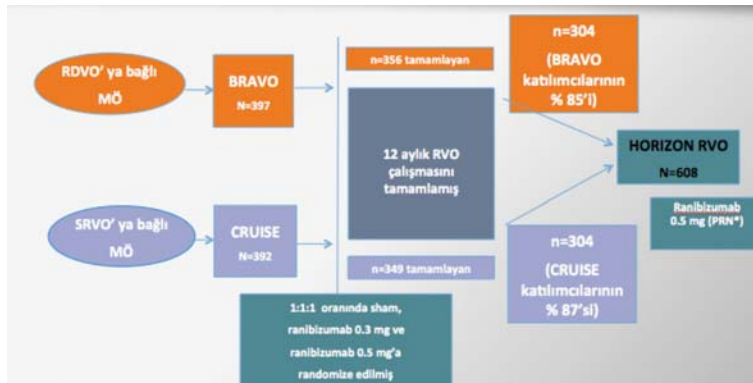
Yan etki, n (%)	Sham <sup>1</sup> (n=131)	Sham/ 0.5 mg <sup>2</sup> (n=115)	Ranibizumab 0.3 mg (n=134)	Ranibizumab 0.5 mg (n=130)
Herhangi bir intraoküler inflamasyon (iridosiklit, iritis, vitritis)	4 (3.1)	1 (0.9)	3 (2.2)	0
Endoftalmi	0	0	0	1 (0.8)*
Katarakt	4 (3.1)	3 (2.6)	6 (4.5)	8 (6.2)
İris neovaskülarizasyonu	3 (2.3)	0	1 (0.7)	1 (0.8)
Neovasküler glokom	0	0	0	0
Regmatojen retina dekolmanı	0	0	1 (0.7)* <sup>5</sup>	0
Retinal yırtık	0	0	1 (0.7)* <sup>5</sup>	0
Vitreus hemorajisi	6 (4.6)	1 (0.9)	7 (5.2)	2 (1.5)

Şekil 10. BRAVO çalışmasındaki yan etki profili

zanımı 0.3 mg grubunda 12.7 harf, 0.5 mg grubunda 14.9 harf ve sham grubunda 0.8 harf olarak saptanmıştır. Başlangıç ile kıyaslandığında 0.3 mg grubunun %46.2'si, 0.5 mg grubunun %52.6'sı ve sham grubunun % 19.2'sinde 15 harf ve üzeri kazanım elde etmiştir.

**HORIZON Çalışması;** açık etiketli, tek kollu, çok merkezli uzatma çalışmasıdır. BRAVO veya CRUISE çalışmalarını tamamlamış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 11).<sup>27</sup>

- Birincil sonlanım noktası:
  - Oküler ve oküler olmayan yan etkilerin insidans ve şiddetinin tespiti (Tablo 2 ve 3)
- Sekonder sonlanım noktaları:
  - Fonksiyonel (EİDGK değişimi) ve anatomik (MMK değişimi) değişikliklerin tespiti



Şekil 11. HORIZON çalışması

Tablo 2. HORIZON Çalışmasındaki oküler yan etkileri

HORIZON – OKÜLER YAN ETKİLER	BRAVO çalışmasından hastalar		
	Sham/ 0.5 mg (n=93)	0.3/0.5 mg (n=103)	0.5 mg (n=104)
Herhangi bir ciddi advers olay n (%)	2 (2.2)	4 (3.9)	6 (5.8)
Amorozis fugaks	0	1 (1.0)	0
Katarakt	0	0	0
Kistoid maküler ödem	0	0	0
Endoftalmi	0	0	0
Artmış IOP	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Maküler ödem	0	0	2 (1.9)
Maküler iskemi	0	1 (1.0)	0
İskemik optik nöropati	0	0	1 (1.0)
Retinal ven tıkanıklığı	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Azalmış görme keskinliği	1 (1.1)	0	1 (1.0)
Geçici olarak azalmış görme keskinliği	0	0	0
Vitreus hemorajisi	1 (1.1)	1 (1.0)	0

Tablo 3. HORIZON Çalışmasındaki sistemik yan etkiler

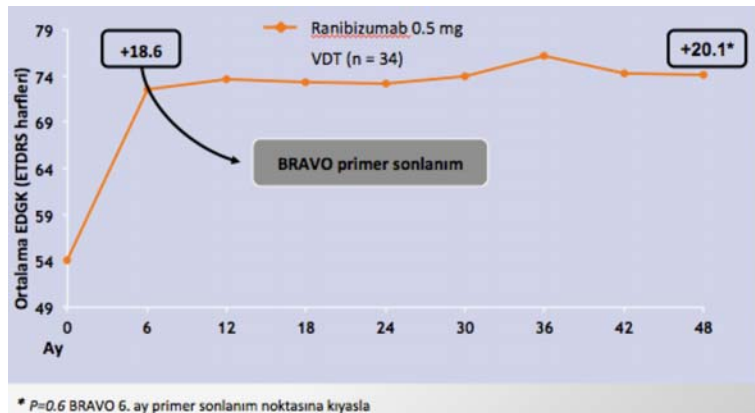
HORIZON – Arteriyel Tromboembolik Olaylar	BRAVO çalışmasından hastalar		
	Sham/ 0.5 mg (n=93)	0.3/0.5 mg (n=103)	0.5 mg (n=104)
Herhangi bir ATE, * ≥n (%)	1 (1.1)	1 (1.0)	4 (3.8)
Vasküler ölüm	0	0	1 (1.0)
Bilinmeyen nedenlerle ölüm	0	0	1 (1.0)
Ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.0)
Ölümcül olmayan serebrovasküler olay	0	0	1 (1.0)

\*Vasküler ölüm, bilinmeyen nedenlerle ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan serebrovasküler olay olarak tanımlanır.

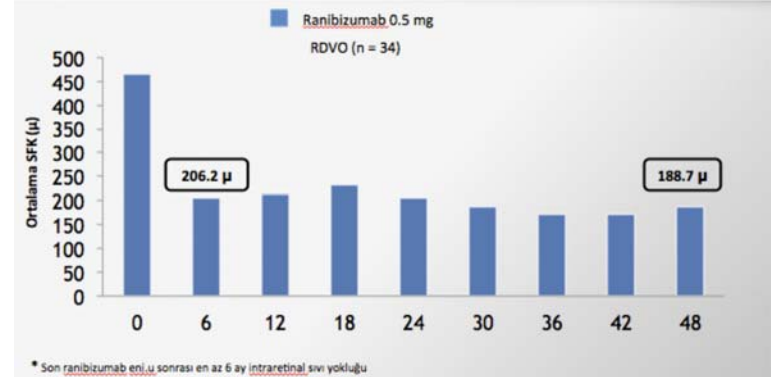
Çalışmadaki RDVO grubundaki hastaların, 24 aylık EİDGK ortalama değişimi; +0.9 harf (sham/0.5 mg), -2.3 harf (0.370.5 mg) ve -0.7(0.5 mg) olarak saptanırken SRVO grubundaki değişim -4.2 (sham/0.5 mg), -5.2 (0.3/0.5 mg) ve -4.1 (0.5 mg) olarak saptanmıştır. Ek olarak, ilk 6 ay sham tedavisi alan hastalar 24 aylık takiplerde ranibizumab tedavisi alan grubun EİDGK seviyesine ulaşamamıştır. Bu sonuçlar ışığında, RVT'de takipler ve enjeksiyonlar kişiye özgü olması gerektiği ancak SRVO hastalarında erken girişim ve daha yakın takibi (< 3 ay) gerekli olabileceği sonucuna varılmıştır.

**RETAIN Çalışması;** HORIZON çalışmasının devamıdır.<sup>28</sup> HORIZON çalışmasını tamamlamış 34 RDVO hastası ve 32 SRVO hastası çalışmaya dahil edilmiştir. 2 yıllık takiplerde RDVO grubunda 26 hasta (34) ve SRVO grubunda 27 hasta (32) çalışmayı tamamlamıştır. RETAIN çalışmasında; RDVO hastaları ilk 1 yıl her ay ve 2. yıl en az 3 ay da bir değerlendirilmiştir ve intraretinal sıvı varlığında 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. BRAVO grubunun görsel sonuçları şekil 12'de gösterilmiştir. RETAIN çalışmasına dahil edilen 34 RDVO hastasının % 61.8'inde BRAVO çalışması başlangıcına göre  $\geq 15$  harf kazanımı görülmüştür.

RETAIN çalışmasına dahil edilen 34 RDVO hastasının % 50'sinde maküla ödeminin gerilediği tespit edilmiştir (Şekil 13). SRVO grubunda ise %53.1 hastada  $\geq 15$  harf kazanımı



Şekil 12. RETAIN çalışmasında görsel sonuçları (BRAVO)



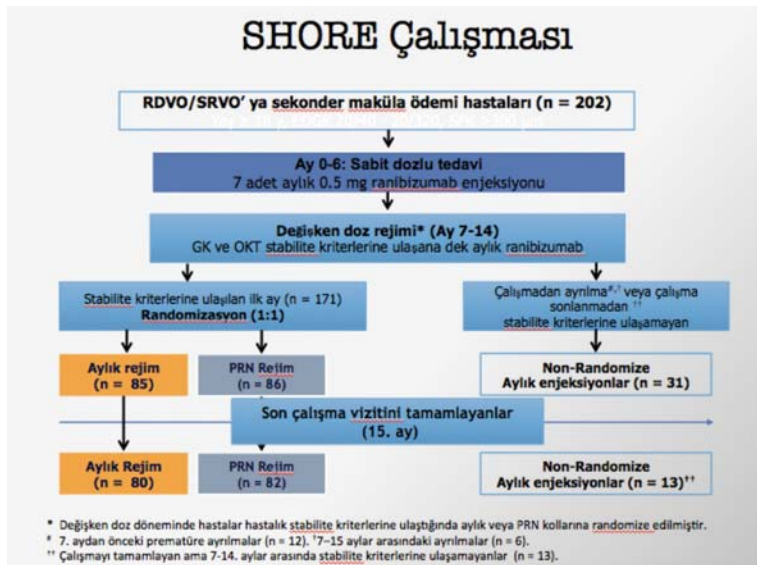
Şekil 13. RETAIN çalışmasındaki anatomik sonuçları (BRVO)

ve hastaların % 43.8'inde EİDGK 6/12 veya daha iyi olarak saptanmıştır. SRVO grubunun anatomik sonuçlarına bakıldığında ise 32 hastanın %43.8'inde maküla ödemi gerilemiştir. Ödeminde gerileme olan hastaların % 57'sinde ödem 1. yılda, %14'ünde 2. yılda ve %21'inde ise 3. yılda gerilemiştir.

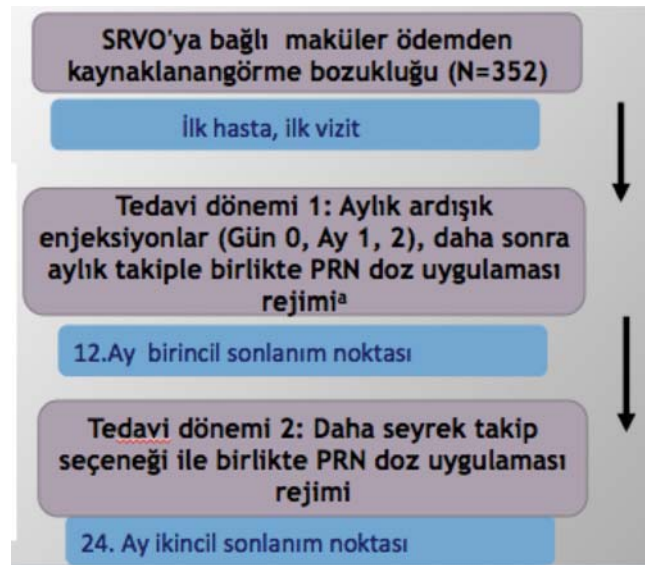
**SHORE Çalışması;** aylık enjeksiyon ile stabil hale getirilen RVT olgularında pro re nata (PRN) ve aylık enjeksiyon (0.5 mg ranibizumab) tedavileri karşılaştırmak için tasarlanmıştır.<sup>29</sup> Çalışma protokolü şekil 14'de gösterilmiştir. Hastaların 7. ve 15. aylardaki EİDGK'leri karşılaştırıldığında PRN ve aylık enjeksiyon grubunda farklılık saptanmamıştır. PRN grubunun %76.8'i, aylık enjeksiyon grubunun %71.3'ü ve non-randomize grubun ise %46.2'sinin 15. ay takiplerinde EİDGK  $\geq 20/40$  olarak saptanmıştır. Santral kalınlıkta değişim (başlangıç değerlerine göre) PRN grubunda  $-247.8 \pm 207.5 \mu\text{m}$ , aylık enjeksiyon grubunda  $-289.9 \pm 177.2 \mu\text{m}$  ve non-randomize grupta  $-93.2 \pm 225.2 \mu\text{m}$  olarak saptanmıştır ve PRN ve aylık enjeksiyon grupları arasında fark saptanmamıştır.

**CRYSTAL Çalışması** (SRVO'da bireyselleştirilmiş Ranibizumab Uygulaması); SRVO'ya sekonder gelişen maküla ödem tedavisinde 0.5 mg bireyselleştirilmiş ranibizumab uygulamasının 12 aylık etkinliğini ve güvenliğini belirlemek amacı ile tasarlanmıştır.<sup>30</sup> Bu çalışma; 24 aylık, faz IIIb, açık etiketli, tek kollu, çok merkezlidir. Çalışma protokolü şekil 15'de gösterilmiştir. 12 aylıktaki harf kazanımı 12.3'tür (Şekil 16).

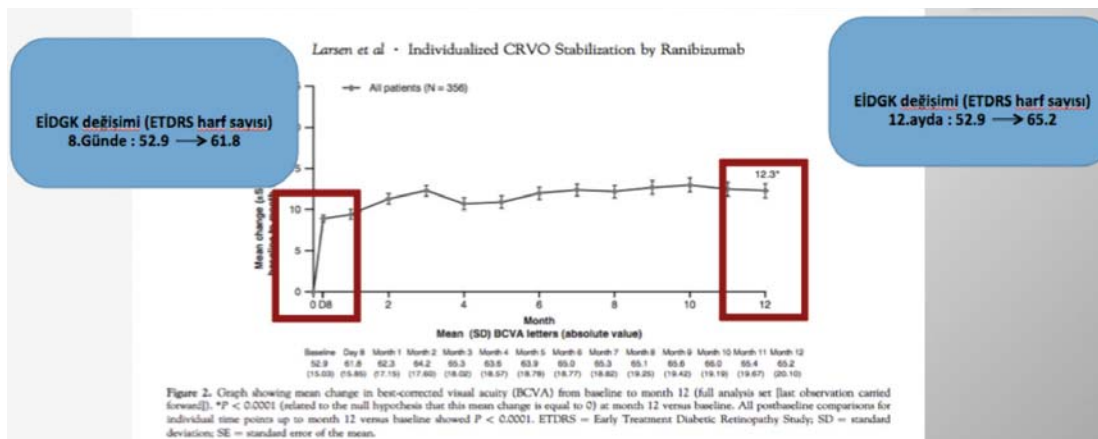




Şekil 14. SHORE çalışması protokolü



Şekil 15. CRYSTAL çalışma protokolü



Şekil 16. CRYSTAL çalışması görsel sonuçlar

İskemik ve iskemik olmayan olguların 12 aylık takip sonucundaki EİDGK ortalama değişimleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (Şekil 17). 12 ay aylık takip sonucu ortalama enjeksiyon sayısı iskemik olgularda:  $7.5 \pm 2.9$  ve iskemik olmayan olgularda  $8.0 \pm 2.88$  olarak saptanmıştır ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**BRIGHTER** Çalışması; faz IIIb, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü, çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışma, RDVO olgularında PRN ranibizumab tedavisine ek olarak lazer tedavisi ile tek başına lazer tedavisinin görsel prognoz üstüne etkisini ve tedavi sıklığını karşılaştırmak amacıyla tasarlanmıştır.<sup>31</sup> Çalışma protokolü şekil 18'de gösterilmiştir. Ranibi-

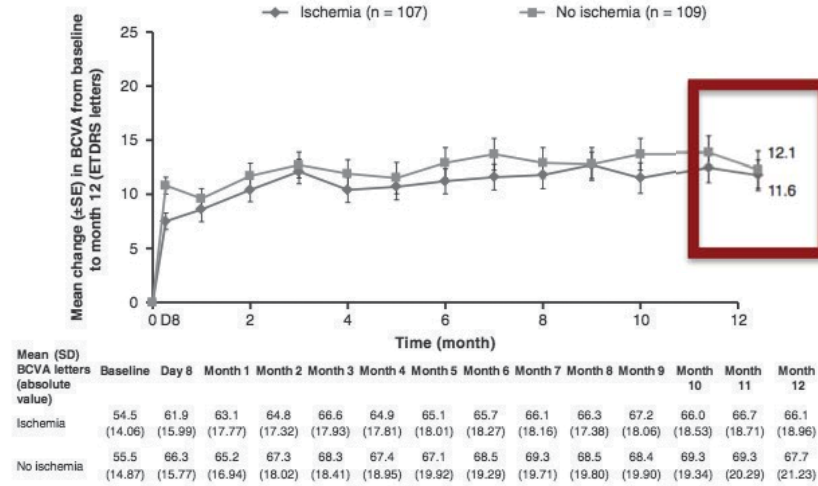
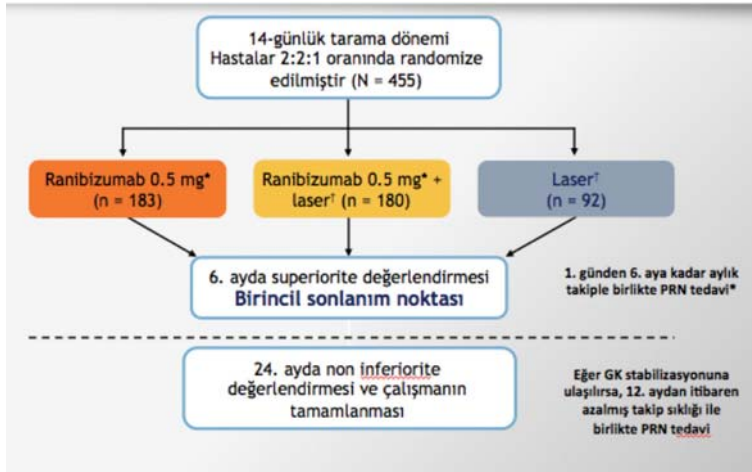


Figure 3. Graph showing mean change in best-corrected visual acuity (BCVA) from baseline to month 12 by presence of macular ischemia at baseline (full analysis set [last observation carried forward]). ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; SD = standard deviation; SE = standard error of the mean.

### Şekil 17. İskemik ve iskemik olmayan olgulardaki görsel sonuçların karşılaştırılması



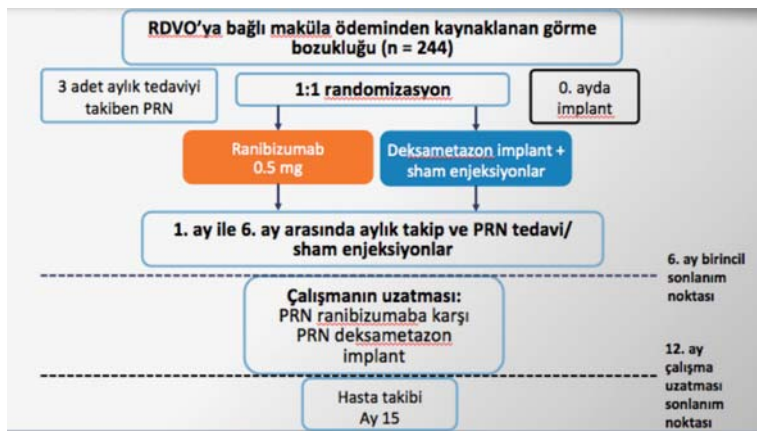
Şekil 18. BRIGHTEER Çalışma protokolü

zumab±lazer gruplarının tek başına lazer grubu ile karşılaştırıldığında EİDGK'daki artış anlamlıdır (14.8, 14.8 vs 6.0 harf  $p < 0.0001$ ). Ranibizumab±lazer gruplarında EİDGK düzeyindeki artışta maküler iskemi varlığının etkisi saptanmamıştır.

RDVO süresi ne kadar kısa ise EİDGK'da harf kazanımının o kadar fazla olduğu görülmüştür.

**COMRADE-B Çalışması;** RDVO'da dexametazonla ranibizumabı karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışma protokolü şekil 19'da gösterilmiştir. Grupların başlangıç özellikleri birbirine benzerdir (Tablo 4). Grupların görsel performansları kıyaslandığında; dexametazon implantın EİDGK üzerindeki etkisi 2. aydan sonra azalmıştır; bu durum hastaların, 6. aydan önce dexametazon implantı ile yeniden doz uygulamasına gereksinim duyabileceklerine işaret etmektedir (Şekil 20). Subretinal kalınlıkta ranibizumabla elde edilen azalmalar 6. aya kadar korunmuştur (Şekil 21). Erken tedavi, ulaşılabilecek EİDGK'deki harf kazanımlarını artırmaktadır (Şekil 22).

**COMRADE-C Çalışmasının** amacı; SRVO'ya sekonder gelişen maküla ödem tedavisinde ranibizumab (0.5 mg) ve dexametazon implantın etkinliğini ve güvenliğini karşılaştırmaktır.<sup>32</sup> Çalışma protokolü şekil 23'te özetlenmiştir. Görsel sonuçlar karşılaştırıldığında, 1. ve 2. aylardaki EİDGK düzeyleri her iki grupta benzer iken, 3. aydan itibaren ranibizumab

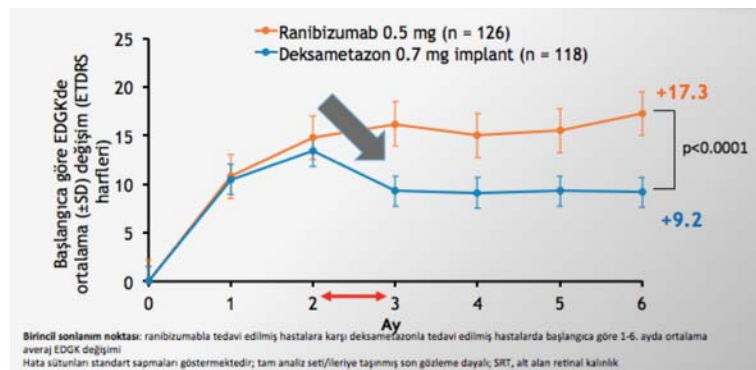


Şekil 19. COMRADE-B çalışma protokolü

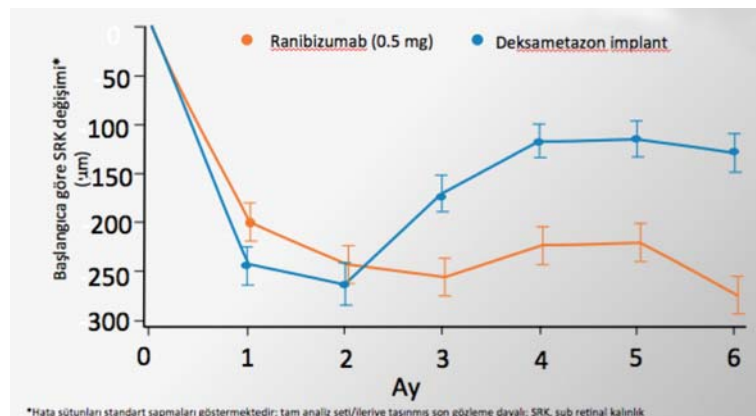
Tablo 4. Grupların başlangıç özellikleri

	Ranibizumab N = 126	Deksametazon implant N = 118
Değişken ortalama ± SD		
Yaş (yıl)	65.7 ± 10.9	65.6 ± 10.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.9 ± 4.2	28.1 ± 4.2
Hastalık öyküsü		
İlk RDVO tanısından itibaren geçen süre (gün)	61 ± 87	53 ± 49
Başlangıçta EDGK (ETDRS harfleri)	57.2 ± 11.9	58.1 ± 12.0
Başlangıçta SRK (µm)	545 ± 224	541 ± 233
Çalışma başlangıcında tıbbi durumlar, n (%)		
Katarakt	14 (11.1)	14 (11.9)
Glokom	9 (7.1)	6 (5.1)
Diğer gözde retinal ven oklüzyonu	9 (7.1)	6 (5.1)
Diyabet (tip I / II)	11 (8.8)	11 (9.3)

grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. 6. aylık takiplerde ise ranibizumab grubunda harf kazanımı deksametazon grubundan fazladır (12.86 vs 2.96; fark, 9.91 harf, CI %95, 6.51-13.30, p<0.0001). Ortalama ranibizumab enjek-



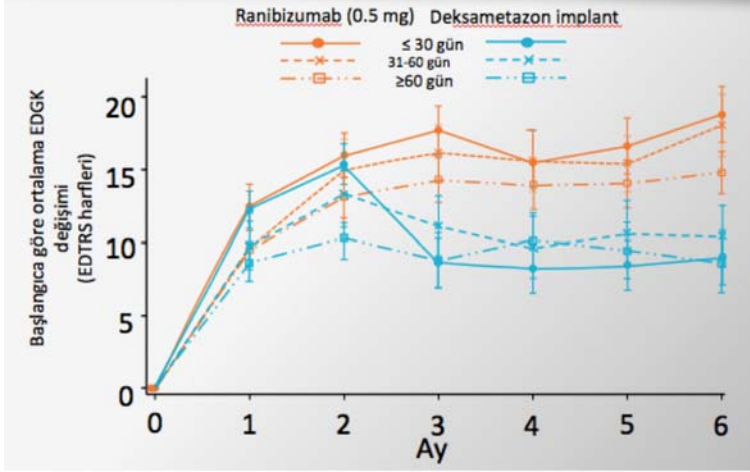
Şekil 20. COMRADE-B çalışmasındaki görsel sonuçların karşılaştırılması



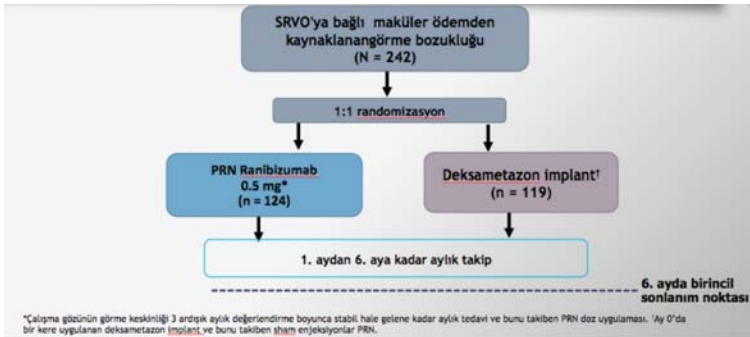
Şekil 21. COMRADE-B çalışmasındaki anatomik sonuçların kıyaslanması

siyon sayısı 4.52'tir. Anatomik sonuçları değerlendirildiğinde; Ranibizumab grubunda elde edilen 2. aydaki azalma çalışmanın sonuna kadar korunurken, deksametazon grubunda 3. aydan itibaren santral retinal kalınlıkta artış saptanmıştır (Şekil 25).

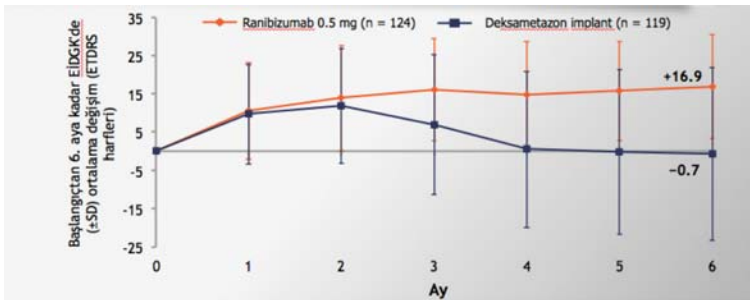
Sonuç olarak; aylık sık başlangıç enjeksiyonlarını takiben, PRN enjeksiyon uygulamaları RDVO'ya sekonder gelişen maküla ödemi tedavisinde, hastalarda belirgin görme artışı ve maküla ödeminde belirgin azalma sağlamaktadır. Ortalama 50.2 aylık takipte, RDVO hastalarının % 80'inde ≥20/40 EİD-GK elde edilmiştir.



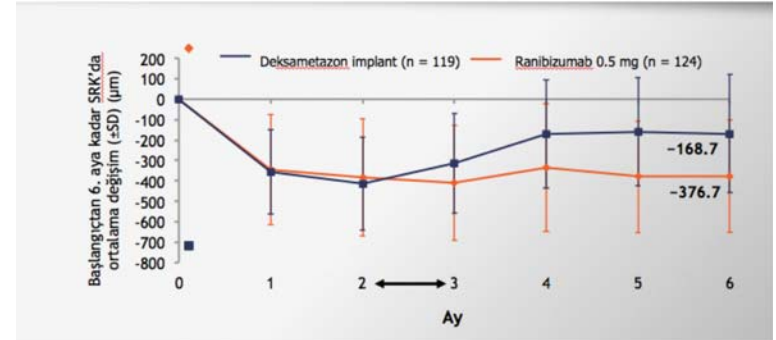
Şekil 22. Her iki grubun erken tedavi sonuçlarının karşılaştırılması



Şekil 23. COMRADE-C çalışma protokolü



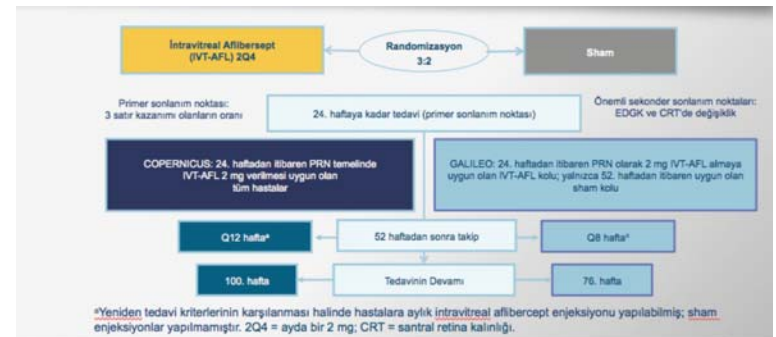
Şekil 24. COMRADE-C görsel performans karşılaştırılması



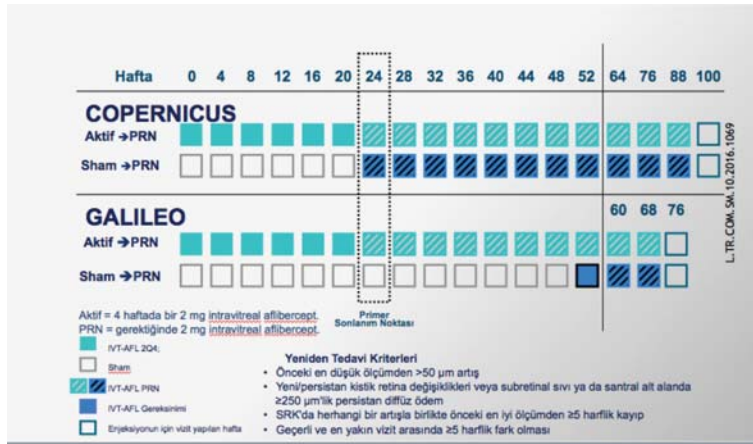
Şekil 25. COMRADE-C anatomik düzelmenin karşılaştırılması

### 2.3. Afibercept

SRVO olgularında VEGF-Trap (afibercept) etkinliği COPERNICUS<sup>33</sup> ve GALILEO<sup>34</sup> çalışmaları ile değerlendirilmiştir (Şekil 26). Çalışma protokolü şekil 27'de gösterilmiştir. GALILEO çalışmasında, kontrol grubu 12 ay boyunca sham tedavisi alırken COPERNICUS çalışmasında 6 ay sham tedavisi sonrası PRN afibercept uygulanmıştır. GALILEO çalışmasında, 6 aylık takiplerde afibercept uygulanan hastaların % 60'ında ve sham grubunun %22.1'sinde  $\geq 15$  harf kazanımı olmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.0001$ ). Afibercept uygulanan hastalarda ortalama 18 harf kazanımı olurken sham grubunda harf kazanımı 3.3'tür ( $p < 0.0001$ ). Benzer sonuçlar COPERNICUS çalışmasında da gösterilmiştir.<sup>33, 35</sup> 24. hafta takiplerde afibercept grubunun %56.1'i  $\geq 15$  harf kazanırken sham grubunda bu oran %12.3 olarak saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ). Afibercept grubunda 17.3 harf ka-



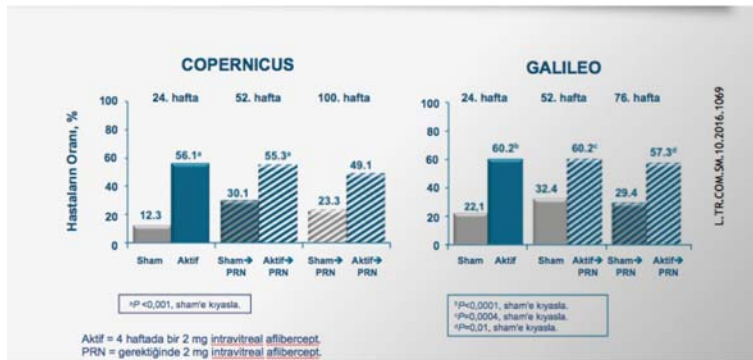
Şekil 26. COPERNICUS ve GALILEO çalışma algoritması



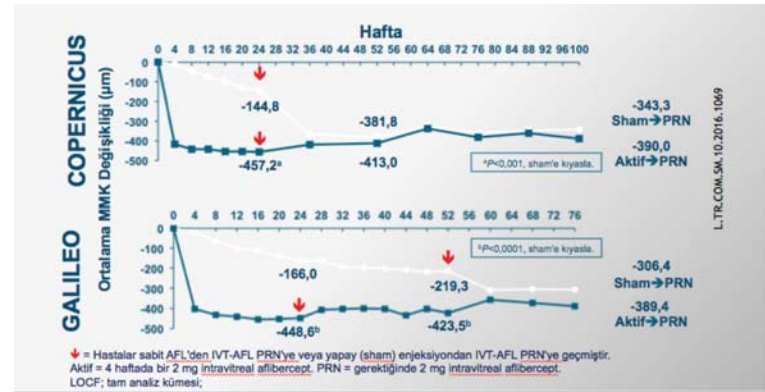
Şekil 27. COPERNICUS ve GALILEO çalışma protokolleri

zanımı olurken sham grubunda 4.0 harf kaybedilmiştir (Şekil 28). Her iki çalışmadaki MKK değişimleri şekil 29'da gösterilmiştir.

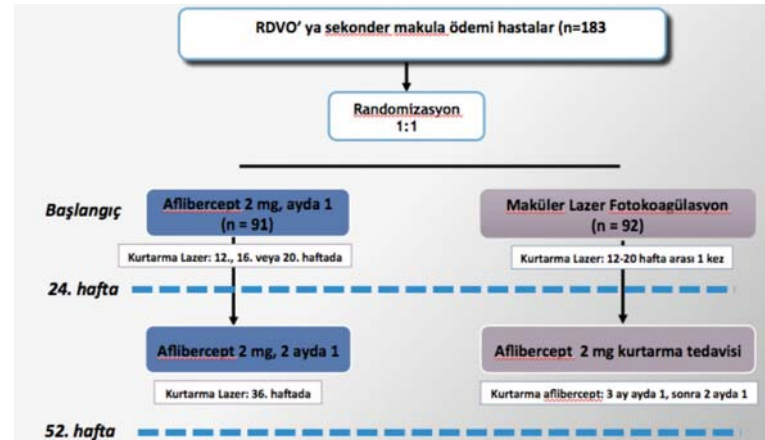
**VIBRANT Çalışması;** RDVO sekonder gelişen makula ödem tedavisinde aflibercept enjeksiyonu ile grid lazerin 52 haftalık etkinlik ve güvenliğini kıyaslamak için yapılmış randomize, çift-kör faz 3 çalışmasıdır.<sup>36</sup> Çalışma protokolü şekil 29'da özetlenmiştir. Görsel sonuçlar kıyaslandığında; başlangıca göre EİDGK'de ≥15 harf kazanımı; 24. haftada Aflibercept grubunun %52.7'si ve lazer grubunun %26.7'sin-



Şekil 28. COPERNICUS ve GALILEO çalışmalarının görsel sonuçları



Şekil 28. COPERNICUS ve GALILEO çalışmalarının anatomik sonuçları



Şekil 29. VIBRANT çalışma protokolü

de (p=0.0003) sağlanırken 52. haftada aflibercept grubunun %57.1'i, aflibercept/lazer grubunun ise %41.1'inde (p=0.03) anlamlı artış sağlanmıştır. Ortalama EİDGK değişimleri analizinde, başlangıçtan itibaren aflibercept tedavisi alan grupta, 24. haftadan sonra aflibercept tedavisi alan gruba göre sonuç EİDGK daha fazla saptanmıştır (17.1 vs 12.2 harf, p=0.0035). Ortalama MKK değişimleri analizinde, başlangıçtan itibaren aflibercept tedavisi alan grupta, 24. haftadan sonra aflibercept tedavisi alan gruba göre sonuç MKK'da anlamlı azalma saptanmıştır (283.9 µm vs 249.3 µm, p=0.022).

**Sonuç olarak;** RVT hastalarında klinik çeşitliliğin fazla olduğu unutulmamalıdır ve bireysel tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. Kronik veya cevapsız olgular halen tanımsızdır ve tedavinin ne zaman sonlandırılabilirliği soruları ise halen cevapsızdır. Cevapsız hastalarda ilave stratejilerin (lazer, kombinasyon tedavileri vb.) belirlenmesi gereklidir. Ayrıca, RVT olgularında terapötik sonuçların optimize edilmesine yönelik girişimler sırasında tedavi yükünün azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması arzu edilmektedir ve artan klinik deneyim, hekimlere hastaları için en iyi seçimleri yapma olanağı sağlayacaktır.

### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost* 2010; 8(9): 1886-1894.
2. Shahid H, Hossain P, Amoaku WM. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br J Ophthalmol* 2006; 90(5): 627-639.
3. Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(8): 1087-1095.
4. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(5): 726-732.
5. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(4): 513-518.
6. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-319 e311.
7. Cehofski LJ, Kruse A, Kjaergaard B, Stensballe A, Honore B, Vorum H. Proteins involved in focal adhesion signaling pathways are differentially regulated in experimental branch retinal vein occlusion. *Exp Eye Res* 2015; 138: 87-95.
8. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, Caillaux V, Uzzan J, Lupidi M et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am J Ophthalmol* 2016; 161: 160-171 e161-162.
9. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2014; 121(3): 637-642.
10. Elman MJ, Bhatt AK, Quinlan PM, Enger C. The risk for systemic vascular diseases and mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1990; 97(11): 1543-1548.
11. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(5): 545-554.
12. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(7): 1254-1263.
13. Rehak M, Rehak J, Muller M, Faude S, Faude F, Siegemund A et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99(5): 925-929.
14. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005; 93(6): 1021-1026.
15. Zhang X, Bao S, Lai D, Rapkins RW, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits breakdown of the blood-retinal barrier through differential regulation of VEGF-A and its receptors in early diabetic rat retinas. *Diabetes* 2008; 57(4): 1026-1033.
16. Wang K, Wang Y, Gao L, Li X, Li M, Guo J. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull* 2008; 31(8): 1541-1546.
17. Lee HB, Pulido JS, McCannel CA, Buettner H. Role of inflammation in retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol* 2007; 42(1): 131-133.
18. Jeanneteau F, Garabedian MJ, Chao MV. Activation of Trk neurotrophin receptors by glucocorticoids provides a neuroprotective effect. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(12): 4862-4867.
19. 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): 1101-1114.
20. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M 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(9): 1115-1128.
  21. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1134-1146 e1133.
  22. 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): 342-351.
  23. Ozkok A, Saleh OA, Sigford DK, Heroman JW, Schaal S. THE OMAR STUDY: Comparison of Ozurdex and Triamcinolone Acetonide for Refractory Cystoid Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2015; 35(7): 1393-1400.
  24. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(2): 195-199.
  25. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC 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(6): 1102-1112 e1101.
  26. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N 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(6): 1124-1133 e1121.
  27. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012; 119(4): 802-809.
  28. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 209-219.
  29. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2432-2442.
  30. Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Mones J, Tadayoni R et al. Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmology* 2016; 123(5): 1101-1111.
  31. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Pearce I, Priglinger S et al. Individualized Stabilization Criteria-Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: Six-Month Results of BRIGHTER. *Ophthalmology* 2016; 123(6): 1332-1344.
  32. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus EM, Schmitz-Valckenberg S, Pielen A et al. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol* 2016; 169: 258-267.
  33. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vittori R, Berliner AJ et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 1024-1032.
  34. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(3): 278-284.
  35. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vittori R, Berliner AJ et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(3): 429-437 e427.
  36. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vittori R et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2016; 123(2): 330-336.