

# Retina Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödemi Tedavisinde İntravitreal Deksametazon İmplant ve Ranibizumab Etkinliğinin Karşılaştırılması: 6 Aylık Sonuçlar

## Comparison of The Efficiency of Intravitreal Dexamethasone Implant and Ranibizumab in The Treatment of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: 6 Months Results

Esra TÜRKSEVEN KUMRAL<sup>1</sup>, Nursal Melda YENEREL<sup>2</sup>, Elvan Alper ŞENGÜL<sup>3</sup>, Serhat İMAMOĞLU<sup>4</sup>,  
Nimet Yeşim ERÇALIK<sup>4</sup>, Mehmet Şahin SEVİM<sup>5</sup>, Handan BARDAK<sup>4</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Retina ven dal tıkanıklıklarına (RVDT) bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon implantı ve ranibizumab enjeksiyonunun 6. aydaki etkinliğini karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi gelişen 61 hastanın gözü geriye dönük olarak incelendi. Yirmi dokuz (grup 1) hastaya 0.7 mg tek doz intravitreal deksametazon implantı ve 32 hastaya (grup 2) pro re nata (PRN) olarak 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 6. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ve santral makula kalınlıkları (SMK) kaydedildi. Her iki grup etkinlik açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Grup 1'e tek doz deksametazon implant, grup 2'ye ortalama 2.38±0.87 ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Grup 1'in uygulama öncesi ve 6. ay ortalama EİDGK sırasıyla 1.0828±0.60419 ve 0.7566±0.53714 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR), grup 2'nin ise 0.9891±0.50477 ve 0.5781±0.41241 logMAR idi. Ortalama SMK uygulama öncesi ve 6. ayda grup 1'de 516.48±145.890 µm ve 428.69±148.497 µm, grup 2'de 535.78±106.653 µm ve 358.94±115.860 µm idi. Altıncı ayda her iki grupta EİDGK artışı ve SMK da azalma izlendi (p<0.05). Ancak grup 2'nin SMK'sı grup 1'den anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05).

**Sonuç:** Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon implant ve ranibizumab enjeksiyonunun etkinlikleri benzer bulundu. Ancak 6. ayda ranibizumabın SMK'daki azalma üzerine etkisinin deksametazon implantına göre daha fazla olduğu gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Deksametazon implant, makula ödemi, ranibizumab, retina ven dal tıkanıklığı.

### ABSTRACT

**Purpose:** To compare the efficiency of intravitreal dexamethasone implant and ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion at month 6.

**Methods:** Sixty one eyes of 61 patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion were evaluated retrospectively. Twenty-nine patients (group 1) received 0.7 mg single dose intravitreal dexamethasone implant and 32 patients (group 2) received 0.5 mg PRN ranibizumab injection. Best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) were recorded at baseline and 6 th month of injection. Both groups were compared by means of efficiency.

**Results:** Group 1 received single dose intravitreal dexamethasone implant and group 2 received mean 2.38±0.87 ranibizumab injections. Mean BCVA at baseline and month 6 was 1.0828±0.60419 and 0.7566±0.53714 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) in group 1; 0.9891±0.50477 and 0.5781±0.41241 logMAR in group 2, respectively. Mean CMT at baseline and month 6 was 516.48±145.890 µm and 428.69±148.497 µm in group 1; 535.78±106.653 µm and 358.94±115.860 µm in group 2, respectively. There

1- Uz. Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul - TÜRKİYE

2- Doç. Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul - TÜRKİYE

3- Yrd. Doç. Dr. İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul - TÜRKİYE

4- Uz. Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul - TÜRKİYE

5- Doç. Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 16.01.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 18.08.2016

Ret-Vit 2017;26:127-132

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Esra TÜRKSEVEN KUMRAL

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği,  
İstanbul - TÜRKİYE

Phone: +90 216 542 3232

E-mail: dresraturkseven@yahoo.com

was an increase in BCVA and reduction in CMT in both groups at month 6 ( $p<0.05$ ). But CMT in group 2 was significantly less than group1 ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Both intravitreal dexamethasone implant and ranibizumab injection efficacy was found to be similar in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. However, at month 6, ranibizumab appeared to have a greater effect on central macular thickness reduction compared to intravitreal dexamethasone implant.

**Key Words:** Branch retinal vein occlusion, dexamethasone implant, macular edema, ranibizumab.

## GİRİŞ

Retina ven tıkanıklıkları diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Retina ven dal tıkanıklıkları ise santral ven tıkanıklıklarından daha sık gözlenmektedir.<sup>1</sup> İskemi, neovaskularizasyon ve makula ödemi görmeyi tehdit eden komplikasyonlardır.<sup>2</sup> Makula ödemi en sık görülen komplikasyondur ve tedavi edilmediği takdirde kronik ödem yapısal hasara neden olarak kalıcı görme kaybına yol açar.<sup>3</sup> Tıkanan venin arkasında kalan retina alanında kapiller basınç artar, kan retina bariyeri bozulur, kapiller hasar meydana gelir ve inflamatuvar mediator salınımı artar. Salınan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve proinflamatuvar sitokinler makula ödeminde neden olurlar.<sup>4</sup> RVDT'ye bağlı makula ödeminde uzun yıllar Ven Dal Tıkanıklığı Çalışması protokolleri izlenerek grid lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştır.<sup>3</sup> Son yıllarda makula ödemi tedavisinde vasküler permeabilite ve sızıntının azaltılmasına yönelik anti-inflamatuvar ve anti-anjiyogenik ajanlar gündeme gelmiştir. Bu amaçla anti-VEGF bir ajan olan ranibizumab (Lucentis, Novartis Europharm Ltd., Basel, Switzerland) ve kortikosteroid olan dexametazon implant (Ozurdex, Allergan, Inc., Irvine, CA) kullanımı yaygınlaşmıştır. Ranibizumab 48kDa ağırlığında olup VEGF A' nın tüm izoformlarının endotel hücrelerinde bulunan VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerine bağlanmasını engeller. 2010 yılında RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisi için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almıştır.<sup>5</sup> Deksametazon güçlü bir anti-inflamatuvar etkili kortikosteroiddir. Endotel hücreleri arasındaki bağlantıları kuvvetlendirir ve damar duvar yapısını stabilize ederek geçirgenliği azaltır. VEGF, prostaglandin ve sitokinlerin salınımını azaltır.<sup>6</sup> BRAVO ve GENEVA çalışmalarında ranibizumab ve dexametazon implantının RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>7-8</sup> Çalışmamızda RVDT 'ye bağlı makula ödemi gelişen hastalarda ranibizumab ve dexametazon implant enjeksiyonunun 6. ayda görme keskinliği ve santral makula kalınlığı üzerindeki etkileri incelenmiş ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

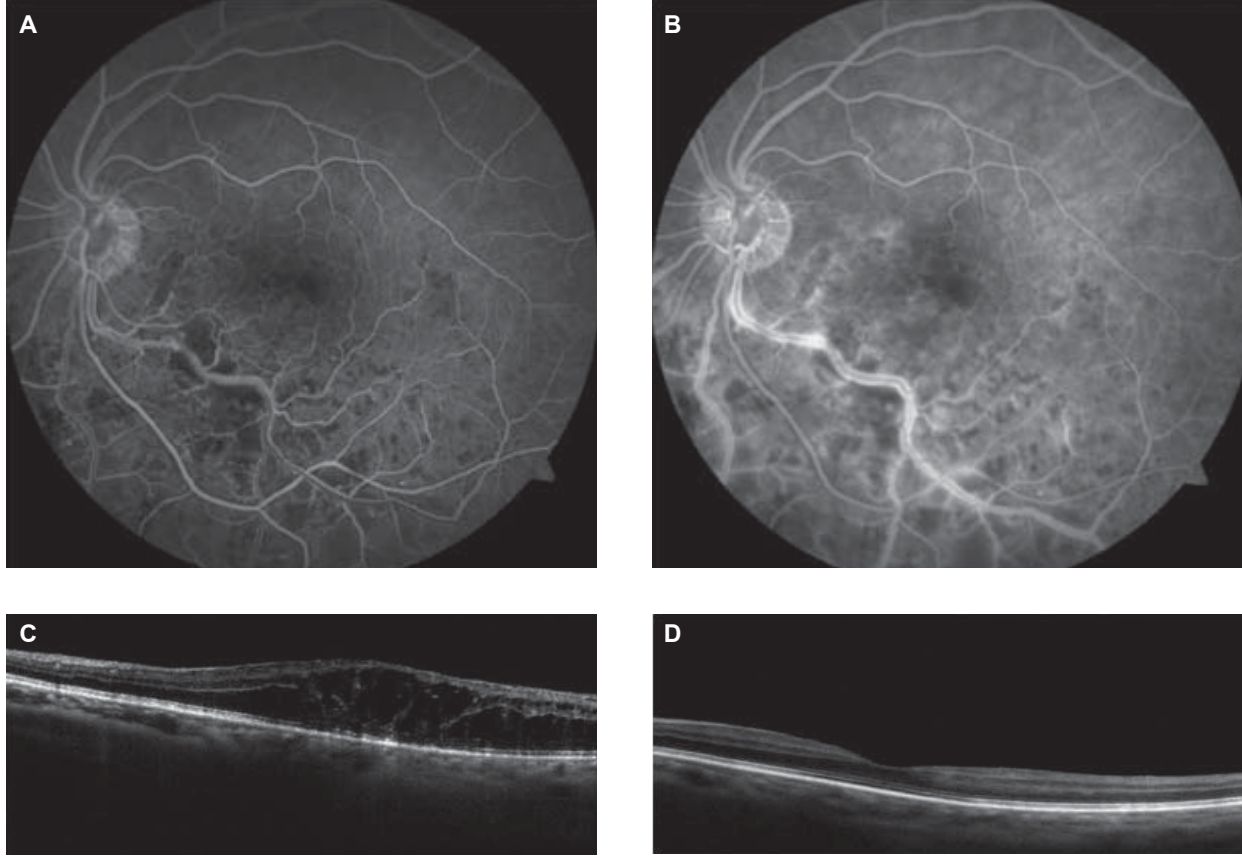
Mayıs 2013-Nisan 2015 tarihleri arasında retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi tanısı alan hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tek doz 0.7 mg intravitreal dexametazon implantı yapılan ardışık 29 hasta (grup 1) ve pro re nata (PRN) olarak 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan ardışık 32 hasta (grup 2) çalışma kapsamına alındı. Tüm hastaların enjeksiyon öncesi ve 6. ayda tam oftalmo-

lojik muayeneleri yapıldı. EİDGK belirlendi ve logMAR eşdeğeri hesaplandı. Ön segment ve fundus muayeneleri yapıldı. İntravitreal dexametazon implantı uygulanan hastaların enjeksiyon öncesi, 2. ve 6. ayda, ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların enjeksiyon öncesi ve 6. ayda Goldman applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. Enjeksiyon öncesi floresein anjiyografileri (FFA) çekilerek makula ödemi ve iskemisi değerlendirildi (Resim 1a,b; 2a,b). OKT (RTvue OCT; Optivue Inc., Toledo, OH) ile ölçülen santral makula kalınlıkları kaydedildi. Arter-ven çaprazlaşma yerinden sonra lokalize alanda görülen retina içi kanamalar, yumuşak eksudalar, venöz dilatasyon ve tortusite artışı ven dal oklüzyonu olarak değerlendirildi. Makula ödemi bulunan (OKT ölçümü 250 µm ve üzerinde olan) , daha önce herhangi bir tedavi almamış, semptomları en fazla 1 ay önce başlamış ve takip süresi en az 6 ay olan hastalar çalışma kapsamına alındı. FFA' sında makula iskemisi bulunanlar, katarakt, glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi görme azalmasına yol açan hastalığı olanlar, 3 ay içinde miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olay geçirenler, diyabeti ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Uygulanacak ajan seçimi konusunda hastanın yaşı, lens durumu göz önünde bulunduruldu. Ranibizumab enjeksiyonu yapılanlarda SMK' nın 250µm üzerinde olması tekrar enjeksiyon kriterleri olarak kabul edildi. 25 mmHg ve üzeri GİB değerlerinde antiglokomatöz ilaç başlandı. Hastalar tedavi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Topikal anestezi altında ve % 5'lik polivinilpirolidon iyot ile antisepsi sağlanarak, psödo fakik hastalarda limbustan 3.5 mm, fakik hastalarda 4 mm uzakta olacak şekilde alt temporal kadrandan vitreus içine grup 1'e 0.7 mg dexametazon implantı (Ozurdex, Allergan, Inc., Irvine, CA) ve grup 2'ye 0.5 mg ranibizumab (Lucentis, Novartis Europharm Ltd., Basel, Switzerland) enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve 6. ayda belirlenen EİDGK ve santral makula kalınlıkları değerlendirildi. Her iki grup etkinlik açısından karşılaştırıldı.

## İstatistiksel analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 17 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi ve parametrelerin normal dağılıma uygun olduğu saptandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama ve Standart sapma) ve parametrik verilerin karşılaştırılması için Student t testi ile Paired Samples t testi, tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesinde tekrarla-



Resim 1:

yan ANOVA testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Hastaların 34'ü kadın (%55.7), 27'si erkek (%44.3) idi. Yaşları 40 ile 84 arasında değişmekte olup ortalaması  $60.80 \pm 9.61$  yıldır. Grup 1'e tek doz doksameton implant, grup 2'ye ortalama  $2.38 \pm 0.87$  ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Grup 1' in uygulama öncesi ve 6. ay ortalama Eİ-DGK sırasıyla  $1.0828 \pm 0.60419$ ,  $0.7566 \pm 0.53714$  logMAR, grup 2'nin  $0.9891 \pm 0.50477$ ,  $0.5781 \pm 0.41241$  logMAR idi. 6. ayda EİDGK grup 1 ve 2'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi ( $p < 0.05$ ). Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). SMK ise grup 1'de  $516.48 \pm 145.890$   $\mu\text{m}$ ,  $428.69 \pm 148.497$   $\mu\text{m}$ , grup 2'de  $535.78 \pm 106.653$   $\mu\text{m}$ ,  $358.94 \pm 115.860$   $\mu\text{m}$  idi. SMK'da enjeksiyon öncesi değerlere göre her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi ( $p < 0.05$ ) (Resim 1c,d; 2c,d). Grup 2'nin tedavi sonrasında SMK ortalamaları grup 1'den anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1)

Doksameton implantı uygulanan hastaların 15'i fakik (%51.8), 14'ü psödo fakik (%48.2), ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların 22'si fakik (% 68.8), 10'u psödo fakik (% 31.2) idi.

Grupların enjeksiyon öncesi ve takip GİB'leri tablo 2'de gösterilmiştir. Grup 1'in enjeksiyon öncesi ve sonrası de-

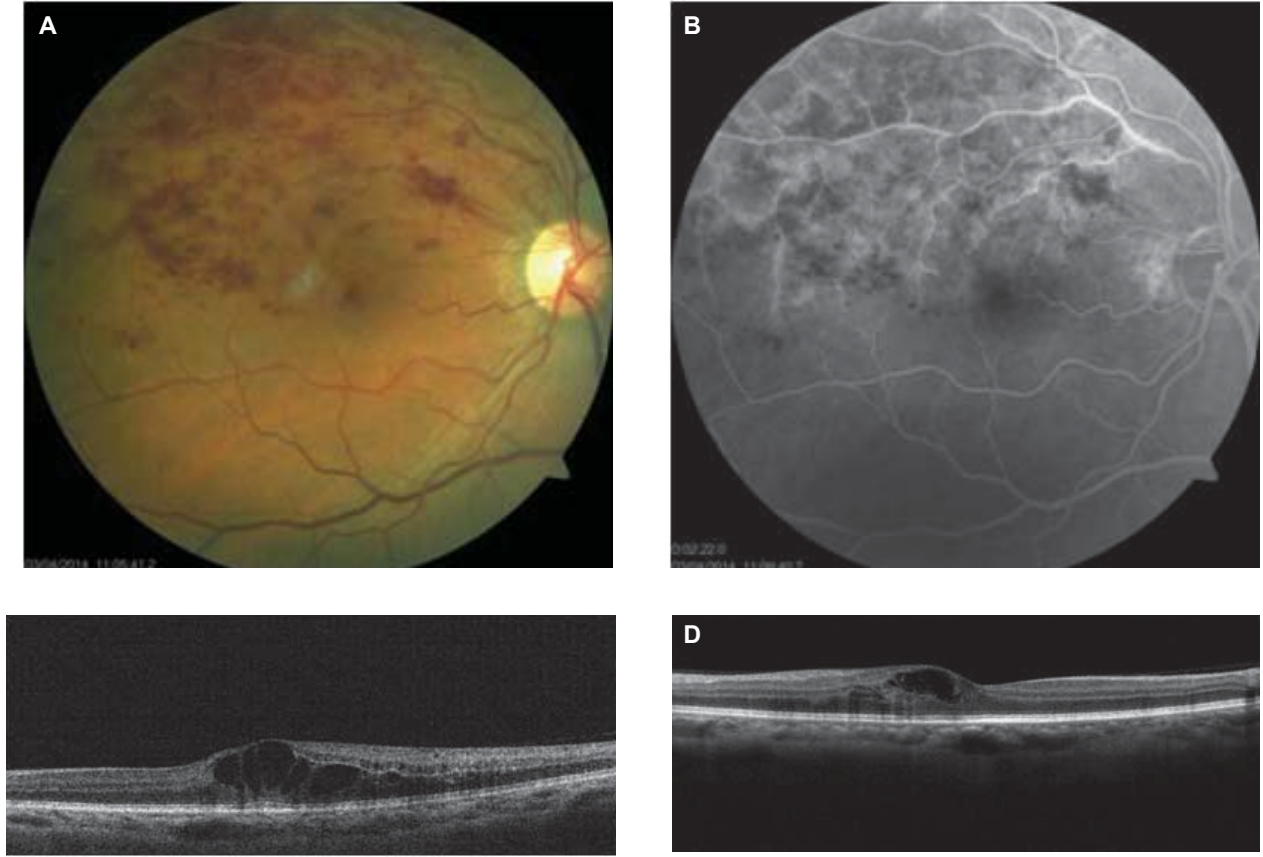
ğerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0.01$ ). İkinci aydaki GİB değerleri 1. ve 3. aydan anlamlı olarak yüksek idi ( $p < 0.01$ ). Grup 2'nin enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (tablo 2).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde 0.7 mg tek doz doksameton implantı ve 0.5 mg PRN ranibizumab enjeksiyonunun 6. aydaki etkinliği değerlendirildi. Ranibizumab ve doksameton implantı uygulanan gözlerde görme keskinliğinde artış ve anatomik iyileşme gözlemlendi. Ancak iki ajan karşılaştırıldığında görme keskinliği değerleri arasında anlamlı bir fark olmamasına karşın makula kalınlıklarındaki iyileşme açısından ranibizumab doksameton implantına göre daha etkin bulundu.

RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde uzun yıllar BVOs sonuçlarına göre argon lazer standart tedavi olarak uygulanmıştır. Bu çalışmaya göre lazer tedavisi alan gözlerde almayanlara oranla 36. ayda en az 10 harflik kazanım elde edildiği gösterilmiştir. Ancak lazer tedavisine rağmen %12 hastada görme keskinliğinde azalma gözlenmiştir.<sup>3</sup> Bu nedenle daha etkin tedavi arayışlarına gidilmiştir. Günümüzde RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde anti-VEGF ajanlar (ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept) ve kortikosteroidlerin (triamsinolon asetonid, doksameton implant) kullanımı yaygınlaşmaktadır.





Resim 2:

**Tablo 1:** Dexametazon implant ve ranibizumab enjeksiyonununun tedavi öncesi ve 6. ay EİDGK ve OKT değerleri ve karşılaştırması

		Grup 1 (Ozurdex) (n=29)	Grup 2 (Lucentis) (n=32)	<sup>1</sup> p
<b>EİDGK</b>	Tedavi öncesi	1.0828±0.60419	0.9891±0.50477	<b>0.512</b>
	Tedavi sonrası	0.7566±0.53714	0.5781±0.41241	<b>0.149</b>
	Değişim	-0.3262±0.33824	-0.4109±0.34245	<b>0.336</b>
	<sup>2</sup> p	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	
<b>OKT</b>	Tedavi öncesi	516.48±145.890	535.78±106.653	<b>0.561</b>
	Tedavi sonrası	428.69±148.497	358.94±115.860	<b>0.044</b>
	Değişim	-87.7931±108.19902	-176.8438±150.18163	<b>0.011</b>
	<sup>2</sup> p	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	

<sup>1</sup>Student t test    <sup>2</sup>Paired Samples t test    \*\* p<0.01

**Tablo 2:** Dexametazon implant ve ranibizumab enjeksiyonunununun tedavi öncesi ve sonrası GİB değerleri

Gruplar	GİB <sub>0</sub>	GİB <sub>2</sub>	GİB <sub>6</sub>	P
Grup 1(n=29)	16.58±2.07	18.89±2.74	16.48±1.15	0.001
Grup 2(n=32)	16.75±2.34	-	17.03±1.76	0.001

GİB<sub>0</sub>: Enjeksiyon öncesi göz içi basıncı; GİB<sub>2</sub>: Enjeksiyon sonrası 2. ay göz içi basıncı; GİB<sub>6</sub>: enjeksiyon sonrası 6. ay göz içi basıncı. Değerler ortalama olarak verilmiştir.  
p<0.01.

RVDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde bir anti-VEGF ajan olan ranibizumab etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>7,9-10</sup> BRAVO çalışmasında hastalara aylık 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. 6. ayda sham grubuna göre ranibizumab enjeksiyonu yapılan her iki grupta da en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve makula kalınlıklarında belirgin azalma izlenmiştir. Çalışmamızda da 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış ve 6. ay görme keskinliğinde artış ve makula kalınlıklarında azalma izlenmiştir. Ranibizumab tedavisi etkin bir yöntem olmasına karşılık aylık takip gerektirmesi ve enjeksiyon sayısının fazla olması nedeni ile hasta ve hekim arasında uyum problemlerine neden olmakta ve göz ardı edilemez bir mali yük getirmektedir.<sup>7</sup> Bu nedenle daha uzun etkili olduğu düşünülen intravitreal steroidler kullanılmaktadır. Bu amaçla uzun yıllar endikasyon dışı olarak triamsinolon asetonid kullanılmıştır. Triamsinolon asetonid tedavisi makula ödeminde oldukça etkin bir yöntem olmasına karşılık göz içi basıncı artışı ve katarakt gelişimi gibi yan etkilerinin olması kullanımını sınırlandırmıştır.<sup>11</sup> Bu nedenle ranibizumaba göre daha uzun etkili ve triamsinolon asetonide göre daha etkin ve yan etkileri daha az olan bir kortikosteroid olan deksametazon implantı uygulaması gündeme gelmiştir.<sup>12</sup> GENEVA (Global Evaluation of implanTable dExamethasone in retinal Vein Occlusion) çalışmasında sham grubuna göre deksametazon implantı yapılan grupta belirgin derecede görme kazanımı ve anatomik düzelleme olduğu ve 6. aya kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Buna göre 6 aylık tedavi protokolleri önerilmiştir.<sup>8</sup> Daha sonra yapılan çalışmalarda ise deksametazon implantı etkisinin 6 ay kadar uzun sürmediği ve tekrar enjeksiyonlara 4. ve 5. aylar arasında ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.<sup>13-15</sup> SOLO çalışmasında 54 göze deksametazon implantı uygulanmış ve 3. aydan sonra etkinin azaldığı ve % 40.7 göze erken enjeksiyon yapıldığı bildirilmiştir.<sup>16</sup> Çalışmamızda da 6. ayda deksametazon implantı etkisinin enjeksiyon öncesi değerlerine ulaşmasada azaldığı gözlemlendi.

RVDT'ye bağlı gelişen makula ödemi tedavisinde kullanılan ajanların çeşitliliği hangi ajanın tercih edileceği konusunda sorular uyandırmıştır. Bu nedenle anti VEGF ajanlar ve kortikosteroidler ile yapılan geniş kapsamlı çalışmalar karşılaştırılmış ve meta-analizleri yapılmıştır.<sup>17-18</sup> Ancak gerçek yaşam verilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Mayer ve ark.<sup>19</sup> ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi gelişen 29 göze 12 ayda ortalama 1.5 deksametazon implantı, 25 göze ortalama 3.9 kez 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulamışlar ve iki ajanı karşılaştırmışlardır. 12. ayda her iki grupta da santral makula kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde artış gözlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ranibizumab yapılan gözlerde görme keskinliğindeki artışın daha fazla olduğu bildirilmiştir. Buffet ve ark.<sup>20</sup> ranibizumab ve deksametazon implantı uygulanan gözleri geriye dönük olarak incelemişlerdir. Ranibizumab enjeksiyonu ve deksametazon implantı uygulanan grupta ortalama takip süresi sırasıyla 15.8±9 ay, 13.2±6.18

ay, ortalama enjeksiyon sayısı ise 5.8±2.9, 1.75±0.8 olarak bildirilmiştir. Her iki tedavi yönteminin de etkili olduğu gösterilmiş ancak birbirine olan üstünlükleri tartışılmamıştır. Randomize kontrollü 14 çalışmanın incelendiği bir derlemede ranibizumab ve intravitreal deksametazon implantı uygulamalarının retina ven dal tıkanıklığı tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>21</sup>

Eylül 2014'te gerçekleştirilen Euretina kongresinde COMRADE-B çalışmasının 6 aylık sonuçları bildirilmiştir. Çalışmada 126 hastaya 3 adet aylık tedaviyi takiben PRN ranibizumab, 118 hastaya tek doz deksametazon implantı uygulanmıştır. 6. ay sonunda ranibizumab ile 17.3 harflik görme keskinliği artışı ve 230 µm'lik SMK azalması, deksametazon implantı ile 9.2 harflik görme keskinliği artışı ve 112 µm'lik SMK azalması elde edilmiştir. Ranibizumab ile elde edilen görme keskinliğindeki artış ve SMK'ndaki azalma deksametazon implantı uygulaması ile elde edilen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde SMK, ranibizumab enjeksiyonu yapılan gözlerde deksametazon implantı uygulananlara göre anlamlı derecede düşük bulundu ancak görme keskinliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. COMRADE-B çalışmasında 3 adet aylık ranibizumab enjeksiyonunu takiben PRN uygulamaya geçilmiştir. Çalışmamız da ise baştan itibaren PRN uygulama yapılmıştır. Dolayısıyla Comrade-B çalışmasında yapılan ortalama enjeksiyon sayısı fazladır. Bunun görme keskinliği artışı üzerinde olumlu bir etki yarattığını düşünmekteyiz.

Yumuşak ve ark.<sup>22</sup> intravitreal deksametazon implantı (n=11), ranibizumab (n=11) ve intravitreal triamsinolon asetonid (IVTA) (n=10) enjeksiyonu yapılan hastaların 3 aylık takip bulgularını karşılaştırmışlar ve her 3 grupta da görme keskinliğinde artış saptamışlardır. Deksametazon implant ve IVTA uygulanan olgularda 3. ayda SMK' da anlamlı bir azalma gözlenirken, çalışmamızdan farklı olarak ranibizumab uygulananlarda anlamlı bir azalma izlenmemiştir. Ranibizumab grubunda enjeksiyon sonrası GİB değerlerinde anlamlı bir artış izlenmezken, diğer 2 grupta anlamlı GİB artışı izlenmiş ancak sadece IVTA yapılan 6 olguda antiglokوماتoz ilaç başlanmıştır. Deksametazon implantı ve ranibizumab uygulanan olgularda katarakt gelişmezken IVTA grubunda 2 (%20) olguda katarakt geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ranibizumab enjeksiyonu sonrasında 6. ay SMK' da anlamlı bir azalma izlendi. Aradaki farkın Yumuşak ve ark.'nın çalışmasındaki hasta sayısının azlığı ve takip süresinin kısa olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Deksametazon implantı uygulanan olgularda GİB 2. ayda maksimum seviyeye ulaşmaktadır.<sup>8</sup> Bu nedenle ranibizumab grubundan farklı olarak deksametazon implantı uygulanan hastaların 2. ayda GİB'leri ölçüldü ve enjeksiyon öncesi ve 6. ay değerlerine göre anlamlı bir artış gözlemlendi. 2 hastada GİB 25 mmHg üzeri ölçüldü ve antiglokوماتoz ilaç başlandı. 6. ayda GİB normal seviyelere ulaştı. Ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalarda anlamlı GİB artışı gözlenmedi.

Takip sürelerinin uzun olduğu ve birden fazla dexametazon implantı uygulanan olgularda katarakt gelişimi daha sık gözlenmektedir.<sup>8</sup> Çalışmamızda hiçbir grupta katarakt gelişimi izlenmedi. Takip süremizin kısa ve tek doz implant uygulanmasının bunda etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 6 aylık sonuçlar bildirildi. Ranibizumab ve dexametazon implantı sonrası görme keskinliklerinde artış izlendi. Ancak görme keskinliği açısından iki tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Santral makula kalınlık ortalamalarına bakıldığında her iki tedavi de etkin bulundu ancak ranibizumab enjeksiyonu yapılan gözlerde dexametazon implantı uygulananlara oranla makula kalınlıkları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ölçüldü. Dexametazon implantının 6. ayda etkisinin azaldığı gözlemlendi. Hastaların aylık takiplerinin olmayışı etkisini kaçınıcı aydan itibaren yitirmeye başladığını göstermemize engeldi. Ancak yapılan çalışmalarda da 2. enjeksiyonun 6 aydan daha erken bir zamanda yapılması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>21-23</sup> Çalışmamızda 6. ay kontrolleri değerlendirildiği için ranibizumab tedavisinin daha etkin bulunduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle dexametazon implantı uygulanan hastalarda tedaviye daha iyi yanıt alabilmek için 4. ayda muayenelerinin yapılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

Sonuç olarak, retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde tek doz intravitreal dexametazon implantı ve PRN ranibizumab enjeksiyonunun görme keskinliği üzerine etkileri benzer bulundu. Ancak makula kalınlığındaki iyileşme açısından 6. ayda PRN ranibizumab enjeksiyonun daha etkin olduğu gözlemlendi.

#### KAYNAKLAR / REFERENCES

- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-141.
- Rehak J, Rehak M: Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33(2):111-31.
- BVOs: Argon laser photocoagulation for macula edema in branch retinal vein occlusion. The branch retinal vein occlusion study group. *Am J Ophthalmol* 1984;98(3):271-282.
- Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol* 2011;56(4):281-99.
- Kadayıfçılar S. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödeminde anti-VEGF tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2013;6(1):127-31.
- Feltgen N, Pielen A, Hansen L, et al. Intravitreale Medikamenteneingabe bei retinalem Venenverschluss-pathophysiologische Mechanismen und angewandte Substanzen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010;227(9):681-93.
- 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(6):1102-12.e1.
- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011;118:2453-60.
- Kim M, Yu SY, Kim ES, et al. Intravitreal Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2012;227:132-138.
- Pece A, Isola V, Piermarocchi S: Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:56-68.
- Jonas J.B., Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetate. *Eye* 2005;19:65-71.
- Augustin AJ, Holz FG, Haritoglou C, et al. Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2015;233:18-26.
- Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1040-4.
- Queques L, Queques G, Lattanzio R, et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2013;229:21-5.
- Chan A, Leung LS, Blumenkranz MS. Critical appraisal of the clinical utility of the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1043-9.
- Bezatis A, Spital G, Höhn 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;91:340-347.
- Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, et al. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e007527. Doi:10.1136/bmjopen-2014-007527.
- Thom HZ, Capkun G, Richard MN, et al. Indirect comparisons of ranibizumab and dexamethasone in macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *BMC Medical Research Methodology* 2014;14:140.
- Mayer WJ, Hadjigoli A, Wolf A, et al. Comparison of intravitreal dexamethasone implant versus intravitreal ranibizumab as a first-line treatment of macular oedema due to retinal vein occlusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015 Nov;232(11):1289-96.
- Buffet SN, Franck Fajnkuchen F, et al. Intravitreal ranibizumab and/or dexamethasone implant to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2014;232:216-222.
- Glanville J, Patterson J, McCool R, et al. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC ophthalmol* 2014;14:7.
- Yumuşak E, Büyüktortop N, Örnek K. Early results of dexamethasone implant, ranibizumab, and triamcinolone in macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2015 Dec 1;26(1):54-9.
- 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.
- 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;27:816-563.
- Merkoidis N, Granstam E: Treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion using sustained-release dexamethasone implants in a clinical setting. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:558-563.