



Retinal Ven Tıkanıklığına Sekonder Gelişen ve İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonuna Dirençli Maküler Ödem Tedavisinde İntravitreal Deksetazon İmplantının Etkinliği

Efficacy of Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion and Resistant to Intravitreal Ranibizumab Injection

İD Ayşe Ergin, İD Banu Açıkalin, İD Sevda Aydın Kurna, İD Yelda Özkurt, İD Eda Asilyazıcı, İD Ayşe Sönmez, İD Murat Yamiç, İD Fatih Bilgehan Kaplan, İD Murat Garlı

ÖZET

Amaç: Retinal ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen ikinci retinal vasküler hastalıktır. Retinal ven tıkanıklığına sekonder maküler ödem en sık görme kaybı sebebidir. Bu çalışmanın amacı, RVT sekonder gelişen ve en az üç aylık tekrarlayan intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna (İVRE) dirençli maküler ödemin tedavisinde intravitreal deksametazon implantının (İVDİ) etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında RVT ile başvuran ve en az üç ay süreyle tekrarlayan İVRE'ye rağmen dirençli maküler ödemi nedeniyle İVDİ yapılan 42 hastanın 42 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların retrospektif olarak İVDİ'den sonraki birinci, ikinci, üçüncü ve altıncı aylardaki düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, göz içi basıncı ve ortalama santral maküler kalınlıkları karşılaştırıldı.

Bulgular: İVDİ öncesi düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 0.83 ± 0.48 "Logarithm of Minimum Angle of Resolution" (LogMAR) bulundu. İVDİ sonrası düzeltilmiş en iyi görme keskinliği birinci ayda 0.55 ± 0.42 LogMAR, ikinci ayda 0.52 ± 0.43 LogMAR, üçüncü ayda 0.62 ± 0.47 LogMAR, altıncı ayda 0.75 ± 0.54 LogMAR bulundu. İVDİ öncesinde ortalama santral maküler kalınlıkları 550 ± 156.53 μm bulundu. İVDİ sonrası ortalama santral maküler kalınlıkları birinci ayda 427.53 ± 165.52 μm , ikinci ayda 382.8 ± 156.48 μm , üçüncü ayda 382.35 ± 160.37 μm , altıncı ayda 435.83 ± 176.57 μm ölçüldü. İVDİ sonrası birinci, ikinci ve üçüncü aylarda İVDİ öncesine göre düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış ve ortalama santral maküler kalınlıkların da istatistiksel olarak anlamlı azalma raporlandı.

Sonuç: RVT'ye bağlı maküler ödem tedavisinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde artış ve santral maküler kalınlıkta azalma sağladı ve bu kazanımın devam edebilmesi için tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulduğu görüldü. Tekrarlayan enjeksiyonlarla, enjeksiyonlar arası sürenin azalması ve gerek göz içi basıncı artışı gerekse katarakt gelişiminin değişip değişmeyeceğinin ortaya konulması için uzun dönem sonuçlara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü; intravitreal deksametazon implantı; intravitreal ranibizumab enjeksiyonu; maküler ödem; retinal ven tıkanıklığı.

Department of Eye Diseases,
Istanbul Health Sciences
University Fatih Sultan
Mehmet Training and Research
Hospital, Istanbul, Türkiye

Atf için yazım şekli: Ergin A, Açıkalin B, Aydın Kurna S, Özkurt Y, Asilyazıcı E, Sönmez A, et al. Retinal Ven Tıkanıklığına Sekonder Gelişen ve İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonuna Dirençli Maküler Ödem Tedavisinde İntravitreal Deksetazon İmplantının Etkinliği. Bosphorus Med J 2022;9(4):253–261.

Başvuru tarihi: 17.04.2022
Revizyon tarihi: 07.06.2022
Kabul tarihi: 08.06.2022

Yazışma Adresi:
Dr. Ayşe Ergin, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

Tel:
+90 505 667 24 81

e-posta:
drayseyilmazz@gmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

ABSTRACT

Objectives: Retinal vein occlusion (RVO) is the second most frequent retinal vascular disease after diabetic retinopathy. Macular edema secondary to RVO is the most prevalent cause of visual loss. The aim of this study was to evaluate the efficacy of intravitreal dexamethasone implant (IVDI) in the treatment of macular edema secondary to RVO and refractory to at least three months of repeated intravitreal ranibizumab injection (IVRI).

Methods: Forty-two eyes of 42 patients who were admitted with RVO to the Department of Ophthalmology, University of Health Sciences, Istanbul Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital between January 2016 and January 2018 and underwent IVDI for refractory macular edema despite repeated IVRI for at least three months were included in the study. Best corrected visual acuity, intraocular pressure and mean central macular thickness were retrospectively compared at the first, second, third and sixth months after IVDI.

Results: The best corrected visual acuity before IVDI was 0.83 ± 0.48 "Logarithm of Minimum Angle of Resolution" (LogMAR). After IVDI, the best corrected visual acuity happened as 0.55 ± 0.42 LogMAR at the first month, 0.52 ± 0.43 LogMAR at the second month, 0.62 ± 0.47 LogMAR at the third month and 0.75 ± 0.54 LogMAR at the sixth month. Mean central macular thickness before IVDI was 550 ± 156.53 μm . Mean central macular thickness after IVDI evaluated as 427.53 ± 165.52 μm in the first month, 382.8 ± 156.48 μm in the second month, 382.35 ± 160.37 μm in the third month, and 435.83 ± 176.57 μm in the sixth month. A statistically significant increase in best corrected visual acuity and a statistically significant decrease in mean central macular thickness were reported at the first, second and third months after IVDI compared to before IVDI.

Conclusion: It was observed that IVDI provided an increase in best corrected visual acuity and a decrease in central macular thickness in the treatment of macular edema due to RVO and assessed that repeated injections are needed to maintain this gain. Long-term results are needed to determine whether the inter-injection interval will decrease with repeated injections and whether both intraocular pressure increase and cataract development will change.

Keywords: Anti-vascular endothelial growth factor; intravitreal dexamethasone implant; intravitreal ranibizumab injection; macular edema, retinal vein occlusion.

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen ikinci retinal vasküler hastalıktır. RVT'ye sekonder maküler ödem, en sık görme kaybı sebebidir. Çok sayıda mekanizma görme kaybının gelişmesinde rol oynamakta; retinal kapillerlerdeki hidrostatik basınç artışı, kapiller yatakta iskemik ve mekanik hasara yol açmaktadır. İnflamatuvar sitokinler, endotelial sıkı bağlantıların bozulması ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunun artması kapiller alanda kaçağa yol açar. VEGF (retina pigment epitel, perisit, endotel hücresi, Müller hücreleri ve astrositler tarafından eksprese edilir), iç kan retina bariyerinin bozulması ve lökosit migrasyonunda rol oynar. Aynı zamanda vitreusta artmış intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin ve P-selektin artışı da lökosit migrasyon ve adezyonuna yol açar. Santral retinal ven tıkanıklığının (SRVT) iskemik formunda vitreusta yüksek konsantrasyonda VEGF ve ICAM-1 bulunmaktadır.^[1-7]

Yakın geçmişe kadar retinal ven dal tıkanıklığına (RVDT) sekonder maküler ödemin standart tedavisi grid lazer fotokoagülasyon iken, SRVT'ye sekonder maküler ödemin tedavisi takip idi.^[8] RVT'de kompleks patogenezeinden dolayı çok sayıda tedavi modaliteleri kullanılmaktadır. Maküler ödemin tedavisinde intravitreal steroidler ve antivasküler endotelial büyüme faktörleri (anti-VEGF) tercih edilmektedir.

Steroidler, antiinflamatuvar etkileri başta olmak üzere, vasküler geçirgenliği azaltarak, fibrin depozisyonunu ve lökosit migrasyonunu engelleyerek, endotelial sıkı bağlantıları stabilize ederek ve VEGF, prostaglandin gibi sitokinlerin sentezini baskılayarak RVT'ye bağlı maküla ödeminde önemli rol oynarlar.^[9]

Steroid olarak deksametazon (Ozurdex; Allergan, Irvine, CA, USA) ve triamsinolon, anti-VEGF olarak ranibizumab (Lucentis; Genentech/Roche, South San Francisco, CA, USA), bevasizumab (Avastin; Genentech/Roche) ve aflibersept (Eylea; Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA, Bayer, Basel, Switzerland) tercih edilmektedir. İntravitreal deksametazon implantının (İVDİ), RVT'ye sekonder maküler ödemin tedavisinde kullanılan ilk lisanslı medikal üründür. İVDİ'nin, "Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion with Macular Edema" (GENEVA) çalışması dikkate alınarak Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2009 yılı haziran ayında RVDT'ye sekonder maküler ödemin tedavisinde kullanılması onaylandı.^[10] İntravitreal 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonunun "Branch Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety Trial" (BRAVO) çalışması ile FDA tarafından 2010 yılı haziran ayında RVDT'ye sekonder maküler ödemin tedavisinde kullanılması onaylandı.^[5] İntra-

vitreal anti-VEGF ajanlar oküler hipertansiyon ve katarakt gelişim riskinin daha az olması nedeniyle ilk tercih edilen ajanlardır.^[11] Günlük pratikte bazı hastalarda maküler ödemin tedavisinde çok sayıda aylık anti-VEGF enjeksiyonuna ihtiyaç duyulduğu, bazı hastalarda da yapılan uzun süreli aylık enjeksiyonlara rağmen maküler ödemin gerilemediği ve anatomik düzelme olmadığı gözlemlendi.

Bu çalışmada, RVT'ye sekonder gelişen ve en az üç aylık tekrarlayan intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna (İVRE) dirençli maküler ödemin tedavisinde İVDİ'nin etkinliğini değerlendirmek amaçlandı.

Yöntem

Bu çalışmaya, Ocak 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında göz hastalıkları kliniğinde RVT (SRVT, RVDT) tanısı koyulan ve İVRE'ye dirençli maküler ödem nedeniyle İVDİ yapılan 42 hastanın 42 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısı %80 etki gücüne sahip alfa değeri 0,05 olacak şekilde belirlendi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma prospektif olgu kontrol çalışması olarak tasarlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- En az üç doz İVRE yapılan ve son enjeksiyondan dört hafta sonra yapılan kontrolde, optik koherens tomografi (OKT) ile santral maküler kalınlık (SMK) ölçümünde maküler kalınlıkta 100 µm'den az azalma olan ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde (DEİGK) snellen eşeline göre iki sıra ve daha fazla artış olmayan,
- Ek maküler ve vasküler patolojisi olmayan,
- Tedavi öncesi ve sonrasındaki birinci, ikinci, üçüncü ve altıncı aylarda DEİGK, SMK, göz içi basıncı (GİB) verileri düzenli kaydedilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan,
- Diyabetik retinopatisi olan,
- Üveit tanısı bulunan,
- İVDİ öncesi altı ay içinde katarakt veya intraoküler cerrahi geçiren,
- Maküler, panretinal, fokal lazer fotokoagülasyon yapılan,
- Vitrektomi cerrahisi geçiren,

- Glokom ve oküler hipertansiyon tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan detaylı anamnez alındı. İVDİ öncesi hastaların DEİGK'leri snellen eşeliyle, GİB'leri ise pnömotik tonometreyle (Nidek NT-4000 Auto Non-Contact Tonometer) ölçüldü. Olguların biyomikroskopik muayeneleri yapıp gonyoskopiyle ön kamara ve açığı muayenesi yapıldı. Sonrasında tropikamid (Tropamid® Forte %1) damla ile midriyazis sağlandı. Tüm olgulara kontakt olmayan fundus lensi (SuperField Volk Lens) ile detaylı fundus muayenesi yapıldı. Tüm hastalara ilk muayenede, üçüncü ve altıncı aylarda, pupil dilatasyonunu takiben %10'luk fluorescein ile fundus fluresans anjiyografik (FFA) görüntülemesi (Nicon Kowa VX-10) uygulandı. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası birinci, ikinci, üçüncü ve altıncı aylarda OKT (Topcon 3D Oct1000-Nidek Oct Rs 3000 Lite Spectral Domain OCT) ile SMK ölçümleri yapıldı. Her iki gözden OKT ile alınan görüntüler "maküla haritası" programı ile analiz edildi. Bu programda yer alan "Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS) şablonunun santral 1 mm çaplı dairesinde tespit edilen kalınlık SMK olarak değerlendirildi. Hastalara İVDİ öncesi işlemle ilgili detaylı bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Tüm İVDİ uygulamaları ameliyathane koşullarında yapıldı. Tüm hastalara uygulanan standart enjeksiyon tekniği şöyledir: Göz kapakları ve çevresi %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi ve topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine, Alcon Pharmaceuticals) damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin dökülerek üç dakika bekletildi ve ardından steril izotonik solüsyonla yıkandı. İmplant, psöföfakik hastalarda limbustan 3,5 mm, fakik hastalarda limbustan 4 mm uzaklıkta üst temporalden orta vitreusa uygulandı. İğne yavaş ve dikkatli bir şekilde, steril aplikatör yardımıyla reflüyü önleyecek şekilde çıkartıldı. Enjeksiyondan hemen sonra retinal arter perfüzyonu değerlendirildi, tobramisın (Tobrex®, Alcon Pharmaceuticals) %3 damlatıldı. Hastalar postoperatif birinci günde kontrole çağrıldı. Bir hafta boyunca kullanılacak şekilde günde dört kez tobramisın (Tobrex®) %3 damla reçete edildi.

İVDİ öncesi ve sonrası birinci, ikinci, üçüncü ve altıncı aylarda rutin göz muayeneleri yapılarak OKT görüntülemesi yapıldı. Tüm sonuçlar önceden hazırlanmış veri tabanına kaydedildi. Çalışmanın takip süresi altı aydır. Snellen eşeli ile alınan DEİGK değerleri istatistiksel analizler için "Logarithm of Minimum Angle of Resolution" (LogMAR) ölçeğine çevrildi.

İVDİ sonrasındaki lazer fotokoagülasyon uygulama kararı; OKT ile SMK ölçümlerine, DEİGK ve GİB değerlerine, tedavi öncesi ve İVDİ sonrası üçüncü ve altıncı aylardaki FFA görüntülerine göre verildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Chicago USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman testi, post-hoc test olarak da Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Mc Nemar testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

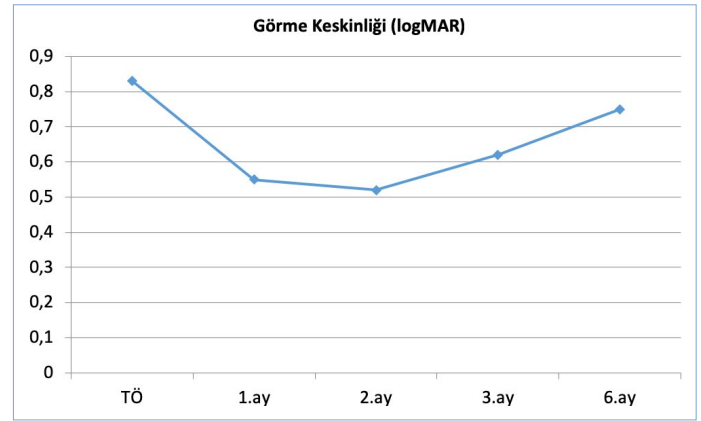
Bulgular

Çalışmaya Ocak 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında göz hastalıkları kliniğinde RVT (SRVT-RVDT) tanısı koyulan 42 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $59,23 \pm 11,08$ (37-84) yıldır. Olguların 17'si (%40,5) kadın, 25'i (%59,5) erkektir. İVDİ öncesi uygulanan İVRE sayısı üç ile altı arasında değişmekte olup, ortalama enjeksiyon sayısı $3,57 \pm 0,94$, med-

yanı 3'tür. Kırk iki hastanın yedisinde (%16,7) SRVT, 35'inde (%83,4) de RVDT görüldü.

RVT olgularının İVDİ sonrası DEİGK değerlerinin enjeksiyon öncesiyle karşılaştırılması Tablo 1'de gösterildi. DEİGK düzeylerindeki altı aylık değişim de Şekil 1'de gösterildi.

İntravitreal deksametazon implantı öncesi ve sonrası birinci ay ($p < 0,001$), ikinci ay ($p < 0,001$), üçüncü ay ($p < 0,001$) DEİGK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır, en yüksek DEİGK'ye birinci ve ikinci aylarda



Şekil 1. İVDİ öncesi ve sonrası DEİGK LogMAR değerlerinin değişimi. İVDİ: İntravitreal deksametazon implantı, DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği.

Tablo 1. DEİGK LogMAR değerlerinin değerlendirilmesi

	Görme keskinliği	
	Ort±SS	Medyan
Tedavi öncesi	0,83±0,48	0,8
Birinci ay	0,55±0,42	0,4
İkinci ay	0,52±0,43	0,4
Üçüncü ay	0,62±0,47	0,5
Altıncı ay	0,75±0,54	0,6
	¹ $p < 0,001$ *	
Tedavi öncesi ve birinci ay karşılaştırması	² $p < 0,001$ *	
Tedavi öncesi ve ikinci ay karşılaştırması	² $p < 0,001$ *	
Tedavi öncesi ve üçüncü ay karşılaştırması	² $p < 0,001$ *	
Tedavi öncesi ve altıncı ay karşılaştırması	² $p = 0,122$	
Birinci ve ikinci ay karşılaştırması	² $p = 0,020$ *	
Birinci ve üçüncü ay karşılaştırması	² $p = 0,014$ *	
Birinci ve altıncı ay karşılaştırması	² $p < 0,001$ *	
İkinci ve üçüncü ay karşılaştırması	² $p = 0,001$ *	
İkinci ve altıncı ay karşılaştırması	² $p < 0,001$ *	
Üçüncü ve altıncı ay karşılaştırması	² $p < 0,001$ *	

¹Friedman Test; ²Wilcoxon Sign Test; * $p < 0,05$. Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği; LogMAR: Logarithm of Minimum Angle of Resolution.

Tablo 2. GİB (mmHg) değerlendirmesi

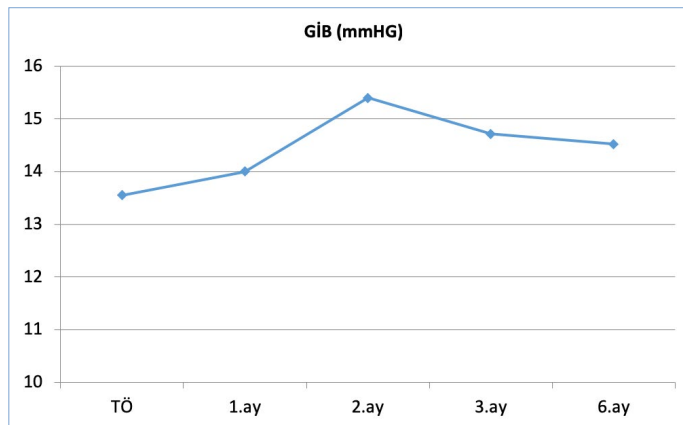
	GİB	
	Ort±SS	Medyan
Tedavi öncesi	13,55±2,34	13,5
Birinci ay	14,00±3,12	13
İkinci ay	15,40±3,61	15
Üçüncü ay	14,71±3,19	15
Altıncı ay	14,52±2,16	15
	¹ p=0,041*	
Tedavi öncesi ve birinci ay karşılaştırması	² p=0,524	
Tedavi öncesi ve ikinci ay karşılaştırması	² p=0,003*	
Tedavi öncesi ve üçüncü ay karşılaştırması	² p=0,068	
Tedavi öncesi ve altıncı ay karşılaştırması	² p=0,053	
Birinci ve ikinci ay karşılaştırması	² p=0,012*	
Birinci ve üçüncü ay karşılaştırması	² p=0,23	
Birinci ve altıncı ay karşılaştırması	² p=0,209	
İkinci ve üçüncü ay karşılaştırması	² p=0,231	
İkinci ve altıncı ay karşılaştırması	² p=0,193	
Üçüncü ve altıncı ay karşılaştırması	² p=0,912	

¹Friedman Test; ²Wilcoxon Sign Test; * p<0,05. Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; GİB: Göz içi basıncı.

ulaşıldı. Üçüncü ve altıncı aylarda bu değer korunduğu, fakat istatistiksel anlamlılığın altıncı ayda azaldığı görüldü.

İVDİ öncesi ve sonrası GİB değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verildi. GİB değerlerindeki İVDİ öncesi ve sonrası ikinci ay GİB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,003; p<0,05) (Şekil 2).

İVDİ sonrası üçüncü ayda 3 (%7,1) hasta, altıncı ayda 5 (%11,9) hasta olmak üzere toplamda 8 (%19) hastaya beş disk çapından fazla iskemik alan olması nedeniyle lazer fotokoagülasyon yapıldı (Tablo 3).



Şekil 2. İVDİ öncesi ve sonrası GİB değerlerinin değişimi. İVDİ: İntravitreal deksametazon implantı, GİB: Göz içi basıncı.

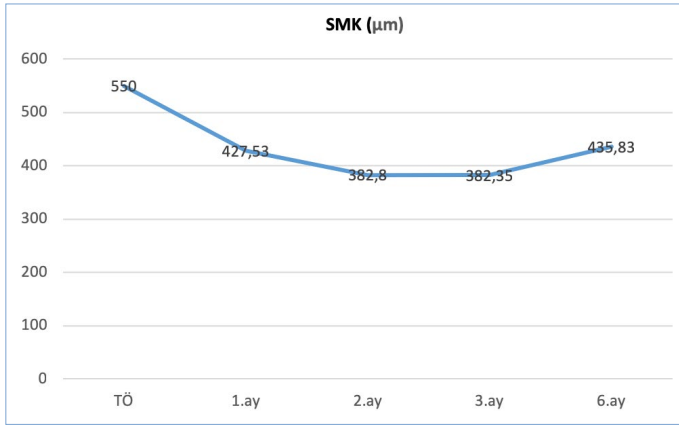
İVDİ sonrasında altı aylık takipte 7 (%16,6) hastaya antiglokomatöz damla kombinasyonları başlandı (Tablo 3).

Tedavi öncesi ve sonrası birinci (p<0,001), ikinci (p<0,001), üçüncü (p<0,001) ve altıncı (p<0,001) aylarda ölçülen ortalama SMK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. İVDİ sonrası azalmaya başlayan ortalama SMK değerinin, ikinci ayda en düşük seviyeye ulaştığı görüldü (Şekil 3).

İVDİ öncesi ve sonrası SMK değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4'te verildi. SMK değerlerindeki altı aylık değişim Şekil 3'te belirtildi.

Tablo 3. Lazer tedavisi ve antiglokomatöz ilaç kullanımı

	n	%
Lazer tedavisi		
Var üçüncü ayda	3	7,1
Var altıncı ayda	5	11,9
Yok	34	81
Glokom ilacı		
Timolol+Brinzolamid birinci ay	1	2,4
Timolol+Brinzolamid ikinci ay	1	2,4
Timolol+Brimonidin üçüncü ay	1	2,4
Timolol+Brinzolamid üçüncü ay	2	4,8
Timolol+Dorzolamid üçüncü ay	2	4,8
Yok	35	83,3



Şekil 3. İVDİ öncesi ve sonrası ortalama SMK değerlerinin değişimi. İVDİ: İntravitreal doksametazon implantı, SMK: Santral maküler kalınlık.

İVDİ sonrasında üçüncü ayda tedavi öncesinde nükleer sklerozu olan 3 (%7,1) hasta katarakt gelişmesi nedeniyle opere edildi. İVDİ öncesi nükleer sklerozu olan 1 (%2,4) hastada altıncı ayda nükleer katarakt gelişti.

Tartışma

Bu çalışmada RVT tanısı koyulan İVRE'ye dirençli maküla ödemi olan 42 hastanın tedavisinde İVDİ'nin etkinliği değerlendirildi. İVDİ sonrası; en yüksek DEİGK'ye birinci ve ikinci aylarda ulaşıldı ve azalmaya başlayan ortalama SMK

değerinin, ikinci ayda en düşük seviyeye ulaştığı görüldü. İVDİ sonrası bazı hastalarda ikinci ve üçüncü aylarda GİB düzeylerinde artış saptandı ve bu hastalara antiglokomatöz tedavi başlandı.

RVT diyabetik retinopatiden sonra ikinci en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. RVT, tıkanıklığın oluştuğu lokalizasyona göre RVDT ve SRVT olarak, iskemi varlığına göre ise iskemik ve noniskemik olarak sınıflandırılır. Risk faktörleri; diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sistemik vasküler hastalıklar, hiperkoagülasyon bozuklukları, oküler hipertansiyon ve glokom olarak tanımlanmıştır.^[1-7]

RVT'de görme keskinliğinde azalmanın en önemli nedeni maküla ödemidir ve görülen yüksek seviyedeki VEGF düzeyleri, maküler ödemin ve vasküler retinopatinin oluşumuna sebep olmaktadır. RVT'deki diğer görme kaybı nedenleri: kapillerlerde perfüzyon kaybı, maküler epiretinal membran, retinal hemoraji, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi veya neovasküler glokomdur.^[12] Bu çalışmada, hastalar RVT'ye neden olan etkenler açısından değerlendirilmemiştir.

RVT'de önceleri gözlem, vitrektomi, intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu (İVTAE) ve lazer fotokoagülasyon tedavileri uygulanırken; anti-VEGF ajanlarının (ranibizumab, bevasizumab, aflibersept) ortaya çıkmasıyla öncelikli tedavi modalitesi değişmiştir. Bu ajanların etki gücünün ve

Tablo 4. SMK (µm) değerlendirilmesi

	SMK	
	Ort±SS	Medyan
Tedavi öncesi	550,0±156,53	526,5
Birinci ay	427,53±165,52	379,5
İkinci ay	382,8±156,48	317,5
Üçüncü ay	382,35±160,37	316
Altıncı ay	435,83±176,57	380
	¹ p<0,001*	
Tedavi öncesi ve birinci ay karşılaştırması	² p<0,001*	
Tedavi öncesi ve ikinci ay karşılaştırması	² p<0,001*	
Tedavi öncesi ve üçüncü ay karşılaştırması	² p<0,001*	
Tedavi öncesi ve altıncı ay karşılaştırması	² p<0,001*	
Birinci ve ikinci ay karşılaştırması	² p<0,001*	
Birinci ve üçüncü ay karşılaştırması	² p<0,001*	
Birinci ve altıncı ay karşılaştırması	² p=0,742	
İkinci ve üçüncü ay karşılaştırması	² p=0,175	
İkinci ve altıncı ay karşılaştırması	² p<0,001*	
Üçüncü ve altıncı ay karşılaştırması	² p<0,001*	

¹Friedman Test; ²Wilcoxon Sign Test; * p<0.05. Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, SMK: Santral maküler kalınlık.

güvenliğinin kanıtlanmasının ardından RVT tedavisinde ilk tercih haline gelmiştir.^[17] Anti-VEGF tedavisi çoğu olguda etkin olsa da bazı olgularda tekrarlayan enjeksiyonlara rağmen maküla ödeminde yeterli düzelme sağlanamamıştır. Bu tip olgularda alternatif olarak İVDİ tedavisi etkili bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır.^[13-18] Bu çalışmada da RVT'ye sekonder İVRE'ye dirençli maküla ödemi bulunan hastalarda İVDİ tedavisinin etkinliği değerlendirildi.

Anti-VEGF ilk tercih tedavi olmasına rağmen, ortalama SMK'da azalma ve DEİGK'de artış sağlanması için uzun dönemde çok sayıda tekrarlanan enjeksiyona ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden hastanın tedaviye uyumu tedaviyi devam ettirmesi çok önemlidir. Anti-VEGF tedavisinin başarısız olduğu düşünüldüğünde, kompleks faktörlerin etkisinden dolayı İVDİ tercih edilebilir.^[19] Bu çalışmada da hastalara uygulanan ortalama İVRE sayısı $3,57 \pm 0,94$, medyanı 3'tür.

BRAVO ve CRUISE çalışmaları görme keskinliğinin artması ve maküler ödemin düzelmesinde İVRE'nin etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Fakat RVT'ye sekonder maküler ödemin patogenezi kompleks olduğundan inflamasyonun etkisi unutulmamalıdır. Bu bilgiler göz önüne alındığında mekanik hasardan inflamasyonun sorumlu olduğu ve buna sekonder VEGF artışı olduğu gösterilmiştir.^[20] GENEVA çalışmasında RVT'ye sekonder maküler ödemin tedavisinde İVDİ'nin antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir.^[21]

Literatürde sınırlı sayıda çalışmada, RVT'ye sekonder anti-VEGF dirençli maküler ödemin tedavisinde İVDİ etkinliği değerlendirilmiştir. Yapılan retrospektif bir çalışmada, 53 hastanın 27'sinde RVT'ye sekonder, 26'sında diyabetes mellitusa sekonder anti-VEGF dirençli maküla ödemi bulunmaktadır. RVT tanısı bulunan 27 hastanın 13 tanesi SRVT, 14 tanesi RVDT tanılı olup; bu grupların ikisinde de İVDİ sonrası birinci ve üçüncü ayda DEİGK'de istatistiksel olarak anlamlı artış olmuştur. Altıncı ayda her iki grupta da DEİGK, İVDİ öncesiyle benzer saptanmıştır. RVDT tanılı hastalarda İVDİ sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda SMK değerlerinde anlamlı derecede azalma saptanırken SRVT tanılı hastalarda sadece birinci ve üçüncü aylarda anlamlı azalma tespit edilmiştir.^[22] Başka bir çalışmada 28 hastanın 17'sinde RVDT'ye, 11'inde SRVT'ye sekonder anti-VEGF dirençli maküla ödemi bulunmaktadır. Bu çalışmada, İVDİ uygulamasından dört ay sonra DEİGK'de artışın ve SMK'da azalmanın devamını sağlamak amacıyla tekrarlayan İVDİ uygulaması önerilmiştir.^[17] Bizim çalışmamızda, İVRE'ye dirençli maküler ödemin tedavisinde İVDİ'nin ikinci ve üçüncü aylarda maküler ödemde anlamlı azalma sağladığı saptandı.

Günümüzde RVT'ye sekonder maküler ödemin tedavisinde İVDİ'nin uygulama sıklığı tartışmalıdır. COMPRAD-B çalışması RVDT'ye sekonder maküler ödemin tedavisinde İVDİ ve İVRE'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı ilk prospektif randomize kontrollü çalışmadır.^[5] Bu çalışmada İVDİ tedavisinin, altı ayda bir uygulanması önerilmiştir. Fakat GENEVA çalışmasında, İVDİ sonrası ikinci aydan itibaren DEİGK artmadığı için etkinliğinin altı aydan kısa olduğu saptanmıştır.^[10] Çok sayıda çalışmada, İVDİ uygulamasından 4-6 ay sonra yeniden uygulanması önerilmiştir.^[23-26] Kim ve ark.^[26] aylık İVRE ile altı aylık aralıklarla İVDİ uygulamasının anatomik ve fonksiyonel olarak benzer etkide olduğunu göstermiştir. Querqes ve ark.^[25] RVT'ye sekonder maküler ödemin tedavisinde ikinci İVDİ uygulamasını ilkinden $4,7 \pm 1,1$ ay sonra, üçüncüsünü ikincisinden $5,1 \pm 1,5$ ay sonra yapılmasına ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir. Guignier ve ark.^[24] tarafından yapılan çalışmada, İVDİ ile aylık İVRE uygulamasının, altı aylık takiplerde benzer etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada İVDİ'den dört ay sonra 11 gözün 10'unda yeniden enjeksiyona ihtiyaç duyulmuştur. Hattenbach ve ark.^[27] tarafından yapılan çalışmada İVDİ uygulama aralıkları üç ay olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada da İVDİ uygulamasını takiben üçüncü aydan sonra SMK'da artış saptandı. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada da saptadığımız bu artış nedeniyle üçüncü ayda tekrarlayan İVDİ uygulamasının yapılmasını önermekteyiz.

SOLO çalışmasında İVDİ uygulanan hastaların %11'inde iskemi nedeniyle kurtarıcı lazer fotokoagülasyon tedavisi gerekliliğinin ortaya çıktığı saptanmıştır.^[23] Bizim çalışmamızda da İVDİ sonrası üçüncü ve altıncı aylarda çekilen FFA'larda iskemik alan saptanması nedeniyle toplamda 8 (%19) hastaya lazer fotokoagülasyon yapıldı.

RVT'ye sekonder maküler ödemin tedavisinde intravitreal steroid kullanımında GİB yüksekliği ve katarakt gelişme riski göz önünde bulundurulmalıdır. GENEVA çalışmasının başında hastaların %6'sı GİB yüksekliği nedeniyle medikal antiglokomatöz tedavi alırken altı ay sonunda bu oran %24'e yükselmiştir. Hastaların çoğunda medikal tedavi ile GİB yüksekliği kontrol edilmiştir. Bu çalışmanın başında hiçbir hasta antiglokomatöz tedavi almazken İVDİ sonrası altı aylık takip sonunda 7 (%16,6) hastaya antiglokomatöz tedavi başlanmıştır. Bu çalışmada İVDİ'nin GİB yüksekliğine sebep olma etkisi göz önünde bulundurularak çalışma planlanırken glokom ve oküler hipertansiyonu olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Literatüre baktığımızda RVT'ye sekonder anti-VEGF dirençli maküla ödemi tedavisinde kullanılan alternatif bir yöntem

olarak İVTAE karşımıza çıkmaktadır. Tatsumi ve ark.^[28] tarafından yapılan çalışmada, İVTAE'nin anti-VEGF dirençli diyabetik maküla ödemi tedavisinde kullanılabileceği; RVT'ye sekonder dirençli maküla ödemi tedavisinde ise iyi bir seçenek olmadığı belirtilmiştir.

Bazı çalışmalarda RVT'ye sekonder İVRE dirençli maküla ödemi olan hastalarda intravitreal aflibersept enjeksiyonu (İVAE) uygulanmıştır. İVAE veya İVDİ ve İVAE kombinasyonu; İVDİ'nin sebep olduğu GİB artış riski ve katarakt gelişim riskini azaltmak amacıyla genç hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Anti-VEGF ile İVDİ kombinasyonunun, İVDİ monoterapisinden daha etkili olduğu belirtilmiştir.^[29,30]

Sonuç

Bu çalışmayla, İVDİ'nin RVT'ye bağlı İVRE'ye dirençli maküla ödemi tedavisinde DEİGK'de artış ve SMK'da azalma sağladığı ve bu kazancın devam edebilmesi için tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulduğu saptandı. GİB yüksekliği ve katarakt gelişen hasta sayısı az olduğundan, erken dönemde güvenli bir ilaç olduğu düşünüldü. Tekrarlayan enjeksiyonlarla, enjeksiyonlar arası sürenin azalıp azalmayacağı ve gerek GİB artışı gerekse katarakt gelişiminin değişip değişmeyeceğinin ortaya konulması için uzun dönem sonuçları olan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

BİAS

Çalışmaya dahil edilen hastaların RVT sebepleri değerlendirilmeye alınmadığından RVT'ye neden olan etkenin İVDİ uygulamaları üzerine etkisi değerlendirilemedi.

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri de çalışmaya dahil edilen hastalara İVDİ tedavisi öncesi uygulanan İVRE sayılarının eşit olmamasıdır. Bu da İVDİ öncesi hastaların takip sürelerinin farklı olduğunu göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara tek doz İVDİ uygulaması yapıp, altı aylık takip sürecinde ek intravitreal tedavi uygulaması açısından değerlendirilmedi.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nin bilim kurulunun 31/07/2018 tarih ve 2018/7. Toplantısında komisyon üyelerince kabul edilmiştir. Onay numarası:02/08/2018-17073117/050.06/145.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – A.E., B.A., S.A.K.; Dizayn –A.E., E.A., F.B.K; Denetim – A.E., Y.Ö., M.Y., M.G.; Meteryal – A.E., B.A., S.A.K.; Veri toplama veya işleme – A.E.,B.A., A.S., S.A.K., Y.Ö., E.A; Analiz ve yorumlama – A.E., B.A., S.A.K., M.G. Literatür arama – A.E., B.A., S.A.K.,A.S.,F.B.K.,M.Y.; Yazan – A.E., B.A., M.Y.,E.A., S.A.K; Kritik revizyon – A.E.,B.A., S.A.K., Y.Ö.,A.S., E.A.

Kaynaklar

1. 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;117:1124–33.e1.
2. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti 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;155:429–37.e7.
3. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:2041–9.
4. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: The 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015;122:538–44.
5. 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;117:1102–12.e1.
6. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2016;123:330–6.
7. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzschbach 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;97:278–84.
8. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med* 2010;363:2135–44.
9. Duvall B, Kershner R. Ophthalmic medications and pharmacology. 2nd ed. United States of America: SLACK incorporated; 2006. p.53–62.
10. Haller JA, Bando 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;117:1134–46.e3.
11. Ashraf M, Souka AA, Singh RP. Central retinal vein occlusion: Modifying current treatment protocols. *Eye (Lond)* 2016;30:505–14.
12. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: Implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16:791–9.
13. Călugăru D, Călugăru M. Safety and long-term efficacy of repeated dexamethasone intravitreal implant for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion with and without a switch to anti-VEGF agents: A 3-year experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256:2269–70.

14. 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;34:342–51.
15. Coscas G, Augustin A, Bandello F, de Smet MD, Lanzetta P, Staurengi G, et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:1–9.
16. Eter N, Mohr A, Wachtlin J, Feltgen N, Shirlaw A, Leaback R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion: Real-life data from a prospective, multicenter clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:77–87.
17. Sheu SJ, Wu TT, Horng YH. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant for treatment of refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion in Taiwan. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:461–7.
18. Tservakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors. *Curr Drug Saf* 2015;10:145–51.
19. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, Rubio RG. Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013;120:1057–63.
20. Varma R, Bressler NM, Suñer I, Lee P, Dolan CM, Ward J, et al. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: Results from the BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 2012;119:2108–18.
21. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, 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.
22. Alshahrani ST, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M, Arevalo JF, et al. INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY MACULAR EDEMA IN RETINAL VASCULAR DISEASES: Results of the KKESH international collaborative retina study group. *Retina* 2016;36:131–6.
23. Bezatis A, Spital G, Höhn F, Maier M, Clemens CR, Wachtlin J, et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: A 6-month follow-up -- the SOLO study. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e340–7.
24. Guignier B, Subilia-Guignier A, Fournier I, Ballonzoli L, Speeg-Schatz C, Gaucher D. Prospective pilot study: Efficacy of intravitreal dexamethasone and bevacizumab injections in the treatment of macular oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2013;230:43–9.
25. Querques L, Querques G, Lattanzio R, Gigante SR, Del Turco C, Corradetti G, et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2013;229:21–5.
26. Kim M, Lee DH, Byeon SH, Koh HJ, Kim SS, Lee SC. Comparison of intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for the treatment of macula oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1271–6.
27. Hattenbach LO, Feltgen N, Bertelmann T, Schmitz-Valckenberg S, Berk H, Eter N, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol* 2018;96:e10–8.
28. Tatsumi T, Oshitari T, Baba T, Takatsuna Y, Yamamoto S. Effects of switching from Anti-VEGF treatment to triamcinolone acetonide in eyes with refractory macular edema associated with diabetic retinopathy or retinal vein occlusion. *Biomed Res Int* 2020;2020:4529850.
29. Lehmann-Clarke L, Dirani A, Mantel I, Ambresin A. The effect of switching ranibizumab to aflibercept in refractory cases of macular edema secondary to ischemic central vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015;232:552–5.
30. Eadie JA, Ip MS, Kulkarni AD. Response to aflibercept as secondary therapy in patients with persistent retinal edema due to central retinal vein occlusion initially treated with bevacizumab or ranibizumab. *Retina* 2014;34:2439–43.