

**DERLEME REVIEW**

## Santral Retinal Ven Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu ve Tedavi Protokolleri

### Intravitreal Bevacizumab Injection and Treatment Regimens in Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion

Gökhan DEMİR\*/ORCID No: 0000-0002-3293-3396, Dilek YAŞA\*/ORCID No: 0000-0002-2445-8484,

Zeynep ALKIN\*\*/ORCID No: 0000-0002-5363-1944

\*Uzm. Dr. Prof. Dr. Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

\*\*Doç. Dr. Prof. Dr. Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 17.06.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gökhan DEMİR, Prof. Dr. Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bereketzade Mahallesi, Bereketzade Camii Sokak No:2 Beyoğlu/İstanbul Tel./Phone: +90 212 251 59 00 E-posta/E-mail: dr.gkhndmr@gmail.com

#### ÖZ

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), diyabetik retinopatiden sonra retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ile birlikte görme kaybına sebep olan ikinci en sık görülen vasküler hastalıktır. SRVT'da görme kaybı çoğu zaman makula ödeminde (MÖ) kaynaklanmakta ve MÖ'yü tedavi etmek için birçok tedavi modalitesi kullanılmaktadır. Klinik pratikte, şimdi vasküler büyüme faktörü inhibitörleri (anti-VEGF) MÖ olan hastalarda tercih edilen birinci basamak tedavidir. MÖ tedavisinde FDA onaylı iki ajan ranibizumab ve aflibercepttir. Bevacizumab ise MÖ tedavisinde ruhsatsız kullanılan başka bir anti-VEGF'tir. Birçok çalışma, bevacizumabın SRVT'ye bağlı MÖ'de kullanıldığında görme keskinliğini iyileştirme, merkezi makula kalınlığını (MMK) azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Bu derlemede tedavi seçenekleri kısaca ele alınacak ve bevacizumab etkinliğini ve güvenliğini daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Bevacizumab, santral retinal ven tıkanıklığı, makula ödemi

#### ABSTRACT

Central retinal vein occlusion (CRVO) is the second most common vascular disease leading cause of vision loss together branch retinal vein occlusion (BRVO) after diabetic retinopathy (DR). Vision loss due to CRVO is commonly caused by macular edema and multiple treatment modalities have been used to treat macular edema. In clinical practice, VEGF inhibitors are now the first-line treatment offered to patients who have CRVO with macular edema. The two agents approved by the FDA for treatment of macular edema are aflibercept and ranibizumab. Bevacizumab is another VEGF inhibitor that has been used off-label to treat macular edema. Several studies have demonstrated that bevacizumab is effective in improving vision and decreasing central macular thickness when used in patients with macular edema due to central retinal vein occlusions. In current review, the treatment options will be evaluated briefly and the efficacy and safety of bevacizumab will be discussed in greater detail.

**Keywords:** Bevacizumab, central retinal vein occlusion, macula edema

#### GİRİŞ:

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), diyabetik retinopatiden sonra retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ile birlikte görme azalmasına sebep olan en sık görülen ikinci retinal vasküler hastalıktır.<sup>[1]</sup> SRVT, RVDT'ye göre 2-6 kez daha az görülmeyle birlikte, Uluslararası Epidemiyoloji Çalışmasından elde edilen verilere göre prevalansı %0,3-2,1 arasında değişmektedir.<sup>[2-4]</sup> SRVT prevalansı ırk ve cinsiyete göre önemli değişkenlik göstermez iken, ileri yaş; artmış sistemik ve oküler risk faktörleri ve arterioskleroz nedeniyle en önemli risk faktörüdür. Sistemik risk faktörleri; hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz, hiperlipidemi, trombofili ve diğer inflamatuvar ve otoimmün durumlar iken, oküler risk faktörleri ise; oküler hipertansiyon, hipermetropi ve kalabalık disktr.<sup>[5]</sup>

SRVT patogenezinden esas sorumlu faktörün, trombüs oluşu-

muna neden olan retinal ven basısı ve vasküler endotel hasarının olduğu düşünülmektedir. Lamina kribrozanın gerisinde santral retinal arter ve ven aynı adventisyel kılıfı paylaştıkları için arter lümenindeki ateroskleroz ve var olan anatomik anomaliler sebebi ile genişlemiş olan arter vene bası yapıp ven lümeninde daralmaya, turbülansın artmasına ve bu da endotel harabiyetine ve trombüs oluşumuna neden olmaktadır. Nadiren tiroid oftalmopati, orbital tümör ve retrobulber hemoraji gibi eksternal bası sebebi ile de olabilmektedir. Kapiller hidrostatik basınç artışına bağlı vasküler sızıntı gelişmekte ve dışa akım direncine bağlı gelişen hipoksinin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırmaya, endotel disfonksiyonu oluşturmaktadır.<sup>[6,7]</sup> Klinik prezentasyon daha çok retinal iskemik ve retina ve vitreustaki yüksek düzeydeki VEGF ile ilişkilidir.

SRVT non-iskemik ve iskemik tip olmak üzere iki alt tipe ay-

rılabilir.<sup>[6,7]</sup> İskemik tipin literatürde farklı tanımlamaları yapılmış olup, bunlar genellikle klinik ve anjiografik bulgulara dayanmaktadır.<sup>[8,9]</sup> İskemik SRVT'de anjiografide 10 disk alanından daha fazla non-perfüzyon alanı vardır. Ciddi düzeyde görme azlığı, belirgin rölatif afferent pupilla defekti (RAPD) vardır. Optik sinir çevresinde daha fazla olmak üzere tüm kadranlarda yoğun hemoraji, venlerde dilatasyon ve tortiozite artışı, çok sayıda yumuşak eksuda, retina, makula ve optik disk ödemi görülür. İskemik tip kötü görsel sonuçlar ve komplikasyonlarla daha çok ilişkilidir.<sup>[6,7]</sup> Son yıllarda yapılan doğal süreç kohort çalışmasında, non-iskemik SRVT hastalarının başlangıç görme keskinliği (GK) 0,2 veya daha iyi olan hastaların oranı %78 iken, iskemik SRVT hastalarında %1 olarak bulunmuş. Final GK'sı 0,2 veya daha iyi olan hastaların oranı non-iskemik SRVT'de %83 iken, iskemik SRVT'de %12 olarak bulunmuştur.<sup>[9]</sup> Hayreh ve ark.<sup>[10]</sup> iskemik SRVT'li hasta grubunda 9 aylık takiplerinde herhangi bir neovaskülarizasyon (NV) ve neovasküler glom (NVG) insidansını sırasıyla %52 ve %34 olarak bildirmişler.

SRVT'de görmeyi önemli derecede etkileyen göz tutulum şekillerine baktığımızda makula ödemi (MÖ), maküler iske mi, traksiyonel retina dekolmanı ve vitreus içi hemorajiyi görmekteyiz. MÖ genel olarak GK'yi ve hayat kalitesini önemli derecede etkileyen en sık görülen komplikasyondur. MÖ patogene zine bakacak olursak, akım engeli sebebi ile venöz basınç artıp, endotel hasarı meydana gelmekte ve buna da hücre sel ve inflamatu ar reaksiyonlar eşlik etmektedir. Ortamda prostaglandinler (PG), inflamatu ar sitokinler (İL-6-8-12-15-23) artmakta ve ven tıkanıklığına sekonder gelişen iske mi sebebi ile çok miktarda salgılanan VEGF vasküler yapıda genişlemeye, vasküler geçirgenlik artışına ayrıca endotel yal sıkı bağlantılarda (tight junction) dis regülasyona sebep olmaktadır. Tüm bu hadiseler kan retina bariyerini bozup MÖ'ye sebep olur.<sup>[11]</sup>

SRVT'ye sekonder MÖ ve NV tedavisinde grid lazer ve periferik scatter lazer uygulamasının yanı sıra son on yılda önemli gelişmeler sağlanmıştır.<sup>[8,12]</sup> Anti-VEGF'ler ve kortikosteroidler gibi intravitreal farmakoterapotik ajanların medikal tedavide kullanılmaya başlanması ve yapılan kanıt düzeyi yüksek çalışmalarda GK kazanımının olmaması, geniş lazer skarları sebebi ile gelişen santral skotom ve koroid neovasküler membran gibi komplikasyonlar sebebi ile MÖ tedavisinde lazer yerini anti-VEGF'lere bırakmış ancak NV tedavisinde periferik lazer güncelliğini korumaktadır.

Kortikosteroidler (deksametazon, flusinolon asetonid ve triamsinolon asetonid) SRVT'ye sekonder MÖ tedavisinde patogene zde önem teşkil eden inflamatu ar sitokinleri ve VEGF gen ekspresyonunu azaltmak, VEGF'in metabolik yollarını inhibe etmek için topikal, perioküler ve intravitreal olmak üzere pek çok şekilde kullanılmakta olup GK kazanımı ve merkezi makula kalınlığında (MMK) azalma sağlamaktadır. Bu grup ilaçların göz içi basınç (GİB) artışı ve kataraktojenik etkisi göz ardı edilmemelidir.<sup>[13]</sup>

SRVT'de kontrol grubuna göre arttığı gösterilen VEGF'in, iske mik hücrelerce salgılanıp vasküler geçirgenliği artırması ve proliferasyona sebep olması ile MÖ gelişmesinde anahtar rol oynamakta olduğu gösterildikten sonra anti-VEGF'ler tedavide önemli bir seçenek haline gelmiştir. MÖ tedavisinde daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar sağladıkları ve diğer tedavilere göre nispeten daha güvenli oldukları için VEGF inhibitörleri olan aflibercept (Eylea, Regeneration, Tarrytown, NY, USA ve Bayer, Leverkusen, Germany), ranibizumab (Lucentis, Genentech, CA, USA) ve bevacizumab (Avastin, Genentech Inc. San Francisco, CA ) yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak bunlardan sadece aflibercept ve rani-

bizumab FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylı olup bevacizumab ruhsatsız olarak kullanılmaktadır.

### Santral Retinal Ven Tıkanıklığına Sekonder Makula Ödeminde Bevacizumabın Yeri:

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc. San Francisco, CA), VEGF'nin tüm izoformlarına etkili rekombinant humanize antikordur. Metastatik kolo-rektal kanserlerin sistemik tedavisi için onay almıştır. İntravitreal bevacizumab (İVB), etiyo lojisinde VEGF'in rol oynadığı oküler hastalıklarda tedavinin seyrini değiştirmiştir. İlk kez 2005 yılında neovasküler tip yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD), diyabetik MÖ ve RVT'ye bağı MÖ hastalarında MÖ'nün azaltılması, subretinal sıvının rezorbsiyonu ve GK kazanımı sağlaması açısından kullanılmıştır.<sup>[14-18]</sup> Ancak, şu anda intravitreal kullanım endikasyonu için, geniş randomize klinik çalışmaların eksikliğinden dolayı FDA onayı olmadan tüm dünyada ruhsatsız olarak 1,25 mg/0,05 ml dozunda kullanılmaktadır. Yine de, bu tedavi FDA onayı olmasa bile, kabul edilen bir tedavi standardı içinde yer almaktadır.

Bevacizumabın SRVT'ye bağı MÖ tedavisinde; henüz ideal bir tedavi protokolü tanımlanmamış olsa bile aylık, gerektiğinde tedavi ve tedavi et ve uzat gibi protokoller ile uygulanıp klinik etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[19]</sup> Her tedavi protokolünün kendine göre avantajı ve dezavantajı vardır. Aylık tedavi hasta uyumunu düşürmesi sebebi ile uygulanması zor bir tedavi protokolüdür. Gerektiğinde tedavi rejimi olan, pro re nata (PRN) protokolünde hastalar 3 yükleme dozundan sonra aylık takip edilir ve optik kohorens tomografi bulgularına (OCT) göre gerektiğinde enjeksiyon yapılır. PRN tedavi rejiminin enjeksiyon sayısını azaltması gibi avantajı ile beraber artan ziyaret yükü sebebi ile sıkıntıları mevcuttur. Son yıllarda üzerinde çalışılmakta olan<sup>[21]</sup> tedavi et ve uzat yani treat and extend (TAE) protokolünde daha düşük ziyaret sayısı ve anatomik olarak kuru bir makula elde edilmesi amaçlanmıştır. TAE protokolünün PRN'den farkı MÖ'nün durumuna göre her hasta için ayrı bir tedavi aralığı belirlenmesidir. Böylece bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı ile her hasta için bir tedavi takvimi oluşturulmaktadır.<sup>[21]</sup>

Epstein ve ark.<sup>[22]</sup> 60 hastayı dahil edip 1,25 mg İVB'nin SRVT'ye ikincil gelişen MÖ'deki etkinliğini kontrol grubu ile karşılaştırdıkları prospektif, randomize klinik çalışmada, hastalar ilk 6 ay 6 haftada bir İVB enjeksiyonunun yapıldığı bevacizumab grubuna ve sham enjeksiyonunun yapıldığı kontrol grubuna randomize edilmişler. 6-12. aylarda her iki gruba da 6 haftada bir 1.25 mg İVB uygulanmış. Çalışmada 6. ayda tedavi grubunda ortalama 14,1 harf kazanımı, kontrol grubunda ortalama 2 harf kaybı saptanmış olup, ≥15 harf kazanımı oranı tedavi grubunda %60, kontrol grubunda %20 olarak saptanmıştır. 1. yıl sonuçlarında ise tedavi grubunda ortalama 16,1 harf kazanımı saptanırken kontrol grubunda ortalama 4,6 harf kazanımı saptanmış olup, ≥15 harf kazanımı oranı tedavi grubunda %60 iken kontrol grubunda %33,3 olarak belirtilmiştir. 1. yılın sonunda ortalama MMK'daki azalma miktarı her iki grupta benzer olup tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla 435 µm ve 405 µm olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki en önemli çıkarım sham grubunda sonradan tedavi başlansa bile tedavi gecikmesine bağı olarak GK kazanımı miktarı hiçbir zaman tedavi grubunu yakalayamayıp sınırlı kalmaktadır.

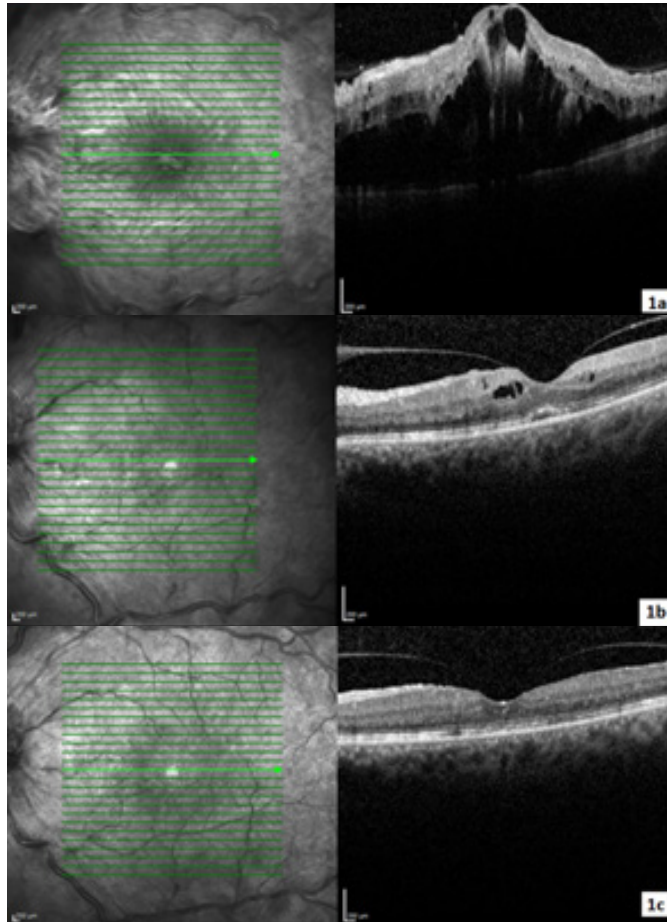
Zhang ve ark.<sup>[23]</sup> 45 hastayı dahil edip yaptıkları prospektif çalışmalarında, 3 yükleme dozundan sonra hastalar 18 ay boyunca aylık takip edilip ihtiyaç halinde enjeksiyon (PRN) yapılmış. Tekrar



tedavi endikasyonunu OCT’de persiste eden ya da rekürren MÖ (>250 µm) olarak belirlemişler. 18. ayın sonunda ortalama GK’de 21 harf kazanımı ve MMK’da 273 µm azalma saptamışlardır. Ortalama enjeksiyon sayısı 9,8, ≥15 harf kazanımı olan hastaların oranı %60 olarak bildirmişlerdir.

Klinik uygulamamızda biz de 3 yükleme dozundan sonra aylık takip edip ihtiyaç halinde enjeksiyon (PRN) tedavisi uygulamaktayız. Bu şekilde tedavi ettiğimiz bir hastanın bulguları resim 1’de gösterilmektedir.

SRVT’ye sekonder MÖ olan 65 hastanın dahil edildiği geniş retrospektif (BERVOLT) 24 ay takip süreli bir çalışmada, hastalar en



Resim 1a: Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) geçiren hastanın intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonu öncesi OCT görüntüsü Resim 1b: Ardışık 3 doz İVB enjeksiyonu sonrası OCT görüntüsü Resim 1c: PRN devam edilip 1 yılın sonunda toplam 6 doz İVB enjeksiyonu sonrası OCT görüntüsü

iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) <1,25 LogMAR ünitesi olan ve ≥1,25 LogMAR ünitesi olan hastalar olarak subgruplara ayrılmış, 3 doz İVB yüklemesi sonrası PRN enjeksiyon yapılmış ve GK, MMK ve enjeksiyon sayıları değerlendirilmiş. 9,7 ortalama enjeksiyon sayısı ile, başlangıç ortalama MMK’sı 632 µm iken son vizitte ortalama MMK’da 209,9 µm gibi ciddi bir azalma olmasına rağmen GK’deki iyileşmenin az olduğu bildirilmiş. Yazarlar bunun sebebinin başlangıçta iskemik SRVT hastalarının fazla olmasına bağlamıştır.<sup>[24]</sup>

Adjievska ve ark.<sup>[25]</sup> 33 SRVT ve 55 RVD’ye bağlı MÖ olan toplam 88 hastayı dahil ettikleri 1 yıl takip süreli prospektif çalışmada, 1 doz İVB enjeksiyonu sonrası 1. ayda GK’de %30’dan daha az iyileşmesi ve MMK’da %30’dan daha az azalması olan hastala-

ra 1,5 aylık intervallerle gerektiğinde (PRN) enjeksiyon yapmışlar. SRVT hastalarının EİDGK’nin 1,2 logMAR ünitesinden (0,06 decimal) 1 yılın sonunda 0,75 logMAR ünitesine (0,175 decimal) arttığını bildirirlerken, başlangıç ortalama MMK’sı 852 µm iken 1 yılın sonunda 317 µm olarak bildirmişlerdir. 1, 2 ve ≥3 enjeksiyon yapılan hastaların sayısını sırasıyla 13, 9 ve 8 kişi olarak saptamışlardır.

Scott ve ark.<sup>[26]</sup> SCORE2 çalışma grubunun yaptığı SRVT ve hemi-SRVT’ye bağlı sekonder MÖ olan 362 hastayı dahil edip hastaların 1,25 mg İVB (n:182) ve 2 mg intravitreal aflibercept (İVA) grubuna (n:180) randomize edildiği ve eşit etkinliğin olup olmadığını değerlendirdikleri klinik çalışmada ilk 6 ay hastalara 4 haftada bir enjeksiyon yapılmıştır. Bu çalışmada 6. ayın sonunda primer sonuç olarak, İVB grubunda ortalama GK 50,9 harf düzeyinden 69,3 düzeyine çıkarken, İVA grubunda ortalama GK 50,4 harf düzeyinden 69,3 harf düzeyine çıkmış olup her iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlar. İkincil sonuç olarak ≥15 harf kazanım oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmeyip, İVB ve İVA grubunda sırasıyla %61,3 ve %65,1 olarak bildirilmiş. Ayrıca her iki anti-VEGF arasında gözlenen oküler yan etkiler arasında büyük fark olmaksızın her iki ilaç ile benzer görsel sonuçlar elde edilmiştir. Scott ve meslektaşları tarafından yapılan bu araştırmanın birçok güçlü tarafları var. Sonuçları açıklayabilecek bir karışıklık ya da yanlılık olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. İVB grubundaki makula ödemi tanısı ile randomizasyon arasındaki daha kısa süre hariç olmak üzere, 2 grup arasında karakteristik özellikler dengelenmiştir. Bu çalışma ile ruhsatsız olarak kullanılan bevacizumabın aflibercept kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Scott ve ark.<sup>[27]</sup> SCORE2 çalışmasına dahil edilen hastaların 6. ay takiplerinde iyi cevap verenleri hem İVB hem İVA grubunda 6-12 ay arasında aylık ve tedavi et uzat (TAE) kollarına ayırmışlar. İyi cevabı, araştırmacılar ortalama GK’sı ≥58 harf olanlar veya başlangıça göre ≥5 harf kazanımı olanlar ve SD-OCT ile yapılan ölçümlerde MMK’nın <300µm olması ve intraretinal ve subretinal sıvının olmaması olarak belirlemişler. Amerika Birleşik Devletleri’nde 66 merkezin katıldığı bu prospektif çalışmanın 6. ayında, İVB grubundaki hastaların 67’si aylık enjeksiyon, 67’si TAE koluna, İVA grubundaki hastaların 79’u aylık 80’i TAE koluna ayrılmış. Hem İVB hem de İVA TAE kollarında hastaların çekilen OCT’lerinde intraretinal kistoid boşluk ve subretinal sıvının olmadığı vizitlerde tedavi aralığı en fazla 10 hafta olacak şekilde bir önceki tedavi aralığına göre 2 hafta uzatılmış, olduğu haftalarda tedavi aralığı ne olursa olsun tedavi aralığı 4 haftaya çekilmiş. Enjeksiyon sayıları aylık İVB ve İVA gruplarında sırasıyla 5,8 ve 5,8 olarak, TAE İVB ve İVA gruplarında sırasıyla 4,5 ve 3,8 olarak bildirilmiş. İVA TAE grubunda tedavi aralığı en fazla 10 gün uzatılabilirken İVA grubunda en fazla 17 gün uzatılabilmiştir. Uzatma yapılabilen hasta sayısı İVB grubunda 21 kişi (%31) iken, İVA grubunda 45 kişi (%56) olarak bildirilmiş. 12. ayın sonunda 6. aya göre aylık İVA grubunda ortalama 0,8 harflik kazanım, TAE İVA grubunda ortalama 1,2 harflik kayıp bildirilmiş. Aylık İVB grubunda ortalama 1,6 harflik kazanım, TAE İVB grubunda ortalama 0,4 harflik kayıp bildirilmiş. MMK’daki değişimlere baktığımızda aylık İVA grubunda 12. ayda 14 µm kötüleşme ile birlikte 237 µm olarak, TAE İVA grubunda 13 µm kötüleşme ile birlikte 238 µm olarak bildirilmiştir. Aylık İVB grubunda ise 16 µm azalma ile 245 µm, TAE İVB grubunda ise 17 µm kötüleşme ile 268 µm olarak bildirilmiş. Oküler yan etkilere baktığımızda aylık İVA grubunda 1 endoftalmi, aylık İVB grubunda 1 kültür negatif endoftalmi vakası bildirilmiştir. Sonuç olarak, aylık ve TAE protokolünde GK açısından anlamlı

bir fark izlenmemiş. Hem görsel sonuçların benzer olması hem de TAE İVA ve İVB gruplarında enjeksiyon sayısının az olması, klinik pratikte TAE protokolünün uygulanabilir olmasını sağlaması kuşkusuz çok önemli.

SRVT'de yeterli bevacizumab dozu ile ilgili olarak 1,25 mg ve 2,5 mg dozu arasında enjeksiyon sayısı, GK kazanımı ve MMK'daki azalması açısından fark olup olmadığını araştırmak için Pan American Collaborative Retina Çalışma Grubu 24 aylık gerektiğinde (PRN) enjeksiyon protokolü uygulanan bir çalışma yapmışlar. [28] Çalışmaya 86 kişi dahil edilmiş, bunların 44'üne 1,25 mg İVB 42'sine 2,5 mg İVB uygulanmış. İlk enjeksiyon sonrası hastalara MMK'nın >250 µm olduğu persistan veya rekürren MÖ'de enjeksiyon yapılmış. 24 ayın sonunda 1,25 mg İVB grubunda 24 ayın sonunda enjeksiyon sayısını 7,2 olarak, 2,5 mg grubunda 8,1 olarak (p:0,44) saptamışlar. MMK'nın, 1,25 mg grubunda 635 µm'dan 264 µm'a, 2,5 mg grubunda ise 528 µm'dan 293 µm'a düştüğünü belirtmişler. GK kazanımı açısından da gruplar arasında her hangi bir fark gözlenmediğini, her iki dozu da etkili olarak bildirmişlerdir.

Bajric ve ark. [29] gerçek yaşam verisinde bevacizumabın uzun dönem etkinliğini değerlendirmişler. Çalışmaya SRVT'ye bağlı MÖ olup tedaviye İVB ile başlanan 51 hasta dahil edilmiş. Başlangıç GK'sı ≤0,1 olan hastalar iskemik ve >0,1 olan hastalar non-iskemik olarak subgruplara ayrılmış. İVB enjeksiyonu sonrası hastaların 1, 2 ve 3. ay visitlerinde GK ve MMK değerlendirilmiş ve bu visitlerde istatistiki olarak anlamlı GK artışı ve MMK azalması hem iskemik hem de non-iskemik altgruplarında gözlenmiştir. Bu durum 1, 2, 3 ve 4. yılda sürdürülebilmiş ve İVB'nin klinik etkinliği gösterilmiştir.

## SONUÇ:

Sonuç olarak SRVT'ye sekonder MÖ hastanın görmesini ve hayat kalitesini etkileyen tedavi edilmesi gereken önemli bir komplikasyon olup, altın standart tedavi anti-VEGF'lerdir. İntravitreal bevacizumab, ruhsatsız olmasına rağmen hangi tedavi protokolü ile uygulanırsa uygulansın, etkili ve güvenli bir seçenektir.

## KAYNAKLAR:

1. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1094-101.e5.
2. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al; International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9.e1.
3. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: Review of the literature. *Eye (Lond)* 2011;25(8):981-8.
4. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10):1243-7.
5. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: A meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014;2014:724780.
6. Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal veinocclusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD009510.
7. Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD007325.
8. Clarkson JG, Chuang E, Gass D, Pedrosa M, Cubillas T, Duria ES et al. The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early pan-retinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1434-1444.
9. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual out-

come in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118(1):119-33.e1-2.

10. Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32(8):1553-1565.
11. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2054-2062.
12. Clarkson JG, Chuang E, Gass D, Pedrosa M, Cubillas T, Duria ES et al. The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1425-1433.
13. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M et al. The SCORE Study Research Group. 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.
14. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema. The Pan- American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1488-1497.
15. Spaide RF and Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26(3):275-278.
16. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1035-1047.
17. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):331-335.
18. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):336-339.
19. Campa C, Alivernini G, Bolletta E, Parodi MB, Perri P. Anti-VEGF Therapy for Retinal Vein Occlusions. *Curr Drug Targets*. 2016;17(3):328-36.
20. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, et al; SCORE2 Investigator Group. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(20):2072-2087.
21. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117(11):2134-40.
22. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2587-91.
23. Zhang H, Liu ZL, Sun P, Gu F. Intravitreal bevacizumab for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: eighteen-month results of a prospective trial. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27(6):615-21.
24. Kornhauser T, Schwartz R, Goldstein M, Neudorfer M, Loewenstein A, Barak A et al. Bevacizumab treatment of macular edema in CRVO and BRVO: long-term follow-up. (BERVOLT Study: bevacizumab for RVO long-term follow-up). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(5):835-844.
25. Ivanovska Adjievska B, Boskurt S, Orovcanec N, Dimovska-Jordanova V. The outcome of low-frequency intravitreal bevacizumab therapy for macular edema in retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1183-1190.
26. Scott IU, VanVeldhuisen PC, IpMS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC et al; SCORE2 investigator Group. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(20):2072-2087.
27. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Altaweel M, Berinstein DM; SCORE2 Investigator Group. Comparison of Monthly vs Treat-and-Extend Regimens for Individuals With Macular Edema Who Respond Well to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Medications: Secondary



Outcomes From the SCORE2 Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2018;136(4):337-345.

28. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Maia M, Roca JA, Morales-Cantón V, Alezzandrini AA, Díaz-Llopis MJ. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to central retinal

vein occlusion: results of the pan American collaborative retina study group at 24 months. Retina. 2010;30(7):1002-11.

29. Bajric J, Bakri SJ. Outcomes of Patients Initially Treated with Intravitreal Bevacizumab for Central Retinal Vein Occlusion: Long-Term Follow-Up. Semin Ophthalmol. 2016;31(6):542-7



### Uzm. Dr. Gökhan DEMİR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2011 yılında mezun oldu. Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2016 yılında göz hastalıkları ihtisasını tamamladıktan sonra yine aynı hastanede uzman doktor olarak çalışmaya devam etmekte olup medikal retina ve vitreoretinal cerrahi ilgi duyduğu çalışma alanlarıdır..