

DERLEME REVIEW

Santral Retinal Ven Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödemlerinde Intravitreal Steroid Enjeksiyonları

Intravitreal Steroid Injections in Macular Edema Due To Central Retinal Vein Occlusion

Özcan KAYIKÇIOĞLU*/ORCID No: 0000-0002-9457-9871, Muhammed ALTINIŞIK**/ORCID No: 0000-0003-0239-0180,

Emin KURT***/ORCID No: 0000-0002-9457-9871

*Prof. Dr. Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD.

**Dr. Öğrt. Üyesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD.

***Prof. Dr. Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD.

Geliş Tarihi/Received: 19.04.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özcan KAYIKÇIOĞLU, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD.

Tel./Phone: +90 536 825 06 84 E-posta/E-mail: orkayikcioglu@yahoo.com

ÖZ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Lamina kribroza seviyesinde bütün retina venöz sistemini etkileyen bir tıkanıklık santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) olarak isimlendirilir. SRVT'de görmeyi tehdit eden majör komplikasyonlardan birisi makula ödemidir. Makula ödeminin tedavisinde intravitreal deksametazon implantı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kısa dönem ödem rezolüsyonu ve görme keskinliğinde artış sağlaması açısından etkinliği gösterilmiştir. Makula ödemi üzerindeki etkisi ortalama üçüncü ayda azalıyor gibi görünmektedir. Vizit sayısının azaltılması gereken hastalar için iyi bir seçenek olmuştur. Tekrarlayan enjeksiyonların katarakt insidansında artışa neden olması dışında herhangi ek bir yan etkisi yoktur. Göz içi basınç artışı tolere edilebilir bir yan etkisi olarak gözükmemektedir. Altı ayda bir enjeksiyon yapılan veya ilk başvuru süresi uzun olan olgularda etkinlikleri azalmaktadır. İntravitreal steroid ajanları SRVT'ye sekonder makula ödemlerinde iyi bir alternatif olarak durmaktadır.

Anahtar kelimeler: Deksametazon, makula ödemi, santral retinal ven tıkanıklığı, triamsinolon asetat.

ABSTRACT

Retinal vein occlusion is the most common retinal vascular disease after diabetic retinopathy. An occlusion that affects the entire retinal venous system at the level of the lamina cribrosa is called central retinal vein occlusion (CRVO). One of the major complications that threaten visual acuity in CRVO patients is macular edema. Intravitreal dexamethasone implant is widely used in the treatment of macular edema. Efficacy has been shown in terms of short-term edema resolution and increased visual acuity. It seems that the effect on the macula decreases on average in the third month. It is a good option for patients who need to reduce the number of visits. There is no additional side effect except an increase in the incidence of cataracts with recurrent injections. Increasing of intraocular pressure appears to be a tolerable side effect. Their activities are reduced when they are done every six months or when the initial application period is long. Intravitreal steroid treatment is an effective alternative for macular edema secondary to CRVO.

Keywords: Dexamethasone, macular edema, central retinal vein occlusion, triamcinolone acetate.

SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI MAKULA ÖDEMLERİNDE İNTRAVİTREAL STEROİD ENJEKSİYONLARI

Tanım ve sınıflandırma

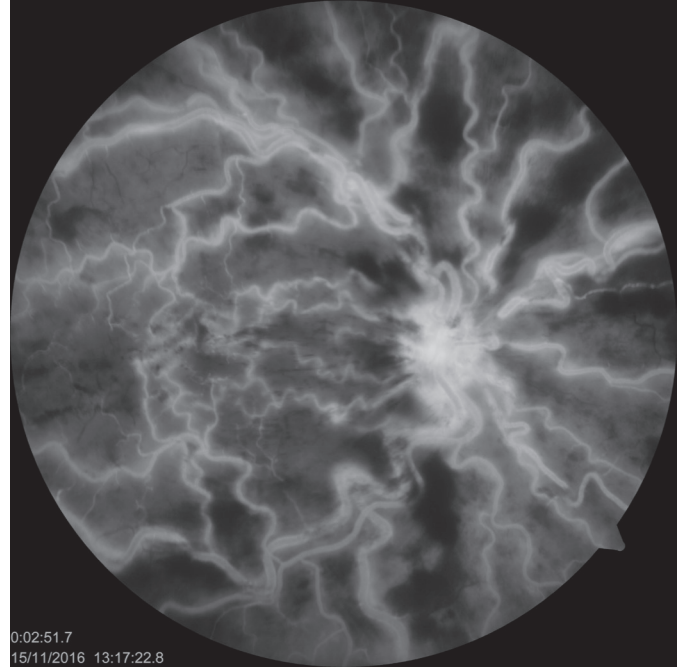
Retina ven tıkanıklığı (RVT); sıklıkla tek gözde ağrısız ani görme kaybı ile ortaya çıkan, diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Görme keskinliğindeki azalma makulada ödem ya da iskemi gelişimine, vitreus hemorajisine veya neovaskülarizasyona (NV) bağlıdır. RVT, tıkanıklığın yeri ve etkilenen bölgeye göre sınıflandırılır. Lamina kribroza seviyesinde bütün retina venöz sistemini etkileyen bir tıkanıklık santral retinal

ven tıkanıklığı (SRVT); retinaya dağılan herhangi bir dalı etkileyen tıkanıklık ise retina ven dal tıkanıklığı (RVD) olarak isimlendirilir (Resim 1-2).^[1]

SRVT ilk defa 1855'de Liebreich tarafından retinal apopleksi şeklinde tanımlanmış, daha sonra Hayreh hafif formları venöz staz retinopatisi, ağır formları hemorajik retinopati olarak isimlendirilmiştir.^[2] Son olarak Central Vein Occlusion Study (CVOS) grubu SRVT'yi fundus floresean anjiyografide (FFA) kapiller nonperfüzyon alanların yaygınlığına göre iskemik ve noniskemik olarak ikiye ayırmıştır.^[3] Buna göre FFA'da on disk alanından daha geniş iskemik alanları olan olgular iskemik tip SRVT olarak adlandırılmıştır. Bu çalışmada olguların 2/3'ü noniskemik, 1/3'ü iskemik



Resim 1: Santral retina ven tıkanıklığı renkli fundus fotoğrafı



Resim 2: Santral retina ven tıkanıklığı geç dönem floresein anjiyografi görüntüsü

bulunmuştur. İskemik tip SRVT; başvuru muayene bulguları ve tedaviye cevap açısından daha kötü bir prognoza sahiptir.^[4]

Epidemiyoloji ve risk faktörleri

RVT'lerin önemli bir kısmının asemptomatik olmasından ve rutin muayene esnasında tesadüfen saptanmasından dolayı, RVT'nin gerçek insidansını tespit etmek oldukça güçtür. Beijing Eye Study grubunun çalışması SRVT'nin 10 yıllık insidansını %0,3 olarak rapor etmiştir.^[5] Son prevelans çalışmaları RVT'nin 40 yaş üstü insanlarda %1-2 düzeyinde görüldüğünü ve RVDT'nin dört kat fazla prevelansının olduğunu bildirmiştir.^[6] SRVT'nin dünya üzerinde yaklaşık 250 milyon insanın görmesini etkilediği düşünülmektedir.^[7]

Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, bazı trombofilik faktörler ve glokom bütün RVT çeşitleri için muhtemel risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir. [8-9]

RVT olgusu teşhis edildikten sonra buna yol açabilecek muhtemel risk faktörleri gözden geçirilmeli, gerekli durumlarda profilaktik medikal tedavileri düzenlenmelidir. Risk faktörlerinin tedavisinin RVT’de faydası halen net değildir fakat bunların araştırılması ileride gelişecek sistemik hastalıkları önleme açısından önemlidir. Ayrıca olgular görmeyi tehdit eden komplikasyonların gelişimi açısından takip edilmelidir.

Makula ödemi

RVT'de görmeyi tehdit eden majör komplikasyonlardan en önemlisi maküla ödemidir. RVT'de meydana gelen makula ödeminde suçlanan en önemli faktörler tıkanıklık gelişen bölgede hidrostatik basıncın artması, tıkanıklık sonucu gelişen iskemik ve hipoksiye sekonder vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin 6 (İL-6) gibi bazı anjiyogenik ve inflamatuvar faktörlerin ve oksidatif stresin artışıdır. [10]

Makula ödeminde suçlanan inflamasyon artışının birçok biyokimyasal mekanizması da rapor edilmiştir. İskemi reperfüzyonun retinal damarlarda İL- 8, siklooksijenaz 2 (COX-2) ve nitrik oksit (NO) üretimini arttırması; VEGF'in vasküler duvarda interselüler

adezyon molekül 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekül 1 (VCAM-1) ekspresyonunu artırması bu mekanizmalardan bazılarıdır. [11]

Makula ödeminin teşhisi günümüz oftalmoloji pratiğinde optik koherens tomografi (OCT) cihazları ile kolaylıkla yapılabilmektedir. OCT; teknolojiadaki gelişmelere paralel olarak, eksternal limitan membran ve elipsoid zonun (İS/OS bandı) devamlılığı, hiperreflektif noktalar ve makula ödeminin subretinal komponenti hakkında da ayrıntılı bilgiler vermektedir.^[12]

Makula ödem tedavisi

SRVT'ye sekonder gelişen makula ödeminde uzun yıllar iki çalışma tedaviye rehberlik yapmıştır. CVOS grubu M raporu, grid lazerin görme keskinliği üzerindeki etkisinin çok sınırlı olduğunu, N raporu ise panretinal fotokoagülasyonun NV geliştiğinde yapılması gerektiğini bildirmiştir. [13-14] Bu çalışma sonuçlarına göre perfüze RVDT olgularında grid lazer, SRVT olgularında ise gözlem, anatomik başarı ve NV gelişimini önlemek için standart tedavi olarak kabul edilmekte idi.

Antitrombotik tedavi, fibrinolitik ajanlar, antikoagülanlar ya da hemodilüzyon gibi sistemik tedavi yöntemleri ise, hem randomize çalışmaların ortaya çıkardığı sonuçlar hem de yan etkileri açısından tedavi alternatifleri içinde kendilerine çok yer bulamamışlardır.^[15-16] Radyal optik nörotomi gibi cerrahi yaklaşımlar da denenmektedir. Henüz bu konuda tam bir konsensus oluşmasa da uzun dönemde görme keskinliğindeki artış açısından, plasebo ve triamsinolon gruplarına göre radyal optik nörotominin anlamlı düzeyde üstün olduğunu bildiren prospektif randomize çalışmalar mevcuttur.^[17]

Geçtiğimiz üç dekatta ise makula ödeminin tedavisinde konvansiyonel tedavi yöntemleri yerini zamanla, yeni ajanların bulunması ile, intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörlerine (anti-VEGF) ve steroidlere bırakmaya başlamıştır.^[18] Bu yazıda daha çok makula ödeminin tedavisinde steroidlerin rolü üzerinde durulacaktır.

İntravitreal steroid tedavileri

Steroidler; tümör nekroz faktör- α (TNF- α), matriks metaloproteinaz (MMP), ICAM-1 gibi inflamatuvar faktörleri inhibe edip, pigment epithelium derive factor (PEDF) gibi anti-inflamatuvar faktörleri aktive ederek kan-retina bariyerini stabilize edip, inflamasyonu baskılayarak makula ödeminin rezolüsyonunu sağlar.^[7, 15, 19] RVT tedavisinde bu amaçla kullanılan iki steroid ajanı vardır.

Triamsinolon asetonid

Triamsinolon asetonid anti-inflamatuvar, anti-anjiogenik özellikleri olan potent bir kortikosteroiddir. Retina ven tıkanıklıklarında off-label olarak 0,1 ml/4mg olarak kullanılan ilk intravitreal steroid ajandır.^[15] Fare gözlerinde yapılan bir farmakokinetik çalışmaya göre ortalama klirensi; lensektomi ve vitrektomize gözlerde yedi gün, sadece vitrektomize gözlerde 17 gün, vitrektomize olmayan gözlerde 41 gündür.^[20]

271 SRVT olgusunun incelendiği SCORE (Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion) çalışmasında, intravitreal triamsinolon asetonidin (İVTA) noniskemik SRVT'de makula ödeminde etkili olduğu rapor edilmiştir.^[21] 12. ay kontrollerinde enjeksiyon yapılan hastaların ortalama %26'sında, gözlem yapılan hastaların ise %7'sinde 15 ve üzeri Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) harf kazanımı görülmüştür. Enjeksiyon yapılan hastalarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) ortalama 1,2 harf azalma görüldükten, gözlem yapılan hastalarda 12,1 harflik azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada 1 mg triamsinolonun yan etki profili açısından 4 mg triamsinolondan daha güvenilir olduğu da bildirilmiştir.

Katarakt oluşumu ve göz içi basınç (GİB) artışı en sık görülen yan etkileri olarak bildirilmiştir. SCORE çalışmasına göre 0,1 ml/4mg enjeksiyon yapılan gözlerin %35'inde, kontrol grubunun ise %8'inde GİB artışı; enjeksiyon yapılan gözlerin %33'ünde ve kontrol grubunun %18'inde ise katarakt gelişimi görülmüştür.^[21] Genç yaş, uygulanan doz miktarı ve başlangıçta yüksek GİB olması, enjeksiyona bağlı GİB artışı için risk faktörleri olarak bildirilmiştir.^[22] Ayrıca içerdiği benzil alkolün steril endoftalmiye neden olabileceği de bildirilmiştir. SCORE çalışmasında prezervansız formu kullanılmıştır (Trivaris; Allergan).^[23]

Anti-VEGF'lerle kıyaslanan etkinlik analizlerinde EİDGK ve makula ödemi açısından etkilerinin benzer olduğu, fakat iskemik RVT'lerde anti-VEGF'lerin daha etkili olabileceği bazı klinik ve metaanaliz çalışmalarında bildirilmiştir.^[24-25] Anti-VEGF ajanlar; İL-6 ve İL-8 gibi inflamatuvar faktörler üzerinde steroidler kadar etkili olamadığı için, anti-VEGF'lere dirençli makula ödemi olgularında İVTA'nın faydalı olabileceği bildirilmiştir.^[26-27] Fakat bu çalışmalarda gözlenen İVTA etkinliğinde rol oynayan bir başka olası faktörün anti-VEGF ve TA enjeksiyonu arasındaki süre olabileceği bildirilmiştir. Çünkü zamanla makula ödeminde spontan rezolüsyon görülebilir.^[26]

TA ve anti-VEGF ajanların kombine kullanımının, sadece anti-VEGF enjeksiyonu ile karşılaştırıldığı çalışmalar da yapılmıştır. 0,5 mg ranibizumabın tek başına ve 1 mg TA ile kombine kullanıldığı SRVT olguları karşılaştırıldığında; anatomik, fonksiyonel ve yan etki profili açısından fark görülmemiş fakat kombine kullanım enjeksiyon sayısını anlamlı düzeyde azaltmıştır.^[8] Bu sonuç, ranibizumab tedavisinin maliyeti göz önüne alındığında, fayda/maliyet analizi açısından anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak TA; kombine kullanımlarda, anti-VEGF'e yanıtız

olgularda, maliyet/fayda analizinin daha dikkatli yapılması gereken alım gücü düşük hastalarda iyi bir alternatif olarak kullanılmaya devam edilmektedir.

Deksametazon

Deksametazon (DEX); TA veya prednizolondan altı kat, kortizolden 30 kat anti-inflamatuvar aktivite gösteren suda çözünen potent bir kortikosteroiddir.^[12] DEX intravitreal implant (Ozurdex 0,7 mg, Allergan plc, Dublin, İrlanda) güçlü kortikosteroid deksametazonun vitreusta sürekli salınımını sağlayan medikal ajandır. Randomize çok merkezli faz 3 çalışması GENEVA'da etkinliği kanıtlanmış, RVT'ye sekonder makula ödeminin tedavisi için 2009'da ilk onayı alan ajan olmuştur (Resim 3-4).^[28-29] 1267 hastanın değerlendirildiği (427 olgu 0,7 mg DEX, 414 olgu 0,35 mg DEX, 426 olgu sham) bu çalışmada EİDGK, 0,7 mg DEX grubunda, birinci ve ikinci aylarda anlamlı bir şekilde yükselirken, altıncı ayda da yüksek olmasına rağmen anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. İkinci ayda maksimum 9 ETDRS harf kazanımı görülmüştür.^[28]

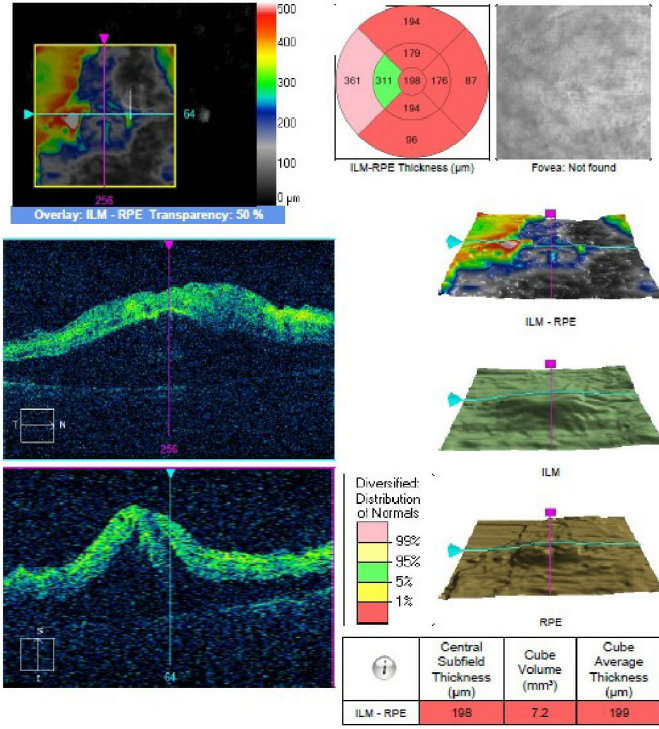
Özel biyokimyasal bileşimi sayesinde en son su ve karbondioksit metabolize olarak vitreusta altı aya kadar etkinliğini koruduğu farmakokinetik çalışmalarla gösterilmiştir.^[30]

Randomize çalışmalar hassas bir şekilde seçilen hasta gruplarında standardize edilmiş tedavi protokolleri ile ilaç etkinliklerini karşılaştırmak için bizlere çok önemli bilgiler verir. Fakat bu kadar büyük hasta popülasyonlarında sonuçları etkileyecek komorbiditelerin olmasının kaçınılmazlığı ve çalışmaya ilgi göstermeyen veya başka tedaviler de alan hastaların varlığı bu yöntemin en önemli zorluklarından. Aynı zamanda randomize çalışmaların uygulandığı ülkelerdeki farklı sigorta şartlarından kaynaklanan standardizasyonlar, her zaman gerçek yaşam şartlarına uymayabilir. Bundan dolayı son dönemlerde prospektif randomize çalışmalar yanında gözlemsel geniş çaplı gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği çalışmalar da yapılmıştır.

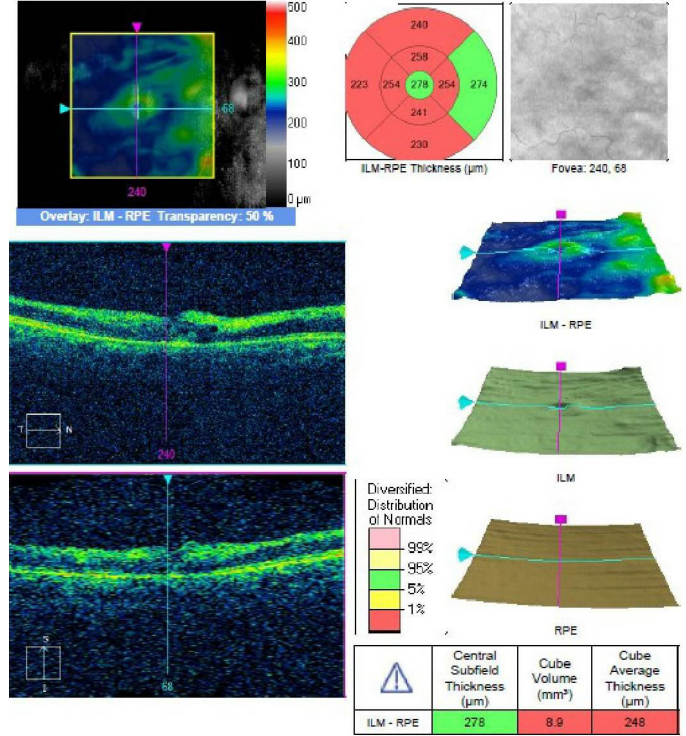
Bu çalışmalardan çok önemli bir tanesi yakın zamanda sonuçları yayınlanan, Almanya'da çok merkezli prospektif bir çalışma şeklinde dizayn edilen Eter.^[31] ve ark.nın yaptıkları çalışmadır. 573 RVT olgusunun (367 RVDT, 206 SRVT) incelendiği bu gerçek yaşam çalışmasında daha önce DEX implant uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir fakat olguların yaklaşık %40'ı daha önce lazer veya anti-VEGF tedavi almıştır. Ortalama takip süresi 164 gündür (92-378 gün). İkinci enjeksiyon kararı hekime bırakılmıştır. DEX implant enjeksiyon sayısı; RVDT olguları için ortalama 1,18; SRVT olguları için 1,14 (%84,3 olguya tek doz DEX uygulanmış) olarak bildirilmiştir. Çalışmaya göre SRVT olgularında ikinci enjeksiyonlar ortalama 164 gün (92-378 gün) sonra yapılmıştır.

EİDGK açısından çalışmaya baktığımızda SRVT olgularının %45'inde ortalama 59 gün sonra en az iki sıra; %37'sinde ortalama 64 gün sonra en az üç sıra harf artışı görülmüştür. SRVT olgularında ortalama üçüncü aydaki (64-126 gün) EİDGK 6 ETDRS harfi olmuştur. Makula ödemi süresi 90 günden daha az olanlarda, EİDGK daha fazla artma eğilimi göstermiştir.^[31]

Yan etki profili açısından baktığımızda %7,3 hasta daha önce anti-glokomatöz tedavi alırken, çalışma esnasında bu oran %16,6'ya çıkmıştır. %13,2 olguda (75 olgu) herhangi bir vizitte GİB 25 mmHg'nın üzerine çıkmıştır. Bu 75 olgusunun %13'ü daha önce anti-glokomatöz tedavi alırken, %39'u yeni başlamış, %48'i ise ilaçsız takip edilmiştir. Hiçbir olguda cerrahiye ihtiyaç duyulmamış, dokuz olguda lazer trabeküloplasti yapılmıştır. Hastaların



Resim 3: Santral retina ven tıkanıklığı makula ödemi



Resim 4: Ozurdex enjeksiyonu sonrası 1. ay makula görüntüsü

%6,1'inde katarakt cerrahisi uygulanmıştır. DEX implantın kabul edilebilir bir yan etki profilinin olduğu, GİB yüksekliğinin ilaçla tolere edilebildiği rapor edilmiştir.

Diğer büyük bir çalışma iki sene takipli Fransa merkezli prospektif çok merkezli LOUVRE çalışmasıdır. [32] 375 RVT olgusunun (173 SRVT, 202 RVD) incelendiği bu gerçek yaşam çalışmasında SRVT olgularında 6. ayda 4,6 ETDRS harf kazanımı, 24. Ayda 4,4 ETDRS harf kazanımı görülmüştür. Bu çalışmada olguların yalnızca %38,9'u daha önce herhangi bir tedavi almamıştır.

Kanada merkezli retrospektif gerçek yaşam çalışması CHROME çalışmasında da diyabetik, RVT, üveitik makula ödemi olan 120 gözde DEX implantının etkinliği analiz edilmiştir. [33] Bu çalışmada gözlerin %73,3'ünde makula ödeminin 12 aydan daha uzun süreli olduğu bildirilmiştir. RVT olgularında ortalama $1,7 \pm 0,1$ DEX enjeksiyonu $4,9 \pm 0,3$ aylık intervallerle uygulanmış ve 6 ay içinde yaklaşık 7 ETDRS harflik kazanım görülmüştür.

102 RVT olgusunun (48 SRVT, 54 RVD) retrospektif olarak analiz edildiği SOLO çalışması DEX implant etkinliğinin araştırıldığı bir diğer önemli çalışmadır. [34] Bu çalışmada aylık EİDGK ve makula kalınlığı incelenmiş, görmede bir sıra düşüş veya OCT'de 150 µm kalınlık artışı görüldüğü zaman ikinci enjeksiyon önerilmiştir. SRVT hastalarının %50'sinde ortalama 17,68 (SD=4,2) hafta sonra tekrar tedaviye ihtiyaç duyulmuştur. Çalışma boyunca aylık kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı harf kazanımı ve makula kalınlığında azalma görülmüştür. Bu çalışmadan çıkan çok önemli bir sonuç da altı ay yerine dört aylık bir intervalin %50 olguda fonksiyonel ve anatomik gelişimi çok daha anlamlı stabilize ettiğidir. SRVT olgularında tedavi etkinliklerinin analiz edildiği randomize ve gerçek yaşam sonuçları tablo 1'de özetlenmiştir.

Günümüzde RVT tedavisinde steroidlere en büyük alternatif ajanlar anti-VEGF'lerdir. Anti-VEGF ajanların RVT makula ödemi olgularında etkinliği çok merkezli randomize çalışmalarla

gösterilmiştir. [39] Ranibizumab tedavisinin altıncı aydaki etkilerinin bildirildiği CRUISE çalışmasında SRVT hastalarında ortalama 14,9 ETDRS harf kazanımı görüldüğü bildirilmiştir. [39]

Anti-VEGF ajanlarla steroidler arasındaki tercih güncel tartışma konularından birisidir. Bu tercih hastanın hayat kalitesini, kliniğin iş yükünü, toplam maliyeti ve karşılaşılabilecek yan etkileri önemli ölçüde etkilemektedir.

Fakat bu etkinlik karşılaştırmalarını birbirinden bağımsız çalışmalarla yapmak anlamsız olduğu için iki ajanının birebir karşılaştırıldığı ortak çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla RVD için COMRADE B, SRVT için COMRADE C prospektif randomize çalışmaları yapılmıştır. [35,40]

COMRADE C çalışmasında, altıncı ayda İVR grubunda harf kazanımı daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada ortalama enjeksiyon sayısı İVR grubunda 4,52 iken DEX grubunda birdir. [35]

Winterhalter [36] ve ark. da daha önce tedavi uygulanmamış 107 RVT olgusunun (49 SRVT, 58 RVD) dahil edildiği tek merkezli bir gerçek yaşam çalışmasının sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu çalışmada da enjeksiyon yapılan SRVT olgularında (17 DEX, 32 İVR) -istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte- altıncı ayda, İVR grubunda yaklaşık beş harflik bir kazanım olurken, DEX grubunda yaklaşık dört harflik bir kayıp oluşmuştur. İVR grubunda üçüncü ayda görülen yüksek EİDGK ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ortalama makula kalınlığı değişimi açısından ise iki grupta fark görülmemiştir. GİB değişimi, RVD grubunda görülen kısa süreli yükselmeler dışında iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. DEX yapılan olgularda %47,9 oranında önceden glomok teşhisi olmasına rağmen DEX implant yine de uygulanmıştır. Bu süre içinde SRVT olgularında İVR grubuna ortalama 3,63 (SD = 0,98) adet enjeksiyon uygulanırken, DEX implant grubunda ortalama enjeksiyon sayısı birdir (SD = 0). Tedaviye başlama zamanı DEX grubunda median 3 ay (2-7 ay) iken, İVR

	Sene - Yöntem	Çalışmaya dahil olan olgular	Toplam olgu sayısı	SRVT olgularına uygulanan tedavi	SRVT olgularında yaklaşık ETDRS harf değişimi	Takip süresi
GENEVA [28- 29]	2010, randomize prospektif	437 SRVT, 861 RVDt	1267	DEX	5 harf	6 ay
SOLO [34]	2013, çok merkezli, retrospektif	48 SRVT, 54 RVDt	102	DEX	9 harf	6 ay
CHROME [33]	2015, çok merkezli, retrospektif	SRVT, RVDt, DMÖ, üveit	120	DEX	7 harf	6 ay
LOUVRE [32]	2016, çok merkezli, prospektif	173 SRVT, 202 RVDt	375	DEX	4,4 harf	24 ay
Eter ve ark. [31]	2017, çok merkezli, prospektif	367 RVDt, 206 SRVT	573	DEX	6 harf	6 ay
COMRADE [35]	2016, çok merkezli, prospektif	243 SRVT	243	DEX	0,7 harf	6 ay
				İVR	17 harf	
Winterhalter ve ark. [36]	2017, çok merkezli, retrospektif	49 SRVT, 58 RVDt	107	DEX	4 harf	6 ay
				İVR	5 harf	
Mayer ve ark. [37]	2015, çok merkezli, retrospektif	58 SRVT, 54 RVDt	112	DEX	8 harf	6 ay
				İVR	9 harf	
Chiquet ve ark. [38]	2015, çok merkezli, retrospektif	40 SRVT, 62 RVDt	102	DEX	15 harf	6 ay
				İVR/İVB	5 harf	

Tablo 1: SRVT olgularında tedavi etkinliklerinin analiz edildiği randomize ve gerçek yaşam çalışmaları

SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı RVDt: Retina ven dal tıkanıklığı DEX: İntravitreal dexametason implant İVR: İntravitreal ranibizumab İVB: İntravitreal bevacizumab DMÖ: Diyabetik makula ödemi

grubunda median 2 aydır (1-3 ay). %93,75'i tedavi saf olgulardan oluşan bu çalışma tek merkezli ve standardize edilmiş takip süreleri açısından güçlü bir çalışmadır.

Bu çalışmalarda, yazarların da ifade ettikleri gibi, DEX implantının etkinliğinin görece daha az oluşu DEX implant ilaç geri ödeme protokollerinden dolayı DEX grubunda meydana gelen tedavi gecikmesi ve yetersizliğidir. Her iki çalışmada da SRVT olgularına yalnızca bir adet DEX enjeksiyonu uygulanmıştır. Ayrıca Winterhalter ve ark.nın yaptıkları çalışmada tedaviye başlama zamanı DEX grubunda median 3 ay, İVR grubunda median 2 aydır.

RVT olgularında makula ödeminin süresi DEX tedavisinin etkinliğini negatif yönde etkilemektedir. [31] RVDt olgularında daha belirgin olmak üzere makula ödeminin süresi ve DEX etkinliği arasında negatif bir korelasyon olduğu birçok büyük çalışmada bildirilmiştir. [28, 34, 41]

Nitekim Mayer [37] ve ark.nın yayınladığı Almanya merkezli diğer bir gerçek yaşam çalışmasında 112 RVT hastasının 12. ayda kazandıkları görme keskinliği İVR ve DEX grupları arasında benzer bulunmuştur. Aynı şekilde daha önce tedavi almamış 135 RVT olgusu (83 RVDt, 52 SRVT), DEX implantı ve bevacizumab tedavilerinin 3 aylık kısa dönem sonuçları açısından karşılaştırıldığında ise ilk ayda DEX implantın makula ödemi daha fazla azalttığı fakat 3. ayda EİDGK; makula ödemi ve GİB açısından aralarında anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir. [7] Anti-VEGF [İVR/İnt-

ravitreal bevacizumab (İVB)] ve DEX karşılaştırması yapılan diğer bir gerçek yaşam çalışmasında (64 anti-VEGF, 38 DEX) bütün RVT hastalarında DEX grubu yaklaşık 15 ETDRS harf kazanım gösterirken, anti-VEGF grubu yaklaşık 5 harf kazanım göstermiştir. Üçüncü ayda EİDGK kazanımları, DEX grubunda anlamlı derecede yüksek, makula kalınlık değişimleri ise benzerdir. Altı ve 12 aylık anatomik ve fonksiyonel sonuçlar arasında ise anlamlı fark yoktur. [38] Karşılaştırma çalışma sonuçları tablo 1'de özetlenmiştir.

Her ne kadar faz 3 çalışması GENEVA'da [28] tekrarlanan enjeksiyonlar için 6 aylık intervaller uygulanmış ve 6 aya kadar etkinliğinin devam edebileceği bildirilmişse de en uygun intervalin ne kadar süre olacağı ve rekürren enjeksiyonların yan etki profilini nasıl etkilediği konusu güncel tartışma konularından bir diğeridir.

Görme keskinliği ve makula kalınlığı açısından en yüksek etkinliğin birinci ve ikinci ayda görüldüğünü ve tekrar tedavi intervalinin altı aydan daha kısa sürmesi gerektiğini bildiren klinik [42-44] ve farmakokinetik [30] çalışmalar yayınlanmıştır. Winterhalter [36] ve ark. da İVR ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada DEX grubunda görülen ortalama görme kaybını tedavi yetersizliğine bağlamışlardır. Bu çalışmada SRVT hastalarının hepsi tek doz DEX almıştı. Aynı şekilde COMRADE C çalışmasında altıncı ayda harf kazanımı İVR grubunda daha fazla bulunmuştur. Fakat bu çalışmada da ortalama enjeksiyon sayısı İVR grubunda 4,52 iken DEX grubunda birdir. [35]

Mathew [45] ve ark. da aylık OCT ölçümleri ile takip ettikleri

olgularında ideal intervalın 20 hafta olmasını önermiştir. SOLO çalışmasına göre SRVT hastalarının %50'sinde ortalama 17,68 (SD=4,2) hafta sonra tekrar tedaviye ihtiyaç duyulmuştur.^[34] DEX implantın etkinliğinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada mikropometri bulgularına göre maksimum etkinlik ve 15 harf olmak üzere maksimum harf kazanımı 8. haftada görülmüştür.^[46]

Querques^[42] ve ark da altı aylık intervaller yerine ihtiyaç olduğunda DEX implant yapılmasının sonuçlarını araştırdıkları çalışmalarında ikinci enjeksiyon ihtiyacının ortalama 4,7 ± 1,1 ay sonra, üçüncü enjeksiyon ihtiyacının da 5,1 ± 1,5 ay sonra olduğunu bildirmişlerdir. Altı ay beklenmeden ihtiyaç duyulduğunda tekrarlanan DEX enjeksiyonlarının güvenli bir yan etki profili ile uzun dönem MÖ tedavisinde daha anlamlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Joshi^[47] ve ark da ihtiyaç duyulduğunda DEX implantı yapılan 51 olgunun değerlendirildiği çalışmalarında %56 olguda -RVDT olgularında medyan 17 hafta, SRVT olgularında medyan 18 haftasonra rekürrens olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle SRVT olgularında ihtiyaç duyulduğu anda DEX yapılmasının daha iyi sonuçlara yol açabileceğini bildirmişlerdir.

Multiple DEX implantının güvenilirliğinin 289 RVT olgusunda değerlendirildiği SHASTA çalışmasında olgular 2-9 arasında enjeksiyon almıştır.^[48] SRVT olgularının % 26,3-44,4'ünde en az iki sıralık görme kazanımı, % 26,3-44,4'ünde de en az üç sıralık bir görme kazanımı görülmüştür. En son yapılan DEX implant sonrası maksimum görme kazanımı bir sıra (5 ETRS harf) olmuştur. Bu çalışmada GİB değişimi multiple enjeksiyonlara rağmen GENEVA ile benzer bulunmuştur. GENEVA 6. ay sonuçlarına göre GİB düşürücü ilaç kullanımı %6'dan %24'e çıkmıştır.^[28] Eter^[31] ve ark. nın yaptıkları çalışmaya göre ise altı aydan sonra ikinci enjeksiyon yapılan hastalarda etkinlik ve güvenilirlik indeksi, katarakt insidansı haricinde, ilk enjeksiyon sonuçları ile benzer bulunmuştur. Kanadada yapılan retrospektif gerçek yaşam sonuçlarına göre (CHROME çalışması) ise % 16,7 olguda GİB düşürücü tedaviye ihtiyaç duyulmuştur.^[33] İki veya daha fazla DEX implant uygulanan diğer bir çalışmada bu oranlar % 29-34 olarak bildirilmiştir.^[49] Katarakt progresyonunun da birden fazla DEX enjeksiyonu ve daha uzun takip süresinden sonra gelişmesinin daha olası olduğu bildirilmiştir.^[29, 50, 51]

Gerçek yaşam çalışmalarının en önemli kısıtlılığı sonucu etkileyen bütün faktörlerin kontrol altına alındığı garanti edilemeyeceğinden dolayı, retrospektif dizayndır.

Sonuç olarak DEX implantı, özellikle erken dönemde uygulandığında, uzun etki süresi ve görme keskinliğinde artış sağlaması ile anti-VEGF ajanlara iyi bir alternatif olmuştur. Kısa sürede ödem rezolüsyonu ve görme keskinliğinde artış sağlaması açısından anti-VEGF'lere üstünlük sağlamıştır.^[38, 52] Makula ödemi üzerindeki etkisi ortalama üçüncü ayda azalıyor gibi görünmektedir. Vizit sayısı azaltılması gereken hastalar için ilk seçenek olmuştur fakat muhtemel GİB artışı vizit sayısını artırabilir ve katarakt gelişimi daha erken bir cerrahi gerektirebilir. Anti-VEGF'e yanıtız RVT olgularında da DEX implantı görme keskinliğini artırıp, makula ödemini azaltabilir.^[31, 53] Tekrarlayan enjeksiyonların katarakt insidansında artışa neden olması dışında herhangi ek bir yan etkisi yoktur. GİB artışı tolere edilebilir bir yan etkisi olarak gözükmemektedir. Altı ayda bir yapılan veya ilk başvuru süresi uzun olan olgularda DEX implantının etkinliği azalıyor gibi durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ashraf M, Souka AAR, Singh RP. Central retinal vein occlusion: modifying current treatment protocols. *Eye*. 2016;30(4):505-514.

- Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983;90(5):458-474.
- Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 1993;111(8):1087-1095.
- Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural History of Visual Outcome in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118(1):119-133.
- Zhou JQ, Xu L, Wang S. The 10-Year Incidence and Risk Factors of Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2013;120(4):803-808.
- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N. 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.
- Lindholm J, Tuuminen R. Intravitreal bevacizumab injections versus dexamethasone implant for treatment-naïve retinal vein occlusion related macular edema. 2017; 124(1):2107-2112.
- Fan C, Wang Y, Ji Q, Zhao B, Xie J. Comparison of Clinical Efficacy of Intravitreal Ranibizumab with and without Triamcinolone Acetonide in Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Curr Eye Res*. 2014;39(9):938-943.
- Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 1996;114(5):545-554.
- Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2010;224(1):8-15.
- Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, Chidlow G, Graham M, Melena J. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(1):91-147.
- Bandello F, Parravano M, Cavallero E. Prospective evaluation of morphological and functional changes after repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res*. 2015;53(4):207-216.
- Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1425-1433.
- A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1434-1444.
- Goff MJ, Jumper JM, Yang SS. Intravitreal triamcinolone acetonide treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina*. 2006;26(8):896-901.
- Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY. Interventions for Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2007;114(3):507-519.
- Aggermann T, Brunner S, Krebs I. A prospective, randomised, multicenter trial for surgical treatment of central retinal vein occlusion: results of the Radial Optic Neurotomy for Central Vein Occlusion (ROVO) study group. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(4):1065-1072.
- Bressler NM, Schachat AP. Management of Macular Edema from Retinal Vein Occlusions: You Can Never Have Too Many Choices. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1061-1063.
- Rezar-Dreindl S, Eibenberger K, Pollreis A. Effect of intravitreal dexamethasone implant on intra-ocular cytokines and chemokines in eyes with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(2):119-127.
- Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, Kubicek MF. Clearance of Triamcinolone From Vitreous. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(10):1567-1569.
- 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. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1101.
- Aref AA, Scott IU, Oden NL. Incidence, Risk Factors, and Timing of Elevated Intraocular Pressure After Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(9):1022.
- Sawada O, Ohji M. Retinal Vein Occlusion. In: *Developments in Ophthalmology*. Vol 55. ; 2016:147-153.
- Sun Y, Qu Y. Comparison of intravitreal bevacizumab with intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(6):1234-1239.
- Jin ZY, Zhu D, Tao Y, Wong IY, Jonas JB. Meta-Analysis of the Effect of Intravitreal Bevacizumab Versus Intravitreal Triamcinolone Acetonide in

Central Retinal Vein Occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(9):826-831.

26. Kim J, Lee T, Kim C, Kim J, Yoo S. Short-term efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema secondary to retinal vein occlusion that is refractory to intravitreal bevacizumab. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(1):25.

27. Alshareef RA, Garg SJ, Hsu J, Vander J, Park C, Spirn MJ. Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection for Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion Persisting Despite Multiple Intravitreal Bevacizumab Injections. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(6):512-516.

28. Haller JA, Bandello F, Belfort R. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1134-1146.

29. Haller JA, Bandello F, Belfort R. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology.* 2011;118(12):2453-2460.

30. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(1):80-86.

31. Eter N, Mohr A, Wachtlin J. Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion: real-life data from a prospective, multicenter clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(1):77-87.

32. Korobelnik J-F, Kodjikian L, Delcourt C. Two-year, prospective, multicenter study of the use of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in the clinical setting in France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(12):2307-2318.

33. Baptiste D, Lam W-C, Albani D. Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1255.

34. Bezatis A, Spital G, Höhn F. 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(5):340-347.

35. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol.* 2016;169 (Comrade C):258-267.

36. Winterhalter S, Eckert A, Vom Brocke GA. Real-life clinical data for dexamethasone and ranibizumab in the treatment of branch or central retinal vein occlusion over a period of six months. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 134(11):1-13.

37. Mayer W, Hadjigoli A, Wolf A, Herold T, Haritoglou C. Vergleich von intravitrealem Dexamethason-Implantat mit intravitrealem Ranibizumab als Erstbehandlung des Makulaödems bei retinalen venösen Gefäßverschlüssen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015;232(11):1289-1296.

38. Chiquet C, Dupuy C, Bron AM, et al. Intravitreal dexamethasone implant versus anti-VEGF injection for treatment-naïve patients with retinal vein occlusion and macular edema: a 12-month follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(12):2095-2102.

39. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP. Ranibizumab for Macular Ede-

ma following Central Retinal Vein Occlusion. Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1124-1133.

40. Hattenbach L-O, Feltgen N, Bertelmann T. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol.* 2018;96(1):10-18.

41. Yeh W-S, Haller JA, Lanzetta P. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1190-1198.

42. Querques L, Querques G, Lattanzio R. Repeated Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex®) for Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica.* 2013;229(1):21-25.

43. Parodi MB, Iacono P, De Benedetto U, Cascavilla M, Bandello F. Rebound effect after intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(6):566-568.

44. Rishi P, Kuniyal L, Mathur G, Rishi E. Short-term results of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX®) in treatment of recalcitrant diabetic macular edema: A case series. *Oman J Ophthalmol.* 2012;5(2):79.

45. Mathew R, Pearce E, Muniraju R, Abdul-Hey A, Sivaprasad S. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1). *Eye.* 2014;28(3):318-326.

46. Winterhalter S, vom Brocke GA, Klamann MK, Müller B, Jousen AM. Monthly micropertimetry (MP1) measurement of macular sensitivity after dexamethasone implantation (Ozurdex) in retinal vein occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(11):1873-1882.

47. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(8):1040-1044.

48. Capone A, Singer MA, Dodwell DG. 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.

49. Augustin AJ, Holz FG, Haritoglou C. Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica.* 2015;233(1):18-26.

50. Reid GA, Sahota DS, Sarhan M. Observed Complications From Dexamethasone Intravitreal Implant For The Treatment Of Macular Edema In Retinal Vein Occlusion Over 3 Treatment Rounds. *Retina.* 2015;35(8):1647-1655.

51. Haller JA, Bandello F, Belfort R. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1134-1146.

52. Yumusak E, Buyuktortop N, Ornek K. Early Results of Dexamethasone Implant, Ranibizumab, and Triamcinolone in Macular Edema Due to Branch Retinal Vein Occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(1):54-59.

53. Tsvetkov 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(2):145-151.



Prof. Dr. Özcan KAYIKÇIOĞLU

1967 Aydın doğumluyum. İlk öğrenimimi Aydın'da, Ortaokul ve lise eğitimimi 1978-1983 yılları arasında Bornova Anadolu Lisesinde tamamladım. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini 1990 yılında bitirerek Tıp Doktoru oldum, aynı üniversitede Göz Hastalıkları Anabilim Dalında (1991-1996) ihtisasımı yaptım. 1998 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesinde Yardımcı Doçent olarak çalışmaya başladım. 2002 senesinde Göz Hastalıkları Doçenti, 2007 yılında Profesör oldum.

1998 yılından beri Celal Bayar Üniversitesi Retina ve Glokom Birimlerinde çalıştım. Japonya Gunma Üniversitesi'nde Prof Shoji Kishi (International Council Ophthalmology Fellow 3 ay- 2003) ve ABD, San Diego, UCSD Shiley Göz merkezinde Prof. William Freeman ile (vitreoretinal Uvea Fellow- Bir yıl-2004-2005) vitreoretinal cerrahi üzerinde fellowluk ve çalışmalar yaptım. 2007-2010 yılları arasında Üniversite Hastanesi Başhekimliği ve Anabilim Dalı Başkanlığı, Türk Oftalmoloji Derneği İzmir Şubesi Başkanlığı (2014-2016) ve sekreterliği görevlerinde bulundum.

Yaşa bağlı maküler dejenerans, 23G ve 25G dikişsiz vitreoretinal cerrahi, göziçi ilaç enjeksiyonları (IVTA, Anti VEGF) diyabetik hastalarda vitreoretinal cerrahi ve retinal laser uygulamaları, dirençli göz tansiyonu olgularının tedavisi, katarakt cerrahisi ve komplikasyonlarının giderilmesi üzerine yoğunlaşmış durumdayım.