

DERLEME REVIEW

Santral Retinal Ven Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödeminde Tedaviye Yanıtsızlık, Tedaviye Direnç, İlaç Değişimleri ve Kombine Tedaviler

Nonresponsiveness, Resistance to the Treatment, Drug Switch And Combined Treatments in Macular Edema Secondary To Central Retinal Vein Obstruction

Burak TURGUT*/ORCID No: 0000-0002-5393-0557, Feyza ÇALIŞ KARANFİL**/ORCID No: 0000-0001-6344-5662,

Onur ÇATAK**/ORCID No: 0000-0002-2849-6269

*Prof Dr, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

**Dr. Öğrt. Üyesi, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Dr. Öğrt. Üyesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Burak TURGUT, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 17020, Çanakkale, Türkiye Tel./Phone: +90 286 218 00 18 E-posta/E-mail: burakturgut@comu.edu.tr

ÖZ

Retinal ven tıkanıklıkları (RVT), diyabetik retinopatiyi takiben ikinci en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT)'nda görme kaybı retinal iskemisi, makular iskemisi, makula ödemi veya neovasküler komplikasyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. SRVT'nda makula ödemi, inflamasyon ve yükselen VEGF düzeylerine bağlı olarak vasküler geçirgenliğin artması ve kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak gelişebilmektedir. SRVT olgularında tedaviye direnç ve/veya yanıtsızlık olguların yaklaşık 1/3'ünde gelişmektedir. Rölatif afferent pupil defekti, vitreomaküler traksiyon, azalmış maküler ve periferik retinal perfüzyon varlığı, yüksek kan üre ve kreatinin değerleri, diğer sitokin ve faktörlere etkisizlik, tedaviye geç başlanması, VEGF reseptör regülasyon artışı, ileri yaş, santral makula kalınlığının yüksek olması daha önce tedavi uygulanmış olması tedaviye direnç ve/veya yanıtsızlık için risk faktörleridir. Tedaviye dirençli/yanıtsız olgularda bir Anti-VEGF'in diğeriyle değiştirilmesi veya ve/veya steroidlerle kombine tedaviler ile görme keskinliği, santral makula kalınlığı ve enjeksiyon sayısı üzerine olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Santral retinal ven tıkanıklığı, makula ödemi, tedaviye yanıtsızlık, tedaviye direnç.

ABSTRACT

Retinal vein occlusion (RVO) is the second most common retinal vascular disease following diabetic retinopathy. Visual loss in central retinal vein occlusion (CRVO) may occur due to retinal ischemia, macular ischemia, macular edema or neovascular complications. In CRVO, macular edema can develop due to increased vascular permeability due to inflammation and elevated VEGF levels, and breakdown of the blood-retina barrier. In cases with CRVO, resistance and/or nonresponsiveness to the treatment develops in about one of three of the cases. The presence of relative afferent pupillary defect, vitreoretinal traction, poor macular and peripheral retinal perfusion, high blood urea and creatinine levels, ineffectiveness to other cytokines and factors, delay in the initiation of the treatment, VEGF receptor up-regulation, advanced age are risk factors for non-responsiveness. Positive results on visual acuity, central macular thickness and number of injections can be obtained by replacing one Anti-VEGF agent with another and/or by combined treatments with steroids in treatment of the resistant/non-responsive cases.

Keywords: Central retinal vein occlusion, macular edema, non-responsiveness to treatment, treatment resistance.

GİRİŞ

Retinal ven tıkanıklıkları (RVT), diyabetik retinopatiyi takiben ikinci en sık görülen retinal vasküler hastalıktır.^[1] Retinal ven tıkanıklıklarının %20'sini santral retinal ven tıkanıklıkları (SRVT) oluştururken, %80'ini retinal ven dal tıkanıklıkları oluşturur.^[1,2]

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) önemli bir görme kaybı nedenidir ve tedavideki tüm ilerlemelere rağmen körlükle sonuçlanabilir.^[3] SRVT' de görme kaybı, makula iskemisi ya da ödemi, retinal iskemisi ve buna bağlı gelişen neovasküler komplikasyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.^[2,3] İskemik tipte görme

prognozu iskemik olmayan tipe göre daha kötüdür. Görme prognozunu belirleyen bir diğer önemli faktör ise başlangıç görme keskinliğidir. Başlangıç görme keskinliği ne kadar düşükse görme prognozu da o kadar kötü olmaktadır.^[4,5] SRVT tedavisinde öncelikle bu duruma yatkınlık yaratan sistemik faktörler (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite, hiperlipidemi, hematolojik hastalıklar, trombofilik hastalıklar) araştırılmalı ve kontrol altına alınmalıdır.^[6]

SRVT'nda makula ödemi, enflamasyon ve yükselen VEGF düzeylerine bağlı olarak vasküler geçirgenliğin artması ve kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.^[2,7] İnat-

çı makula ödemi bu olgularda önemli bir görme kaybı nedenidir. SRVT' na bağlı makula ödeminin tedavisinde intravitreal ajanlar uygulanabilmektedir. İntravitreal steroidlerin ve anti-VEGF' lerin SRVT'na bağlı makula ödeminin azalttıkları yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir.

Tedaviye direnç ve/veya yanıtızsızlık

Tüm bu tedavi seçenekleri ve güncel gelişmelere rağmen SRVT olgularında tedaviye direnç ve/veya yanıtızsızlık görülebilmektedir. Olguların yaklaşık olarak 1/3 ünün tedaviye yanıt vermediği bu olguların iskemik tipte olup yüksek VEGF düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir.^[8]

SRVT'nda tedaviye yanıt anatomik ve görsel fonksiyonların iyileşmesi ile değerlendirilir. Tedavi sonrası anatomik ve görsel sonuçları etkileyen faktörler daha önce yapılan çalışmalarda araştırılmış; genç yaş, iskemik olmayan tip, tedavi öncesi görme keskinliğinin iyi olması, santral makula kalınlığının az olması, elipsoid zon, eksternal limitan membran ve retina pigment epitel bütünlüğünün korunması, yumuşak eksuda olmaması ve erken tedavi uygulanmasının iyi görsel ve anatomik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca rölatif afferent pupil defekti olan olgularda sonuçların daha kötü olduğu bilinmektedir.^[8]

SRVT olgularının %20'sini oluşturan iskemik tipte başlangıç görme keskinliği daha düşük ve tedaviye yanıt da genellikle daha kötüdür.^[9] Yapılan bir çalışmada iskemik SRVT olgularının %1'nde başlangıç görme keskinliğinin 6/30 ve daha iyi olduğu, non-iskemik olguların ise %78 inde başlangıç görme keskinliğinin 6/30 ve daha iyi olduğu bildirilmiştir. Tedavi sonrası görme keskinlikleri değerlendirildiğinde ise iskemik SRVT olgularının %12'nde, non-iskemik olguların ise %83'nde görme keskinliğinin 6/30 dan iyi olduğu bildirilmiştir.^[10] Ayrıca non-iskemik tipte olan olguların 1/3' ünün takipte iskemik tipe döndüğü bilinmektedir. Tedaviye yanıtızsızlık veya rekürrens durumlarında bu faktör de akılda bulundurulmalıdır.^[9]

SRVT hastalarında makular nonperfüzyonun kötü görsel sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Anti-VEGF enjeksiyonu ile retinal perfüzyon stabilize edilebilmektedir. Aylık ranibizumab enjeksiyonu yapılan olgularda yapılmayanlara göre retinal nonperfüzyon alanlarının yüzdesi azalmaktadır. Ayrıca intermitan olarak yapılan enjeksiyonların retinal nonperfüzyonun progresyonunu durdurmadığı ve görme kaybına neden olduğu bildirilmektedir.^[9]

Sistemik ve biyokimyasal parametrelerin SRVT'na bağlı makula ödemi tedavisine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada üre ve kreatinin değerleri yüksek olan böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda tedaviye cevabın kötü olduğu bildirilirken, kan şekeri, lipid düzeyi, hemoglobin ve HbA1c düzeylerinin tedaviye yanıtı etkilemediği bildirilmiştir.^[11] Aynı çalışmada böbrek fonksiyonları bozuk olan kişilerde dolaşımda biriken toksik maddelerin nörotoksisite ve retinal vasküler hasara neden olarak SRVT olgularında tedaviye direnç gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir.^[11]

Günümüzde SRVT'na bağlı makula ödemi ve neovasküler komplikasyonların tedavisinde dünya genelinde kabul görmüş bir uygulama rehberi yoktur. Hasta bazında bireysel faktörler de göz önüne alınarak uygulanacak tedavi modalitesi seçilmektedir. Sıklıkla intravitreal ajanlar tedavide ilk basamağı oluştururlar. Etkinliklerinin iyi olması ve komplikasyon oranlarının düşük olması nedeni ile de SRVT'na bağlı makula ödemi tedavisinde anti-VEGF ajanlar sıklıkla ilk tercih olarak kullanılmaktadır.^[9] Hastalar

tedaviye yanıtlarına göre iyi veya erken yanıtı veya parsiyel yanıtı ve yanıtızsız olmak üzere sınıflanmaktadır. 3 ay üst üste aylık anti-VEGF enjeksiyonu sonrası santral maküler kalınlık (SMK) 250µm' nun üzerinde olanlar tedaviye yanıtızsız/parsiyel ya da geç yanıtı; SMK 250µm' nun altında olanlar ise iyi/erken yanıtı olgular olarak sınıflanmaktadır. Tedavinin 3. ayında hala makula ödemi olan olgularda görme artışı daha azdır ve daha çok sayıda enjeksiyon gereksinimi olmaktadır.^[11-13] Bu olgularda 6 yükleme dozunun tamamlanması önerilmektedir. Sonrasında hala makula ödemi devam ediyorsa ilaç değişimi düşünülebilir.^[9] Sharareh ve arkadaşları 3 ay üst üste aylık intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrasında makula ödeminde %1'den daha az azalma olanları tedaviye yanıtızsız, en az %10 azalma olanları ise tedaviye kısmi yanıtı olarak değerlendirilmektedir.^[14] Buradan da anlaşılabileceği üzere SRVT olgularında tedaviye yanıtın belirlenmesinde 3. ayda sapta-nan görme keskinliği ve SMK oldukça önemlidir. Tedaviye yanıtızsız veya kısmi yanıtı olgular enjeksiyon sonrası en az 1 yıl boyunca aylık muayene ile takip edilmelidir.^[9]

SRVT olgularında enflamatuar bir sitokin olan VEGF'ün düzeyleri artmaktadır. Anti-VEGF ajanlar sadece VEGF' ü bloke ederler. Ancak SRVT'nda bunun yanında IL-6 ve 8 gibi çeşitli sitokinler, angiopoietin (Ang)-2, platelet derived growth factor (PDGF)-AA, transforming growth factor (TGF)-β1, ve matrix metalloproteinazları gibi enflamatuar faktörler de artmaktadır.^[14, 15] Anti-VEGF ajanlara dirençli olgularda bu sayılan faktörlerin de etken olduğu düşünülmektedir. Steroidler VEGF-A ekspresyonunu azaltmanın yanında diğer enflamatuar mediyatörleri de bloke ederler. Bu yolla anjiogenezi kontrol edip sınırlarlar, retinal sıvı homeostazisini düzenleyip makula ödeminin azaltırlar, vasküler geçirgenliği azaltırlar, antiapoptotik ve antiproliferatif etki gösterirler.^[14, 15]

Periferik retinal non-perfüzyon alanının tedavi yanıtına etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada iskemi indeksi %10'un üzerinde olan olgularda SMK'nın daha fazla, görme keskinliğinin ise daha düşük olduğu ve bu olgularda tedaviye direnç görülebileceği bildirilmiştir.^[16]

İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu uygulanan SRVT olgularının bir kısmında ise tedaviye iyi yanıtı bir süre sonra makula ödemi tekrar edebilmektedir. Bu rebaund etkinin VEGF reseptör regülasyon artışına bağlı olduğu düşünülmektedir.^[16,17]

Tedaviye direncin bir diğer nedeni de vitromaküler traksiyon varlığıdır.^[13]

SRVT'da tedaviye direnç veya yanıtızsızlık için olası risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir. Yapılan bir çalışmada uzun süreli makula ödemi olan olgularda geri dönüşümsüz makula hasarına bağlı olarak tedaviye yanıtın azalabileceği, erken dönemde tedaviye başlanarak tedaviye yanıtızsızlık ve rekürrens olasılığının azaltılabileceği bildirilmiştir.^[18]

SRVT'na bağlı makula ödemi tedavisinde anti-VEGF'lere yanıtı etkileyen faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada başlangıç görme keskinliğinin düşük olması, daha önceden tedavi uygulanmış olması ve SMK'nın yüksek olmasının tedaviye yanıtı olumsuz etkilediği; yaş, cinsiyet, eşlik eden glokom, diyabet ve hipertansiyonun için yanıtı etkilemediği bildirilmiştir.^[19]

SRVT'na bağlı makula ödemi tedavisinde anti-VEGF'lere yanıtı etkileyen faktörlerin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise genç yaş ve SMK'nın yüksek olmasının tedaviye yanıtı olumsuz etkilediği; süre, başlangıç görme keskinliği, kistoid makula ödemi ve sub-retinal sıvı varlığının ise yanıtı etkilemediği bildirilmiştir.^[20]

Anti-VEGF tedavisine yanıtızsızlık için olası risk faktörleri
Rölatif afferent pupil defekti
Kötü maküler perfüzyon
Yüksek üre ve kreatinin değerleri
Diğer sitokin ve faktörlere etkisizlik (IL-6 ve 8, Ang-2, PDGF-AA, TGF- β 1, matrix metalloproteinazlar)
Tedaviye geç başlanması
Vitreomaküler traksiyon varlığı
Azalmış periferik retinal perfüzyon
VEGF reseptör regülasyon artışı
İskemik tip
İleri yaş
Santral makula kalınlığının yüksek olması
Yaygın retinal non-perfüzyon varlığı
Daha önce tedavi uygulanmış olması

Tablo 1. Santral retinal ven tıkanıklığına bağlı maküler ödemde anti-VEGF tedavisine yanıtızsızlık için olası risk faktörleri.

Yapılan bazı çalışmalarda SRVT olgularında göz içi VEGF ve IL-6 düzeylerinin arttığı ve bu artışın retinal non-perfüzyon ve makula ödeminin ağırlığı ile korele olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmalarda SRVT olgularının %30'unda VEGF düzeylerinin normal olduğu ve bunun anti-VEGF tedaviye yanıtızsızlık ve dirençle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. [21, 22]

Tedaviye dirençli olgularda ilaç değişimi ve/veya kombine tedaviler denenebilir.

İlaç Değişimleri ve Kombine Tedaviler

Persistan maküler ödemli gözlerde ve anti-VEGF ajanlara karşı yetersiz yanıtı tıbbi yaklaşım konusunda hala tam bir fikir birliği yoktur. Anti-VEGF'ler arasında ilaç değişimi diyabetik maküler ödem ve yaşa bağlı maküler dejenerasyonda sıkça uygulanan bir yöntemken SRVT'li hastalarla ilgili veriler kısıtlıdır.

De Niro ve arkadaşları en az 6 ay süresince aylık bevacizumab enjeksiyonu yapılan persistan maküler ödemli 6 retinal ven oklüzyonlu hastanın ranibizumaba geçiş sonrası 592 μ m olan SMK değerinin ilk vizitte 346 μ m'ye düştüğünü saptamışlardır. Görme keskinliği düzeyi 4 hastada iyileşme göstermiş 2 hastada stabil kalmıştır. Ortalama takip süresi 13 ay olan hastaların beşinin makula ödemi için aylık enjeksiyonları devam etmiştir. [23]

Eadie ve arkadaşları en az 10 ay boyunca aylık ranibizumab veya bevacizumab enjeksiyonu yapılan 6 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, hastaların aflibercepte geçişiyle beraber SMK'da 3. ayda 290 μ m azalma tespit etmişlerdir. Bu hastaların 4'ünde görme keskinliğinde artış saptanmıştır. [24] Benzer şekilde Lehmann-Clarke ve arkadaşları 6 ay boyunca aylık ranibizumab tedavisi uygulanan SRVT'li 6 hastanın aylık aflibercepte geçiş sonrası ortalama 9,2 harf kazancı ve SMK'da da ortalama 248,0 μ m azalma tespit etmişlerdir. [25] Pfau ve arkadaşları ranibizumab veya bevacizumab enjeksiyonu yapılan 48 ay takipli 13 hastaya aflibercepte geçiş sonrası 1. yıl takiplerinde ortalama enjeksiyon aralığının 0,51 ay uzadığı ve relaps aralığının da 3,02 hafta arttığını tespit etmişlerdir. Ortalama harf kazancının da 66,15'ten 76,54'e yükseldiği ve ortalama SMK'da 195,84 μ m azalma olduğunu tespit etmişlerdir. [26] Bir diğer çalışmada Papakostas ve arkadaşları diğer anti-VEGF'lere dirençli maküler ödem olan SRVT'li 42 hastanın aflibercepte geçiş sonrası 14. ay sonunda ortalama görme keskinliği 20/126'dan 20/100'e çıkmış, SMK da 536 μ m'den 279 μ m'ye düşmüştür. Ortalama enjeksiyon sayısı 7 olan bu çalışmada enjeksiyon aralığı da

5,6 haftadan 7,6 haftaya çıkmıştır. [27] Konidaris ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada daha önce en az 3 doz ranibizumab uygulanmış dirençli maküler ödemli 29 SRVT hastası değerlendirilmiştir. Ortalama ranibizumab enjeksiyon sayısı 4,5 olan bu hastalara son enjeksiyon üzerinden en az bir ay geçtikten sonra dirençli maküler ödem için aflibercept tedavisine geçilmiştir. Hastalar en az 24 hafta takip edilmiş olup ödem rezolüsyonu için uygulanan aflibercept sayısı ortalama 2,19'dur. Maküler ödem ortalama 633.67 $\pm$ 242.42'den 234.62 $\pm$ 78.28'e gerilemiş, görme keskinliği düzeyi de log MAR 1,34 $\pm$ 0,66'dan 0,91 $\pm$ 0,73'e artış göstermiştir. Bu çalışmada daha az enjeksiyon sayısı ile iyi anatomik ve görsel sonuç elde edilmiştir. [28]

Anti-VEGF'lere yetersiz yanıt durumunda ek olarak intravitreal steroid kombinasyonu kullanımının etkili olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ranibizumab dirençli maküler ödem bulunan 11 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalara tek doz intravitreal deksametazon implant (Ozurdex) uygulanmış ve hastaların 2. 3. ve altıncı ay görme keskinliği ve SMK değerlerine bakılmıştır. İlk aylarda görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiş ancak 6. ayda bu seviye korunamamıştır. Yine enjeksiyon sonrası 2. ve 3. aylardaki SMK'daki azalma 6. aya göre daha belirgindir. [29]

Retinal ven oklüzyonuna sekonder kistoid maküler ödem gelişen ve başlangıçta intravitreal bevacizumab ile tedavi edilip sonra intravitreal deksametazon implantı veya prezervansız triamsinolon asetonid uygulanan 74 hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada ortalama maküler kalınlık anlamlı olarak azalmasına rağmen en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Aylık ortalama enjeksiyon sıklığı ortalama 0,66 $\pm$ 0,18'den 0,26 $\pm$ 0,08'e düşmüştür. Bu azalma deksametazon grubunda daha belirgindir. Fakik hastalar arasında katarakt cerrahisi triamsinolon grubunda 2 hastaya (%16,6), deksametazon grubunda ise 1 hastaya (%12,5) uygulanmıştır. Göz içi basıncı triamsinolon grubunda 15 hastada (%38) 21 mmHg üzerine çıkarken bu sayı deksametazon grubunda 11 hastada (%31) gözlenmiştir. [30]

Ven oklüzyonuna sekonder dirençli makula ödemi bulunan ve öncesinde çok sayıda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış 18 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalara intravitreal deksametazon tedavisi uygulanmış ve SMK'da ortalama 146,8 $\pm$ 33,65 μ m azalma izlenmiştir. Göz içi basıncı ortalama 3,33 $\pm$ 0,66 artış göstermiştir. [31]

SRVT'de anti-VEGF ile steroidlerin intravitreal uygulanmasının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada bir gruba 0,5 mg ranibizumab önce aylık ardından pro re nata (PRN) şeklinde, diğer gruba ise deksametazon implantı ve PRN sham uygulaması yapılmıştır. Altı aylık sonuçların değerlendirildiği bu çalışmada 1. ve 2. aylarda ranibizumab ve deksametazon arasında görme keskinliği açısından bir fark gözlenmemiş, 3. aydan 6. aya kadar ise ranibizumab grubunda harf kazancı belirgin şekilde daha yüksek (2,96 harfe karşılık 12,86 harf) gözlemlenmiştir. Çalışmada deksametazon implant bir kez uygulanırken ortalama ranibizumab enjeksiyon sayısı 4,52 olmuştur. Oküler yan etkiler deksametazon grubunda daha fazla gözlenmiştir. [32]

Retinal ven oklüzyonlu 33 hastanın yer aldığı bir çalışmada altı hafta öncesine kadar anti-VEGF tedavisi uygulanmış dirençli maküler ödem bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. SMK 300 μ m üzeri ve görme keskinliği 20/40 altı olan bu hastalara ilk vizitte intravitreal bevacizumab yapılmış ve 2 hafta sonraki 2. vizitte de 0,7 mg deksametazon implant uygulanmıştır. Aylık takip edilen

hastalarda 50 µm üzeri SMK artışında ya da görme keskinliğinde 6 harf düşüş gözlemlendiğinde bevacizumab enjeksiyonu ilave edilmiştir. 6 aylık takip sürecinde hastaların %82'sine (28) en az bir enjeksiyon daha uygulanmış 6 hastaya ise (%18) ilave enjeksiyon uygulanmamıştır. Ortalama ilave enjeksiyon zamanı 125,9±25,5 gündür. Görme keskinliği ise bir hasta hariç artış göstermiştir (%97). SRVT hastalarında SMK 6. ayın sonunda ortalama olarak 208 µm azalmıştır. Kombinasyon tedavisi ile görme keskinliğinde artış gözlenmiş ve enjeksiyonlar arasındaki zaman aralığının uzadığı izlenmiştir. İkinci vizitte SMK sadece hastaların %38'inde 300 µm altında iken, deksametazon implantın uygulanmasından sonra bu oran %68'e çıkmıştır. [33]

Bevacizumab monoterapisi ile deksametazon ilave edilen kombine tedavinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada retinal ven tıkanıklığı bulunan 30 göz değerlendirilmiştir. İlk vizitte hastalara intravitreal bevacizumab uygulanmıştır. Bir hafta sonra hastalar ikiye ayrılmış, ilk gruba 0,7 mg deksametazon implant (kombine), ikinci gruba ise sham enjeksiyonu yapılmıştır (monoterapi grubu). SMK 250 µm üzeri olan hastalara aylık bevacizumab uygulanmış ve kombine grupta ikinci implant 4. veya 5. aylarda yine SMK 250 µm üzeri olan hastalara uygulanmıştır. 6. ay sonunda uygulanan bevacizumab enjeksiyonu sayısı kombine olan grupta ortalama 2 iken sadece bevacizumab yapılan grupta 3'tür. SMK kombinasyon grubunda 55,6±39,7 µm azalırken monoterapi grubunda 45,4±100,1 µm artmıştır. Altıncı ayın sonunda kombinasyon grubunda 11 hastanın 7'sinde, monoterapi grubunda ise 14 hastanın 2'sinde SMK'nın 250 µm altında olduğu saptanmıştır. Görme keskinliğinde ise 6. ay sonunda kombinasyon grubunda 0,1±13,3 harf kazancı varken monoterapi grubunda ise 2,3±7,7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada anatomik olarak daha iyi bir sonuç elde edilmesine rağmen görme keskinliği üzerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. [34]

Sonuç olarak, intravitreal anti-VEGF tedavisi maküler ödemli SRVT hastalarında ilk tercihtir. Tedaviye dirençli vakalarda yaklaşım anti-VEGF/intravitreal steroid değişimi veya steroid kombinasyonu kullanılabilir ancak ileriki dönemde daha geniş prospektif çalışmalarla bu konuda rehber ve algoritma geliştirilmesi mümkündür.

KAYNAKLAR

- Wang HY, Li X, Wang YS, Li MH, Su XN, Zhu JT. Intravitreal injection of bevacizumab alone or with triamcinolone acetonide for treatment of macular edema caused by central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(1):89-94.
- Ip M, Hendrick A. Retinal Vein Occlusion Review. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2018;7(1):40-45.
- Topbaş S. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Güncel Tedavisi. *Ret - Vit* 2004;12: Özel Sayı: 239-243.
- The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115(10):486-91.
- The Central Vein Occlusion Study. Baseline and early natural history report. *Arch Ophthalmol* 1993;111(8):1087-95.
- McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell Pet al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1113-23.
- Ip MS, Scott IU, Van Veldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127(9):1101-14.
- Ach t, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:155-59.
- Ashraf M, Souka AA, Singh RP. Central retinal vein occlusion: modifying current treatment protocols. *Eye (Lond)*. 2016;30(4):505-14.
- Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011; 118(1): 119-33.
- Jiang Y, Mieler WF. Update on the Use of Anti-VEGF Intravitreal Therapies for Retinal Vein Occlusions. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(6):546-553.
- Madanagopalan VG, Kumari B. Predictive Value of Baseline Biochemical Parameters for Clinical Response of Macular Edema to Bevacizumab in Eyes With Central Retinal Vein Occlusion: A Retrospective Analysis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017. doi: 10.22608/APO.2017205
- 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(5): 1057-63.
- Sharareh B, Gallemore R, Taban M, Onishi S, Wallsh J. Recalcitrant macular edema after intravitreal bevacizumab is responsive to an intravitreal dexamethasone implant in retinal vein occlusion. *Retina* 2013; 33(6): 1227-31.
- Laine I, Lindholm JM, Ylinen P, Tuuminen R. Intravitreal bevacizumab injections versus dexamethasone implant for treatment-naïve retinal vein occlusion related macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11: 2107-12.
- Singer M, Tan CS, Bell D, Sadda SR. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal veinocclusion. *Retina*. 2014;34(9):1736-42.
- Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, Nasir M, See R, Norton T. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 2008;115:47-54.
- Yamada R, Nishida A, Shimozone M et al. Predictive factors for recurrence of macular edema after successful intravitreal bevacizumab therapy in branch retinal vein occlusion. *Japan J Ophthalmol*. 2015;59:389-93.
- Januschowski K, Feltgen N, Pielen A, Spitzer B, Rehak M, Spital G et al. Predictive factors for functional improvement following intravitreal bevacizumab injections after central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(3):457-62.
- Wang MZ, Feng K, Lu Y, Qian F, Lu XR, Zang SW, Zhao L. Predictors of short-term outcomes related to central subfield foveal thickness after intravitreal bevacizumab for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(1):86-92.
- Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, Mishima HK. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(3):309-15.
- Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009;116(1):187-93.
- De Niro JE, Fu AD, Johnson RN, McDonald HR, Jumper JM, Cunningham E, et al. Intravitreal ranibizumab for persistent macular edema in retinal vein occlusion unresponsive to bevacizumab. *Retin Cases Brief Rep*. 2013;7(3):220-4.
- 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.
- 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.
- Pfau M, Fasnacht Riederle H, Becker MD, Graf N, Michels S. Clinical outcome after switching therapy from ranibizumab and/or bevacizumab to aflibercept in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res*. 2015;54:150-6.
- Papakostas TD, Lim L, van Zyl T, Miller JB, Modjtahedi BS, Andreoli CM, et al. Intravitreal aflibercept for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion in patients with prior treatment with bevacizumab or ranibizumab. *Eye (Lond)*. 2016;30:79-84.

28. Konidaris V, Al-Hubeshy Z, Tsaousis KT, Gorgoli K, Banerjee S, Empeslidis T. Outcomes of switching treatment to aflibercept in patients with macularoedema secondary to central retinal vein occlusion refractory to ranibizumab. *Int Ophthalmol*. 2018;38(1):207-13.

29. Manousaridis K, Peter S, Mennel S. Outcome of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of ranibizumab resistant macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*. 2017;37:47-53.

30. Ozkok A, Saleh OA, Sigford DK, Heroman JW, Schaal S. THE OMAR STUDY: Comparison of ozurdex and triamcinolone acetonide for refractory cystoid macular edema in retinal vein occlusion. *Retina*. 2015;35:1393-400.

31. Sharareh B, Gallemore R, Taban M, Onishi S, Wallsh J. Recalcitrant macular edema after intravitreal bevacizumab is responsive to an intravitreal dexamethasone implant in retinal vein occlusion. *Retina*. 2013;33(6):1227-31.

32. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus EM, Schmitz-Valckenberg S et al. COMRADE-C Study Group. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:258-67.

33. Singer MA, Bell DJ, Woods P, Pollard J, Boord T, et al. Effect of combination therapy with bevacizumab and dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32(7):1289-94.

34. Maturi RK, Chen V, Raghinaru D, Bleau L, Stewart MW. A 6-month, subject-masked, randomized controlled study to assess efficacy of dexamethasone as an adjunct to bevacizumab compared with bevacizumab alone in the treatment of patients with macular edema due to central or branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1057-64.



Prof. Dr. Burak TURGUT

1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp eğitimini, 2001 Kasım'ında aynı üniversitenin Göz Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık eğitimini tamamlamıştır. 2002-2006 arasında Elazığ Devlet Hastanesinde uzman olarak çalışmıştır. 2006'da Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Yardımcı Doçent olarak atanmış, 2012 Nisan ayında Göz Hastalıkları Doçenti ünvanını almıştır. 2006 yılında bir süreliğine Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Glukom Birimi'nde "Pediatrik Glukomlar" konusunda ve 2007 yılında İstanbul Retina Enstitüsü'nde "Tıbbi retina ve vitreoretinal cerrahi" konularında eğitim almıştır. 2017-2018 yıllarında Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmıştır. 2018 Eylül ayından beri Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Ulusal-uluslararası dergilerde 130'un üzerinde yayını bulunmaktadır.