

DERLEME REVIEW

Retinal Ven Dal Tıkanıklığı ve Maküla Ödeminde Ranibizumab Tedavisi ve Tedavi Rejimleri

Intravitreal Ranibizumab Treatment and Treatment Regimens in Macular Edema due to Branch Retinal Vein Occlusion

Onur ÇATAK*/ ORCID No: 0000-0002-2849-6269, Ülkü ÇELİKER**/ ORCID No: 0000-0002-9899-0959,

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

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

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Onur ÇATAK, Fırat Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim dalı, Üniversite Mah. 23119 ELAZIĞ

Tel./Phone: +90 505 395 38 93 E-posta/E-mail: dronurcatlak@gmail.com

ÖZ

Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) ikinci en sık gözlenen retinal vasküler hastalıktır. VEGF'in maküler ödem patogenezindeki rolünün anlaşılmasıyla birlikte, intravitreal anti-VEGF ajanlar RVDT tedavisinde en önemli tedavi basamağı olarak yerini almıştır. Bu derlemede retinal ven dal tıkanıklığı ve maküler ödemde intravitreal ranibizumab tedavisi ve tedavi rejimleri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Retinal ven dal tıkanıklığı, anti-VEGF, ranibizumab

ABSTRACT

Branch retinal vein occlusion (BRVO) represents the second most common retinal vascular disorder. With understanding of the role of VEGF in macular edema due to BRVO, intravitreal anti-VEGF agents are used as the most important therapeutic tool in the management of BRVO. In this review we try to discuss intravitreal ranibizumab treatment and treatment regimens in macular edema due to branch retinal vein occlusion.

Keywords: Branch retinal vein occlusion, anti-VEGF, ranibizumab

GİRİŞ

Diyabetik retinopatinin ardından görme kaybına yol açan en sık retina damar hastalığı retinal ven oklüzyonlarıdır.^[1] 40 yaş üzeri bireylerde prevalansı yaklaşık olarak %0,5'tir.^[2] Patogenezi halen tam olarak anlaşılamamakla birlikte hipertansiyon, ateroskleroz, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara, obezite, ileri yaş, hiperkoagülabilité, oküler inflamatuvar hastalıklar ve açık açılı glokom gibi çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır.^[3,4]

Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT), retinal ven tıkanıklıkları arasında en sık görülenidir.^[5] Diğerleri hemisferik ven tıkanıklığı ve santral retinal ven tıkanıklığıdır. RVDT maküla ödemi ve iskemiye yol açarak ciddi oküler morbiditeye yol açabilmektedir. Ödemin şiddeti tıkanıklığın konumuna göre değişir. Proksimaldeki tıkanıklıklar daha şiddetli ödeme sebep olmaktadır. Görme kaybının en sık sebebi maküler ödemdir. Diğer sebepler arasında disk ya da retinal neovaskülarizasyonun sebep olduğu vitreus hemorajisi veya neovasküler glokom ve traksiyonel retina dekolmanı yer almaktadır.

Maküler ödem tedavisi 1980'li yıllarda maküler grid laser fotokoagülasyon tedavisi ile başlayıp sonrasında da intravitreal kortikosteroid tedavisiyle ve son olarak anti-VEGF uygulaması ile devam etmiştir.^[6]

Retinal ven oklüzyonlu hastaların vitreus örneklerinde IL-6, IL-8, Endotelin-1 ve Vasküler Endotelial Growth Faktörün (VEGF) arttığı saptanmıştır.^[7]

Yapılan çalışmalarda retinal iskemi ve maküler ödemin şiddeti ile VEGF seviyeleri arasında doğrudan ilişki saptanmıştır.^[8-12]

Son yıllarda Anti-VEGF tedavisi en sık kullanılan tedavi şekli olmuştur.

Ranibizumab (Lucentis; Novartis, Basel, Switzerland)

Ranibizumab (Rbz) tüm aktif VEGF-A izoformlarını nötralize eden humanize edilmiş 48 kD büyüklüğünde monoklonal antikor parçasıdır. Retina içine penetrasyonun artırılması amacıyla anti-korun Fc kısmı çıkartılmıştır. Böylece molekülün yarılanma ömrü azaltılarak sistemik yan etki profili açısından daha güvenilir hale getirilmiştir. Santral retinal ven oklüzyonu ve retinal ven dal oklüzyonuna bağlı maküla ödeminde çok merkezli faz III çalışmaları ardından ilk FDA onayı alan anti-VEGF'tir.^[13,14]

Bu derlemede kanıta dayalı çalışmaların kurgu ve sonuçlarından bahsederek, Ranibizumabın RVDT'da etkinliği ve güvenilirliğine ışık tutmak amaçlanmıştır. Bu amaçla kronolojik sıra göz önüne alınarak bu çalışmalar incelenecektir.

Retinal Ven Dal Tıkanıklığında Ranibizumab Tedavileri ve Tedavi Rejimleri

BRAVO Çalışması:

Bu çalışma maküler ödem bulunan retinal ven dal oklüzyonlu hastalarda Rbz enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli, randomize, çift kör faz III klinik çalışmadır.^[15] Çalışmaya 397 hasta katılmıştır. Hastalar 0,3, 0,5 mg ranibizumab ve sham alan hastalar olmak üzere 3 gruba ayrılıp, gruplara ilk 6 ay aylık enjeksiyon uygulanmıştır. Takip eden 6 aylık gözlem periyodunda aylık pro re nata (PRN: gerektiğinde) şeklinde enjeksiyon uygulanmıştır. Bu dönemde ranibizumab grupları aynı dozlarda Rbz ile, sham grubu ise 0,5 mg Ranibizumab enjeksiyonu ile devam etmiştir. Enjeksiyon için en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyi (EİDGK) 20/40 ve altı veya santral fovea kalınlığı (SFK) 250 µm veya üzerinde olan hastalar baz alınmıştır. Aynı durumda olan hastalara 3. ve 9. aydan sonra olmak üzere bir kez laser tedavisine izin verilmiştir. Ek olarak laser endikasyonunda 3 ay önceki muayeneye göre 5 harf altında GK artışı olması ve 50 µm altında SFK azalması olması kriteri aranmıştır. Başlangıç ortalama harf skoru 54 harf civarındır. Hastaların ortalama ven tıkanıklığı süresi 3,5 aydır. 6. ayda sham grubunda kazanım 7,3 harfken 0,5 mg Rbz alan hastalarda ortalama 18,3 harf, 0,3 mg alanlarda ise 16,6 harf olarak bulunmuştur. Rbz enjeksiyonu yapılan hastalardaki görme artışı sham grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. PRN enjeksiyonlarıyla ikinci 6 ay da kazanım devam etmiştir. 12. ay sonunda da her iki Rbz grubunda kazanım sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 12 aylık dönemde 15 harf ve üzeri kazanım 0,3 mg Rbz grubunda %68 ve 0,5 mg Rbz grubunda %71 civarındadır. Santral foveal kalınlık azalması da sham ile kıyaslandığında 12. ayda da anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. 6. Ayda Rbz gruplarında 0,3 ve 0,5 mg gruplarında sırasıyla fovea kalınlığı 250 mikrometre altında kalma oranı %91 ve %84,7 olarak bulunmuştur. Sham grubunda ise bu oran %45 olarak bulunmuştur. 12. ayda bu oran Rbz grubunda sırayla % 83,6 ile %86,3 olarak bulunmuştur. Sistemik yan etki her iki grupta da 6'şar hastada gözlenmiş olup ortalama %4,5 civarı saptanmıştır. 0,3 mg Rbz grubunda bu hastaların üçü hipertansiyon, ikisi göz dışı kanama biri de iskemik inme iken 0,5 mg Rbz grubundaki 6 hastada ise hemorajik inme, akut miyokart infarktüsü, unstabil anjina, hipertansiyon, göz dışı kanama ve intestinal perforasyon mevcuttu. Oküler bulgular arasında en sık gözlenen 0,3 mg Rbz grubunda %4,5, 0,5 mg Rbz grubunda da %6,2 ile kataraktı. İkinci sıklıkta görülen yan etki ise 0,3 mg Rbz grubunda %5,2, 0,5 mg Rbz grubunda ise %1,5 oranında görülen vitreus hemorajisiydi. 12 aylık takip periyodunda endoftalmi sadece 0,5 mg Rbz grubunda bir olguda izlenmiştir.

HORIZON Çalışması:

BRAVO ve CRUISE çalışmasının devamı niteliğindedir. Çalışmada retinal ven oklüzyonu sonrası maküler ödemli hastalarda intravitreal Rbz tedavisinin uzun dönem etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır. BRAVO çalışmasını tamamlayan hastaların %85'i bu çalışmaya eklenmiştir (304 hasta). Hastalar 3 ay veya daha sık aralıklarla 24 ay boyunca takip edilmiş, görme keskinliğinin azalması ve maküla ödeminin 250 µm ve üzerinde olması kriter alınarak 0,5 mg Rbz enjeksiyonu uygulanmıştır. Görme keskinliği düzeyi 20/40 altında olan maküla ödemli hastalara kurtarma laser tedavisi uygulanmıştır. BRAVO çalışmasındaki bu üç grupta da 12. ay sonunda görme keskinliği stabil

kalmıştır. Hastaların %63'ü 12 aylık takibi tamamlamıştır. 15 harf ve üzeri kazanım oranı çalışma başlangıcına göre her üç grupta da stabil seyretmiştir. BRAVO çalışmasındaki sham grubunda bu oran %51,5 iken, 0,3 mg Rbz grubunda %50, 0,5 mg Rbz grubunda ise %60,3 olarak saptanmıştır. Anatomiye bakıldığında BRAVO çalışması başlangıcına göre sham grubundaki maküler ödemdeki azalma 304,2 µm, 0,3 mg Rbz grubunda 291,4 µm, 0,5 mg Rbz grubunda ise 330,6 µm'dir. 12 ay boyunca uygulanan enjeksiyon sayısı sham, 0,3 mg ve 0,5 mg Rbz gruplarında sırasıyla 2,0, 2,4 ve 2,1 olmuştur.

Oküler yan etki olarak en sık retinal hemoraji gelişmiştir. Bu komplikasyon sham, 0,3 mg ve 0,5 mg Rbz gruplarında sırayla %11,8, %24,3 ve %21,2 oranında gözlenmiştir. Konjonktival hemoraji görülme oranı gruplarda aynı sırayla %15,1, %20,4 ve %14,4'tür. Artmış intraoküler basınç düzeyi 2 hastada gözlenmiş olup bu hastalardan biri 0,3 mg Rbz grubu diğeri de 0,5 mg Rbz grubundadır. Sistemik yan etki olarak en sık gözlenen hipertansiyon olmuştur. Yan etki profili önceki çalışmalarla benzer bulunmuştur.^[16]

RETAIN Çalışması:

Horizon çalışmasında takip edilen 34 RVDT'li hasta bu çalışmaya alınmıştır. RVDT hastalarının ranibizumab sonrası uzun dönem görsel sonuçları ve enjeksiyon sıklığı değerlendirilmiştir.^[17]

Horizon çalışmasındaki tedavi protokolüne bağlı kalınmış, maküler ödem ve görme keskinliği düzeyine bakılarak hastalara 0,5 mg Rbz enjeksiyonu, laser veya kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalardan 28'inin 4. yılın sonundaki ortalama harf kazancı 20,1 olmuştur. BRAVO çalışmasının ilk altı ay sonundaki 18,6 harf kazancıyla benzer bir sonuç elde edilmiştir. Görme oranının tedavi ile 4. yılın sonunda da korunduğu gözlemlenmiştir. Çalışma sonunda çalışmaya dahil edilen 34 hastanın %68'i, BRAVO çalışmasının ilk dönemine göre 15 harf ve üzeri kazanmıştır. Aynı şekilde anatomik sonuçlar da benzer bulunmuş olup, BRAVO çalışmasındaki 6. aydaki santral foveal kalınlıktaki azalma 4. yıl sonunda da korunmuştur. Hastalar ortalama 50,2 ay takip edilmiş ve hastaların yarısında 6 aylık takiplerinde maküler ödemin kaybolduğu gözlenmiştir. Diğer yarısında ise her yıl ortalama 3 enjeksiyon gereksinimi olduğu görülmüştür. Hastaların yaklaşık %80'i 20/40 veya daha iyi görme keskinliğine kavuşmuştur. 53 aylık takip sürecinde ortalama enjeksiyon sayısı 14,8'tir. Yan etkilere bakıldığında oküler bulgular 4 hastada gözlenmekle beraber hiçbir intravitreal Rbz enjeksiyonu ile ilişkilendirilmemiştir. 13 hastada da sistemik yan etki gözlenmiş olup bu hastaların 12'sindeki bulguların önceden var olan sistemik hastalıklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

SHORE çalışması:

Takip süresi 15 ay olan PRN enjeksiyonları ile aylık Rbz enjeksiyonu yapılan retinal ven oklüzyonlu ve maküla ödemli 202 hastanın karşılaştırıldığı, faz IV klinik çalışmasıdır.^[18] Ven oklüzyonuna sekonder maküla ödemli tüm hastalara 7 kez aylık Rbz enjeksiyonu uygulanmıştır. Maküla ödemi ve görme keskinliği stabilizasyonu sağlanan hastalar, PRN uygulanan grup ve aylık enjeksiyona devam edilen grup olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Stabilizasyon göstermeyen hastaların ise aylık enjeksiyonları devam etmiştir. Çalışmanın amacı 7-15. aylar arası stabilizasyon sağlanan hastaların takibinde PRN enjeksiyonları ile aylık Rbz enjeksiyonlarının görsel ve anatomik sonuçlarını kıyaslamaktır.

15. ay sonunda her iki grup arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Görsel sonuçlara bakıldığında aylık enjeksiyon grubunda harf kazanımı 17,9 iken PRN grubunda 20,6 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Anatomik sonuçlara bakıldığında PRN grubunda 15 ayın sonunda maküler ödemdeki azalma ortalama 225 µm, aylık enjeksiyon yapılan grupta da 214 µm olarak saptanmış ve iki sonuç arasında istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ($p>0,05$). 15 aylık süreçte PRN grubunda yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 3,8'dir.

MARVEL Çalışması:

Bu çalışmada retinal ven dal oklüzyonuna bağlı maküler ödemli gözlerde intravitreal ranibizumab veya bevacizumab ile kombine grid lazerin etkinliği değerlendirilmiştir.^[19] Başlangıçta hastalara iki grup halinde ilk gruba intravitreal 0,5 mg Rbz ve ardından aylık PRN takibi, ikinci gruba da aylık PRN şeklinde 1,25 mg Bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. İlk 6 ay boyunca gözlem sırasında maküler kalınlıkta 50 µm artış olması, OKT'de yeni ya da dirençli subretinal sıvı veya kistoid retinal değişiklikler olması, maküler kalınlığın artışı ile beraber görme keskinliğinde 5 veya daha fazla harf kaybı varlığı durumlarında ilave enjeksiyon uygulanmıştır. 6 ile 12. aylar arasında ise OKT'de sıvı ile birlikte 5 ya da daha fazla harf kaybı olduğunda ilave enjeksiyon uygulanmıştır. Maküler kalınlıkta bir önceki ölçümle kıyaslandığında 50 µm artış olan veya 250 µm ve üzeri persistan ödem varlığında grid lazer tedavisi ilave olarak uygulanmıştır.

Görme keskinliği düzeylerine bakıldığında 12. ay sonunda 15 harf ve üzeri kazanım oranı Ranibizumab grubunda %64,9 ve Bevacizumab grubunda %60,5 bulunmuş olup 6. ay sonuçlarıyla benzerlik göstermiştir (Ranibizumab:%59,4 Bevacizumab:%57,8). Anatomik sonuçlarda 6. ayda maküler kalınlıktaki azalma ranibizumab grubunda 177,1 µm iken bevacizumab grubunda 201,7 µm, 12. ayın sonundaki azalma ise ranibizumab grubunda 165,7 µm iken bevacizumab grubunda 184,8 µm olarak bulunmuştur.

BRIGHTER Çalışması

BRVO'ya bağlı gelişen maküler ödemin neden olduğu görme azlığı gelişen 455 hastanın katıldığı açık uçlu, çok merkezli, faz 3 klinik çalışmasıdır.^[20] Hastalar 24 ay boyunca aylık takip edilmiş olup, kişiselleştirilmiş görme keskinliği stabilizasyon kriterleri göz önüne alınarak laserli ya da lasersiz PRN şeklinde uygulanan 0,5 mg ranibizumabın etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Hastalar; Sadece 0,5 mg Rbz uygulanan 183 hasta, 0,5 Rbz ile beraber laser uygulanan 180 hasta ve sadece laser uygulanan 92 hasta (6. aydan sonra 0,5 Rbz alternatif olarak ilave edilen) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. İlk 3 aylık enjeksiyondan sonra laser ilaveli veya ilavesiz Rbz grupları görme keskinliği stabilizasyon kriterleri doğrultusunda PRN tedavisi almışlardır. 6 ayda, her iki Rbz grubu, sadece laser alan grupla kıyaslandığında 6.0 harfe karşılık 14.8 harf kazanmıştır. Çalışmayı 380 hasta tamamlamış, laserli veya lasersiz Rbz grubunda, sadece laser tedavisi alan gruba göre harf kazancı anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur (Laserli Rbz grubu 17,3, Lasersiz Rbz grubu 15,5 laser grubu 11,6 harf). Rbz tedavisine laser ilave edilmesi enjeksiyon sayısını azaltmamıştır (11,4 enjeksiyona karşılık 11,3 enjeksiyon). Maküler ödemdeki azalma laser monoterapi grubuna göre laserli ve lasersiz Rbz gruplarında daha belirgin bulunmuştur (sırasıyla 197 µm'ye karşılık, 248,9 µm ve 224,7 µm).

Hastalarda neovasküler glokom ve iriste neovaskülarizasyon izlenmemiş olup ilacın güvenilirliği ile ilgili önceki çalışmalardan farklı bir bulgu saptanmamıştır.

İntravitreal uygulanan Anti-VEGF tedavilerin RVD'T'daki etkinlik ve yan etki profili açısından avantajları olmasına rağmen maküler ödemin erken rezolüsyonu ve enjeksiyon sayısının azaltılmasına yönelik kombinasyon tedavi rejimleri denenmektedir. Retinal ven oklüzyonuna sekonder maküler ödem bulunan 66 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalara 3 doz aylık 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. 3. ayın sonunda maküler ödemi gerileyen hastalar takip edilmiş, persistan maküler ödemli hastalar da retinal iskemi varlığında ranibizumab enjeksiyonuna devam edilmiş ve iskemik alanlara laser yapılmış, retinal iskemi olmayan maküler ödemli hastalara da intravitreal deksametazon implant uygulanmıştır (randOL protokolu). 12 aylık izlem sonunda %77 hastada görme keskinliğinde düzelme, %52 oranında 15 harf ve üzeri artış ve maküler kalınlıkta %97 azalma gözlenmiştir (ortalama 245 µm $p<0,001$). Bir yılın sonunda hastaların %76'sında ödem kaybolmuştur. Bir yıl içinde uygulanan toplam enjeksiyon sayısı ortalama 5,5'tur (2-11 arası). Hastaların %70'ine deksametazon implant uygulanmış olup, %82'sine de bir veya daha fazla laser tedavisi uygulanmıştır. RVD'T olan 28 hastadaki görme keskinliği artışı ve maküler kalınlıktaki azalma diğer hastalara göre daha belirgindir. Çalışmada karşılaştırmalı bir grup olmasa da BRAVO çalışmasında ödem rezolüsyonu için 12 ayda ortalama 8,4 Rbz enjeksiyonuna karşılık bu çalışmada 4,3 enjeksiyon yapılmıştır.^[21]

SONUÇ

RVD'T ikinci sıklıkta gözlenen retinal damar hastalığıdır. Maküler ödemin azalması ve görme keskinliğinin artmasında intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliği bir çok randomize, çok merkezli karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir. Enjeksiyon sıklığına bağlı yüksek maliyet, oküler ve sistemik yan etkiler, araştırmacıları daha az enjeksiyonla veya tedavi kombinasyonlarıyla aynı klinik etkiyi elde edebilecek farklı tedavi rejimlerine yönlendirmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol 2008;126(4):513–8
- 2- Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 1996;114:1243–1247.
- 3- Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. Retina 2013;33(5):901–910
- 4- Yau JW, Lee P, Wong TY, et al. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. Intern Med J 2008;38(12):904–910.
- 5- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. 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.
- 6- Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011;118(10):2041–2049.
- 7- Deobhakta A, Chang LK. Inflammation in retinal vein occlusion. Int J Inflam 2013;2013:438412.

8- Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120(4):795–802.

9- Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1644–1650.

10- Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Aqueous humour levels of cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eye* 2008; 22(1):42–48.

11- Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(2):160–165.

12- Jung SH, Kim KA, Sohn SW, Yang SJ. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2290–2296.

13- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP et al. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1124–1133.

14- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L et al. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1102–12.

15- Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB et al. Sustained benefits

from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(8):1594–602.

16- Heier JS, Campochiaro PA, Yau L et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial *Ophthalmology* 2012;119(4):802–9.

17- Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J et al. RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab. *Ophthalmology* 2014;121(1):209–19.

18- Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2432–42.

19- Narayanan R, Panchal B, Stewart MW et al. Grid laser with modified pro re nata injection of bevacizumab and ranibizumab in macular edema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL report no 2. *Clin Ophthalmol*. 2016;2;10:1023–9.

20- Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F et al. BRIGHTER Study Group. Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: 24-Month Results of the BRIGHTER Study. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1778–1787

21- Lip PL, Cikatricis P, Sarmad A et al. Efficacy and timing of adjunctive therapy in the anti-VEGF treatment regimen for macular oedema in retinal vein occlusion: 12-month real world result. *Eye*. 2018;32(3):537–545



Dr. Öğrt. Üyesi Onur ÇATAK

Dr. Öğretim Üyesi Onur Çatak, 1980 yılında Elazığ'da doğdu. 2004 yılında Fırat üniversitesinden mezun oldu. Göz hastalıkları uzmanlık eğitimini Fırat Üniversitesi Göz Hastalıkları bölümünde 2010 yılında tamamladı. Halen aynı hastanede Dr. Öğretim Üyesi olarak görev yapmaktadır.