

DERLEME REVIEW

Retina Ven Dal Tıkanıklığı ve Makula Ödeminde Bevacizumab Tedavisi ve Tedavi Rejimleri

Bevacizumab Treatment and Treatment Regimes in Branch Retinal Vein Occlusion and Macular Edema

Muhammet Kazım EROL*/ **ORCID No:** 0000-0002-1720-8065, Elçin SÜREN**/ **ORCID No:** 0000-0001-8904-9828,

*Doç. Dr, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Uzm. Dr, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 08.08.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Muhammet Kazım EROL, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Varlık Mh. Kazım Karabekir Cd. 07100, Antalya, **Tel./Phone:** +90 242 249 44 00 **E-posta/E-mail:** muhammetkazimerol@gmail.com

ÖZ

Retinal ven dal tıkanıklığında ortaya çıkan makula ödemi görmeyi etkileyen önemli bir komplikasyondur. Makula ödeminin medikal tedavisindeki süreç İntraoküler steroid enjeksiyonu tedavisi ile başlamış, anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ajanların göz içi enjeksiyonları ile zenginleşmiştir. Ancak henüz tedavinin hangi aralıklarla yapılacağı ya da süresi kesinlik kazanamamıştır. Bu derlemede kullanılmakta olan anti VEGF ajanlardan bevacizumabın retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemindeki kullanımı güncel literatür ışığında özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Retinal ven dal tıkanıklığı, makula ödemi, bevacizumab.

ABSTRACT

Macular edema secondary to retinal vein occlusions is a significant complication affecting the vision. Medical treatment of retinal vein occlusions first started with intraocular steroid injections and then enriched with intraocular Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) injections. But till now the length and frequency of therapy have not been defined clearly. In this review the use of bevacizumab in treatment of branch retinal vein occlusion and macular edema will be summarized in light of the current literature.

Keywords: Branch retinal vein occlusion, macular edema, bevacizumab.

GİRİŞ

Retinal vasküler tıkanıklık diyabetik retinopatiden sonra ikinci en sık retinal vasküler hastalıktır. Retinal vasküler tıkanıklıkların retinal ven dal (RVD) ve santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) olmak üzere iki majör anatomik formu vardır. Ayrıca fundus flöresein anjiyografideki perfüze olmayan alanın derecesine göre iskemik ve iskemik olmayan tip olmak üzere sınıflandırılabilir. Retinal ven dal tıkanıklığı, SRVT'den 4 kat daha sık görülmektedir. Retinal arter ve venin aynı adventisyel kılıfa sahip olması nedeniyle arteriyoskleroz sonucu kalınlaşmış arteriölün vene basısı ile venöz endotelyal hücre kaybı, trombüs oluşumu ve buna bağlı tıkanıklık oluşmaktadır. Özellikle aterosklerotik arterlerde rijidite daha da artmıştır ve RVD riski de artar.^[1] Ayrıca aterosklerotik arterler endotelin-1 üretimini arttırarak venöz konstriksiyonun artmasına neden olabilir.^[2] Artan bası sonucu kan akımında türbülans oluşur ve vendeki endotel hasarı artar. Tıkanıklığın distalinde retina atrofisi, intraretinal mikrovasküler anomaliler, retina neovaskülarizasyonu ve kistoid makula ödemi gözlenebilir. Türbülans kan akımının yaptığı endotel hasarı ve hipoksiye bağlı olarak hemoraji ve eksüdasyon gelişir. Sinir liflerinin aksonal transportun bozulmasıyla yumuşak eksüda oluşur. Arterio-venöz çaprazlaşma alanlarının en sık bulunduğu üst temporal retina alanı RVD'nin en

sık görüldüğü alandır.^[3,4] RVD'nin %66'sı üst temporal, %22-43'ü ise alt temporal kadranda izlenir. Nazal kadranda RVD'nin klinik bulgu vermemesinden dolayı daha az oranda (%1-9) görüldüğü tahmin edilmektedir. Ven dal tıkanıklığının yaklaşık %17'si makulayı drene eden küçük damarların tıkanıklığıyla oluşur.^[5] RVD tıkanıklık yerine göre ve perfüzyon durumuna göre sınıflandırılabilir: Tıkanıklık yerine göre periferik ven dal tıkanıklığı ve makula ven dal tıkanıklığı (maküler) olarak; perfüzyon durumuna göre ise; iskemik ve iskemik olmayan tip olarak ayrılabilir. İskemik tipte RVD, RVD'nin % 20-30'unu oluşturur. Floresein anjiyografide 5 disk çapından daha büyük perfüze olmayan alanın bulunması iskemik tip olarak kabul edilir. Makulada meydana gelen RVD'de tutulan alan küçük olduğundan neovaskülarizasyon ya da vitre içi hemoraji görülme olasılığı daha azdır fakat makula ödemi görülme olasılığı daha fazladır.

RVD'ye bağlı makula ödemi, iç kan retina bariyerinin (KRB) bozulması ile damardan dokuya sıvı sızıntısı sonucu gelişmektedir. Vasküler tıkanma sonucu meydana gelen iske mi, retinadan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-6 (IL-6) salınmasına ve bunun sonucunda KRB'nin bozulmasına neden olmaktadır.^[6] Böylece VEGF ve IL-6 RVD'deki makula ödeminin gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Retina arterleri, sinir lifi katmanına, yani retinanın en iç katmanlarına daha yakın yer alır. Arterlerden pasif diffüzyon ile doku içine fizyolojik sıvı aktarımı meydana gelmektedir. Sıvının dokudan uzaklaştırılması ise venüller ve retina pigment epitel aracılığı ile olur. Venüller, arterlere göre daha derin yerleşimlidir ve sıvının uzaklaştırılmasında önemli rol oynarlar. Ancak, maküla bölgesinde, gangliyon hücre tabakası kaybolur ve maküla inceler. Bu bölgede, avasküler zon olarak tanımlanan bölgenin kıyısında arterler vardır fakat venüller daha uzakta sonlanırlar. Bunun nedeni, venüllerin daha çok yer aldığı nispeten daha derin gangliyon hücre tabakasının burada bulunmamasıdır. Dolayısı ile burada arterlerden pasif diffüzyonla doku içine çıkan sıvı, neredeyse tümüyle retina pigment epitel tarafından uzaklaştırılmaya çalışılır. Dengenin herhangi bir nedenle bozulması durumunda, hipoksi ortaya çıkabilmekte ve maküla bölgesi ve çevresinde, özellikle de iç nükleer katmandan VEGF üretimi başta olmak üzere iskemiye bağlı inflamatuvar mediatör üretimi başlamaktadır. Son yıllarda, bu süreçte yer alan inflamatuvar mediatörlerin rolüne özellikle dikkat çekilmektedir. Hücresel hipoksi ile inflamatuvar mediatörler üretimi arasında kısır döngü oluşmakta, bu kısır döngüden damar endoteli etkilenecek sıvı sızıntısı giderek artmaktadır. Burada salınan yüksek VEGF'ler, kapiller endotelinin sıkı bağlantılarındaki gevşemede önemli rol oynar. Maküla ödemi, retinal hipoksi ve foveadaki hipoksi de görme keskinliğindeki azalma ile ilişkilidir. Eğer belirgin hipoksi uzun süre devam ederse makülada geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler oluşmakta ve görme kaybı kalıcı bir hale gelmektedir.^[7-11] Tedavideki temel amaç maküla ödeminin süresini azaltmak ve fotoreseptör hasarını en aza indirmektir. Maküla ödemi tedavisinde lazer fotokoagülasyon, anti-VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) olan bevacizumab, ranibizumab, aflibercept; kortikosteroid olan triamsinolon asetonid ve deksametazon implant kullanılmaktadır. Retinal iskemi, neovaskülarizasyon, epiretinal membran, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom RVT'ye bağlı gelişebilecek oküler komplikasyonlardır. Grid lazer fotokoagülasyon, pars plana vitrektomi (PPV) gelişen bu komplikasyonların tedavisinde uygulanabilmektedir. Arteriovenöz kılıf serbestleştirilmesi, radyal optik nörotomi, koryoretinal venöz anastomoz gibi değişik tedavi yöntemleri denenmiş olup sonuçları tartışmalıdır. Sistemik medikal tedavi olarak; antiagreganların kullanılması, izovolemik hemodilüzyon tedavisi, fibronolitik ilaçlar tedavi seçenekleri arasında sayılabilir.^[12-14]

Klinik çalışmalar

SCORE (Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion) çalışması RVD ve SRVT olan gözlerde 1 ve 4 mg intravitreal triamsinolon asetonidi (İVTA) karşılaştırmıştır.^[15,16] RVD'de 1 veya 4 mg triamsinolon asetonid yapılan gruplar karşılaştırıldığında görme keskinliği açısından benzer sonuçlar bulunmuştur. 4 mg İVTA yapılan SRVT grubunda daha yüksek göz içi basınç artışı ve katarakt oranının fazla olduğu saptanmıştır. Randomize kontrollü çok merkezli GENEVA çalışması 6 ay takip süreli bir çalışma olup SRVT veya RVD'ye ikincil maküla ödemi olan 1256 olguda intravitreal deksametazon implantın etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışma göstermiştir ki görme keskinliğindeki anlamlı etki 30.günde başlamakta, pik artış ise 60.günde gerçekleşmekte ve sonrasında etkinlik yavaş yavaş azalmaktadır.^[17,18] GENEVA çalışmasında bu artış SRVT grubunda RVD grubuna göre daha hızlı gerçekleşmektedir. Hastalar rastgele 3 gruba ayrılarak tek doz 0,7 mg, 0,35 mg deksametazon implant ve sham (taklit) enjeksiyo-

nu yapılarak 6 ay takip edilmiştir. ≥ 15 harf artışı sham grubu ile karşılaştırıldığında deksametazon implant grubunda daha kısa sürede gerçekleşmektedir. 30 ila 90 gün içinde ≥ 15 harf artış gösteren hasta sayısı deksametazon implant grubunda sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.039$). 0,7mg deksametazon uygulanan grupta 0,35 mg uygulanan gruba oranla daha yüksek cevap saptanırken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. 180.günde ≥ 15 harf artış gösteren hasta oranlarına bakıldığında istatistiksel açıdan 3 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. SCORE çalışmasında intravitreal uygulanan triamsinolon için tekrar tedavi süresi ortalama 4 ay olup deksametazon implant ile karşılaştırıldığında benzer olduğu dikkati çekmektedir. Yapılan çok merkezli BRAVO ve CRUISE çalışmaları SRVT ve RVD'ye ikincil maküla ödemi tedavisinde VEGF'in tüm formlarına bağlanan monoklonal bir Fab fragmanı olan ranibizumabın etkin olduğu gösterilmiş olup bu alanda kullanılmak üzere ruhsat almıştır.^[19] BRAVO çalışmasında intravitreal 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonlarının RVD'ye ikincil maküla ödemi tedavisinde oldukça etkin olduğu ve oküler ve nonoküler komplikasyonlar açısından güvenli olduğu bildirilmiştir. RELATE çalışmasında, 6 aylık ranibizumab tedavisinden sonra lazer fotokoagülasyon yapılmasının, gözlerin sadece ranibizumab ile tedavi edilmesine göre görme keskinliği ve enjeksiyon sıklığı açısından üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir.^[20] Aflibercept (VEGF Trap) VEGF-R1 ve VEGF-R2 nin ekstraselüler parçası ve insan IgG'nin Fc parçasından oluşan sentetik bir füzyon proteinidir. Bu yapısal farklılığı nedeniyle yüksek potansi, sıkı bağlanma afinitesi, ekstraselüler matrikse düşük bağlanması ve uzun etki süresi bulunmaktadır. Proanjiojenik etkili VEGF'e bağlanıp inhibe ederek vasküler permeability, ödemi ve SRVT ile ilgili patolojik anjiyogenezi azaltır. Ek olarak ranibizumab ve bevacizumab sadece VEGF-A'ya bağlanırken, aflibercept VEGF-A'nın yanı sıra plasental büyüme faktörü ve VEGF-B'ye de bağlanmaktadır. The VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion (COPERNICUS) ve General Assessment Limiting Infiltration of Exudate in Central Retinal Vein Occlusion with VEGF Trap-Eye (GALILEO) çalışmalarının her ikisinde de SRVT'de gelişen maküla ödemi tedavisinde afliberceptin etkinliği araştırılmıştır. İki çalışmada da görmede kazanımı %50'nin üzerinde saptanmıştır.^[21,22]

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin; Genentech, San Francisco, Calif, U.S.A): VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur ve 2004 yılında FDA tarafından metastatik kolon kanserinde adjuvan tedavide kullanılmak üzere onay almıştır. İki antijen bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. İntravitreal uygulaması off-labeldir.^[23]

İntravital uygulanan bir ilacın iç limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50-70 kDa'dan küçük olması gerekir; bevacizumabın yaklaşık 150 kDa olması nedeniyle başlangıçta bu antikörlerin retina altı boşluğa geçişini zorlaştırabileceği düşünülmüştür. Ancak Julien ve ark.'larının primatlarda yaptıkları çalışmada intravitreal enjekte edilen bevacizumabın 1 gün sonra maküla, retina venleri ve optik sinire hızla nüfuz ettiği, foveada damar duvarlarında ve fotoreseptörlerin içinde biriktiği saptanmıştır.^[24] İntravitreal bevacizumab'ın retinal toksitesinin araştırıldığı bir hayvan çalışmasında tavşan gözlerine 2,5 mg/0,1 mL bevacizumab uygulanmıştır. Yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda bevacizumab'ın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı

gösterilmiştir.^[25] Diğer bir çalışmada YBMD'li 9 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda maküla fonksiyonunda iyileşme görülmüş ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi gözlenmemiştir.^[26]

İlk olarak Rosenfeld ve ark.'ları SRVT'ye bağlı intravitreal triamsinolon (İVTA) tedavisine dirençli maküla ödemi olan bir hastada intravitreal bevacizumab uygulayarak görme keskinliğindeki artışı ve maküla ödemindeki azalmayı göstermişlerdir.^[27] Iturralde ve ark. İVTA'dan fayda görmeyen SRVT'li 16 olguda intravitreal bevacizumab ile erken dönemde maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde düzelme saptamışlardır.^[28] Retina ven tıkanıklığında intravitreal triamsinolon ve bevacizumab etkinliğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 12 aylık takip sonucunda bevacizumab ile istatistiksel olarak daha iyi görme keskinliği elde edildiği bildirilmiştir.^[29] Prospektif bir çalışmada iskemik santral ve hemisantral retinal ven tıkanıklığı'na bağlı maküla ödemi olan olgulara 3 ay, aralıklarla intravitreal 2,0 mg bevacizumab enjeksiyonu ile 6 aylık takip dönemi sonunda görme keskinliğinde artış ve maküla ödeminde azalma olduğu bildirilmiştir.^[30] RVT'de bevacizumab tedavisi ile ilgili yapılan retrospektif ve prospektif çoğu çalışmada görme keskinliği ve optik koherens tomografi (OKT) bulgularında düzelme izlenirken; etkinin kısa süreli olduğu ve yüksek tekrarlama riski bulunduğu da dikkat çekmektedir. İntravitreal bevacizumabın etkinliğinin ne kadar devam ettiği ve ne sıklıkta enjeksiyonların yapılması gerektiği konusunda henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Beer ve ark. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 2 koroid neovasküler membranlı olgunun vitreus sıvı örneğinde bevacizumab ve VEGF düzeyinin analizini yapmışlardır. Çalışmada intravitreal bevacizumab yarılanma ömrünün yaklaşık 3 gün olduğu ve tek dozun en az 4 hafta anti-VEGF etkinliğini sürdürdüğünü bildirmişlerdir.^[31] Yapılan çalışmalarda tedavi dozu 1mg ve 2,5 mg arasında değişmekte olup dozlar arasında fark saptanmadığı ifade edilmektedir.^[32] Retinal ven dal tıkanıklığının tedavisi için uygulanan tek doz bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğinin ise ortalama 6-8 hafta devam ettiği bildirilmiştir.^[33] Ayrıca bevacizumab tedavisinin RVT'de neovasküler glokoma neden olabilecek iris neovaskülarizasyonun tedavisinde de etkili olduğu düşünülmektedir.^[34] Pai ve ark. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ven dal tıkanıklığı olgularının görme keskinliği ve maküla ödeminde 2. haftada görülen düzelmenin 8. haftaya kadar devam ettiğini ancak 12. haftada nüks maküla ödeminin görüldüğünü bildirmişlerdir.^[35] Aynı çalışmada VEP ve ERG'nin yapıldığı elektrofizyolojik testler sonucunda bevacizumaba bağlı hiçbir yan etki ve oküler toksisite gözlenmemiştir. Ven tıkanıklığı nedeniyle intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası rebound maküla ödemi görülen 3 olgu bildirilmiştir.^[36] Bevacizumab'ın retina VEGF reseptörlerinde upregülasyona yol açtığı ve endotel hücrelerinde VEGF'e karşı sensitivitenin artması nedeniyle rebound maküla ödeminin görüldüğü açıklanmıştır. Çalışmada reboundu önlemek için sık enjeksiyon yapılması gerektiğini ancak daha uzun süreli çalışmalar yayınlanıncaya kadar anti-VEGF tedavisinin dikkatli kullanılması gerektiği savunulmuştur.

Retinal ven dal tıkanıklığı tedavisinde bevacizumab ve afliberceptin karşılaştırıldığı bir çalışmada 52 hastanın 52 gözü incelenmiştir. 27 göze intravitreal bevacizumab, 25 göze ise intravitreal aflibercept uygulanmıştır. Hastalar 12 ay takip edilmiştir. Gruplar arasında 12. aya kadar anatomik ve fonksiyonel olarak herhangi bir fark saptanmamıştır. 12 ay boyunca aflibercept grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 2,12 iken bevacizumab grubunda 2,22'dir.

Aflibercept grubunda 22 hastaya (%44) ek enjeksiyon gerekmezken, bevacizumab grubunda ise bu sayı 22' dir (%40). Bu oranlar arasında da istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Bu çalışmaya göre afliberceptin pratikteki etki süresi bevacizumab ile benzer bulunmuştur.^[37] Retinal ven tıkanıklığına bağlı nüks maküla ödemi olan gözlerde bevacizumab, ranibizumab ve afliberceptin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, bütün gruplarda maküla kalınlığının azaldığı, görme keskinliğinin arttığı bildirilmiş ancak aflibercept ile daha iyi anatomik sonuç ve daha az enjeksiyon gereksinimi olduğu savunulmuştur.^[38] Khan M. ve ark.larının yaptığı çalışmada retina ven tıkanıklığında ranibizumab ve bevacizumab etkinliği karşılaştırılmış, iki grupta da enjeksiyon sayısı ve sonuç görme keskinliği arasında fark bulunmamıştır.^[39]

Retrospektif bir çalışmada ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde pro re nata (PRN) uygulanan bevacizumab ve başlangıçta deksametazon uygulanıp daha sonra PRN bevacizumab uygulanmış gözler karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da 6 ay sonunda görme keskinliğindeki artış ve maküla kalınlığındaki azalma benzer bulunmuş ancak başlangıçta deksametazon tedavisi almış olup devamında bevacizumab uygulanan grupta maküla ödeminin daha hızlı gerilediği bildirilmiştir.^[40] Bevacizumab ve deksametazon implantının karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada 44 göze bevacizumab ile PRN olarak, 28 göze 700 µg deksametazon implant 6 aylık aralık ile 2 kez intravitreal enjeksiyon uygulanmış olup, 6.aya kadar bevacizumab alan grupta santral fovea kalınlığının daha iyi olduğu, ancak 6. ayda ikinci deksametazon implantı uygulamasından sonra 12. Aydaki sonuçların iki grupta da benzer olduğu ifade edilmiştir.^[41]

Yakın Gelecek

VEGF-A'nın tüm izoformlarını VEGF-B, VEGF-C'yi, PIGF'yi inhibe eden şu anda Çin'de retinal ven tıkanıklığı tedavisinde kullanılan bir ajan olan has Conbercept (KH902) ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir.^[42]

Brolucizumab (Alcon, a division of Novartis, Fort Worth, TX, USA) neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda etkili ve güvenli sonuçlar göstermekte ancak retinal ven tıkanıklığında kullanımı ile ilgili çalışma henüz başlamamıştır.

Clearside Biomedical Inc. (Alpharetta, GA, USA) ilacın suprakoroidal boşluğa verilmesi ile tedavide yeni bir yaklaşım öne sürmektedir. TANZANITE çalışmasında retinal ven tıkanıklığı olup sadece intravitreal aflibercept tedavisi alan grup ile intravitreal aflibercept ve konkomitan olarak suprakoroidal alana triamsinolon asetonid uygulanan gözler karşılaştırılmış ve kombinasyon yapılan grupta görme keskinliği ve OKT bulgularının daha iyi olduğu bildirilmiştir. Kombinasyon yapılmış olan grupta 9 ay boyunca %74 hastada ilave tedavi gereksiniminin olmadığı öne sürülmüştür.^[43] Ayrıca ilaç dağılım sistemlerin uygulamaya girmesi ile retinada tıkanan sahadaki vene özel aletler yardımı ile direkt tPA veya diğer ajanların verilmesi umut vaat edici olabilir.

Sonuç olarak şu anki bilgilerimize göre RVD'T'ye bağlı maküla ödeminin intravitreal anti-VEGF/kortikosteroid tedavisi ile uzun dönem etkiler optimize edilebilmektedir. Mevcut intravitreal ajanları kafa kafaya karşılaştıran çalışma henüz yoktur. Çalışmalar ışığında retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Diğer anti VEGF uygulamaları ile karşılaştırıldığın-

da benzer sonuçlar sunulmaktadır. Ancak ven dal tıkanıklığında gelişen makula ödemi tedavisinde bevacizumabın etkinliğini ve güvenilirliğini tam olarak değerlendirmek için fazla olgu sayısı içeren uzun süreli, çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.

Kaynaklar

- Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):726-32.
- Esrick E, Subramanian ML, Heier JS, Devaiah AK, Topping TM, Frederick AR, et al. Multiple treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(4): 653-657.
- Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, Farber M. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am J Ophthalmol* 1992; 113(6): 664-668.
- Staurengi G, Lonati C, Aschero M, Orzalesi N. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1994; 117(2): 211-213.
- Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, Annesley WH. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980; 87(2): 91-98.
- Franzco ILM. Central retinal vein occlusion: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2012;40(1):48-58.
- Hansen LL, Danisevskis P, Arntz HR, Hövener G, Wiederholt M. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1985;69(2):108-116.
- Demircan N. Retina ven tıkanıklığı tedavisi. *Ret-Vit* 2010;18(Özel Sayı):101-107.
- Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, Farber M. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am J Ophthalmol* 1992; 113(6): 664-668.
- Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1999; 106(11):2054-2062.
- Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graves Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 244(3): 309-15.
- Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, Oubraham H, Coscas G, Soubrane G. Treatment of recent onset central vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2000;84(6):609-613.
- Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F, et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina* 2009;29(7):932-40.
- Hansen LL, Danisevskis P, Arntz HR, Hövener G, Wiederholt M. A randomized prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1985;69(2):108-16.
- Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen 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
- Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1115-28.
- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117 (6): 1134-46.
- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011; 118(2): 2453-2460.
- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, 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): 1102-1112
- Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, Scott AW, Solomon S, Zimmer-Galler I, et al. Scatter Photocoagulation Does Not Reduce Macular Edema or Treatment Burden in Patients with Retinal Vein Occlusion: The RELATE Trial. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1426-1437.
- Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vittori R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1414-1420.
- Ogura Y, Roider J, Korobelnik JF, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014;121(1):202-208.
- Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(5): 391-400.
- Julien S, Heiduschka P, Hofmeister S, Schraermeyer U. Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye: implication for the treatment of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2008;92(10):1424-1428.
- Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26: 262-269.
- Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26(3): 270-274.
- 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.
- Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short term study. *Retina* 2006; 26(3): 279-284.
- Higashiyama T, Sawada O, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ohji M. Prospective comparisons of intravitreal injections of triamcinolone acetonide and bevacizumab for macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(4):318-24
- Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. *Retina* 2007; 27(2): 141-149.
- Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khan S. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina* 2006; 26(8): 871-876.
- Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246(4935):1309-1312.
- Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(3):234-8.
- Douat J, Auriol S, Mahieu-Durringer L, Ancèle E, Pagot-Mathis V, Mathis A. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular glaucoma. Report of 20 cases. *J Fr Ophthalmol* 2009;32(9):652-663.
- Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Yadav NK, Shetty

BK,et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(4): 601-606.

36. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, Cooney MJ, Ferrara DC, Yannuzzi LA. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 2007; 27(4): 426-431.

37. Kim M, Lee DH, Byeon SH, Koh HJ, Kim SS, Lee SC. Comparison of intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for the treatment of macula oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(9):1271-

38. Ozgonul C, Dedania VS, Besirli CG. Aflibercept Versus Bevacizumab and/or Ranibizumab for Recurrent Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34(4):340-345.

39. Khan M, Wai KM, Silva FQ, Srivastava S, Ehlers JP, Rachitskaya A, et al. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusions in Routine Clinical Practice. *Ophthalmic Surg La-*

sers Imaging Retina. 2017;48(6):465-472.

40. Moon SY, Cho KH, Woo SJ, Park SP, Kim YK. . Bevacizumab versus Dexamethasone Implant Followed by Bevacizumab for the Treatment of Macula Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Korean J Ophthalmol*. 2018;32(1):29-37

41. Kim M, Lee DH, Byeon SH, Koh HJ, Kim SS, Lee SC. Comparison of intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for the treatment of macula oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(9):1271-6.

42. Zhang M, Zhang J, Yan M, Luo D, Zhu W, Kaiser PK, et al. A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011;118(4):672-678.

43. Campochiaro PA, Wyckoff CC, Brown DM, Boyer SD, Barakat M, Taraborelli D et al. Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Retinal Vein Occlusion: Results of the Tanzanite Study. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(4):320-328.



Doç. Dr. Muhammet Kazım EROL

Tıp eğitimini 1995-2002 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde, göz hastalıkları ihtisasını ise 2002-2008 yılları arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tamamlamıştır. 2010 yılından beri Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Başasistan olarak görev yapmaktadır.