

Retina Ven Tıkanıklığında Anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Tedavileri

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Retinal Vein Occlusion

Mete GÜLER¹, Turgut YILMAZ², İsmail CERTEL¹, Halil İbrahim ÖNDER¹

Derleme

Review Article

ÖZ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinanın vasküler hastalığı olup, önemli bir görme kaybı nedenidir. Görme keskinliğinde azalma maküler kapillerlerde perfüzyon kaybı, maküler ödem, retinal hemoraji, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi veya neovasküler glomom nedeniyle olabilir. Günümüze kadar RVT' den sonraki en önemli amaç iris neovaskülarizasyonunun erken tespiti ve bunun retinal lazer fotokoagülasyon ile ivedi tedavisi olmuştur. Yeni tedavi yaklaşımları öncelikle maküler ödemi azaltmak ile görme keskinliğini iyileştirmeyi amaçlasa da RVT' nin tedavisi için henüz kanıtlanmış bir altın standart tedavi bulunmamaktadır. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) retinanın vasküler hastalıklarında sürekli kapiller sızıntı ve neovaskülarizasyon için bir uyarıcıdır. Santral retinal ven tıkanıklığı ve retinal ven dal tıkanıklığı olan hastaların intraoküler sıvı örneklerinde VEGF konsantrasyonlarında artış bulunmuştur. Vasküler endotelial growth faktörün farmakolojik blokajı RVT'nin tedavisinde ümit verici bir tedavi olarak görünmektedir. Günümüzde RVT'nin tedavisinde intravitreal anti VEGF ajanlarından bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib sodyum kullanılmaktadır. Bu yeni tedavi yönteminin esas dezavantajı tedavi etkinliğinin kısa sürmesi ve tedavinin sık tekrarlanması ihtiyacıdır. Retina ven tıkanıklığında anti VEGF ajanları ile yapılan çalışmaların birçoğu genel kanaat oluşumunu sınırlandıracak biçimde kısa-orta takip süreli ve kontrollü değildir. Retina ven tıkanıklığının tedavisinde intravitreal anti VEGF ajanlarının uzun dönem etkinlik ve güvenilirliklerini değerlendirmek için ileri randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, pegaptanib sodyum, ranibizumab, retina ven tıkanıklığı.

ABSTRACT

Retinal vein occlusion (RVO) is the second most common retinal vascular disorder after diabetic retinopathy and is a significant cause of visual loss. Decreased visual acuity can be secondary to macular capillary nonperfusion, macular edema, retinal hemorrhage, retinal detachment, vitreous hemorrhage, or neovascular glaucoma. Until recently primary concern after RVO was prevention of neovascular glaucoma by early detection of the development of iris neovascularization and its prompt treatment with retinal laser photocoagulation. New therapeutic approaches predominantly aim at visual recovery by reduction of macular edema but currently there is no proven gold standard therapy for treatment of RVO. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a stimulus for persistent capillary leakage and neovascularization in retinal vascular diseases. Increased VEGF concentrations have been found in intraocular fluid samples from patients with central retinal vein occlusion and branch retinal vein occlusion. The pharmacologic inhibition of VEGF appears to be a promising treatment in RVO. Currently intravitreal anti VEGF agents, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib sodium were used in the treatment of RVO. The main drawback of this new treatment modality is the short durability of the therapeutic effect with the need for frequent retreatments. Most of the studies with anti VEGF agents in RVO are noncontrolled and have short-moderate follow-up, which limit generalizability of their results. Further randomized, controlled investigations are needed to assess long-term safety and efficacy of intravitreal anti VEGF agents in the treatment of RVO.

Key Words: Bevacizumab, pegaptanib sodium, ranibizumab, retinal vein occlusion.

Ref-Vit 2010;18:77-83

Geliş Tarihi : 07/01/2010

Kabul Tarihi : 12/02/2010

Received : January 07, 2010

Accepted : February 12, 2010

- 1- Çorlu Asker Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ, Uzm. Dr.
- 2- Elazığ Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Doç. Dr.

- 1- M.D., Çorlu Military Hospital, Eye Clinic Tekirdag/TURKEY
GULER M., metegl@yahoo.com
CERTEL İ., certel@hotmail.com
ÖNDER H.İ., dribrahimonder@yahoo.com
 - 2- M.D. Associate Professor, Elazığ Education and Research Hospital, Eye Clinic Elazığ/TURKEY
YILMAZ T., tyilmaz23@yahoo.com
- Correspondence:** M.D., Mete GÜLER
Çorlu Military Hospital, Eye Clinic Tekirdag/TURKEY

GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diabetik retinopatiden sonra ikinci en sık görülen retinanın damarsal hastalığıdır.¹ Prevalansı %0.7-1.6 arasında değişmektedir.² Popülasyon temelli yapılan bir çalışmada 40 yaş üzerindeki kişilerde semptomatik RVT' nin %0.21 oranında görüldüğü bildirilmiştir.³ Hayreh ve ark.nın yaptığı çalışmada kadın/erkek oranı 1.2:1 olarak tespit edilmiştir.⁴ Retina ven tıkanıklığının iki ana alt tipi vardır: santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) ve retina ven dal tıkanıklığı (RVDT). Santral retina ven tıkanıklığı olan olgular ayrıca kapiller nonperfüzyon alanının genişliği (10 disk alanı) esas alınarak iskemik ve noniskemik olarak iki alt grupta incelenmektedir. Hemisantral ven tıkanıklığı (HSVT) santral retinal venin üst veya alt ana köklerinin optik sinirin ön kısmında tıkanığı ve patogenezin esas olarak SRVT ile yakından ilişkili olduğu bir klinik durumdur.⁵

İleri yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, artmış göz içi basıncı, sigara içilmesi, myeloproliferatif hastalıklar, kalıtsal ve edinsel hiperkoagülasyon durumları, tıkaçıcı periflebitler, oral kontraseptif kullanımı, kronik böbrek yetmezliği gibi birçok faktör ile retina ven tıkanıklığının ilişkisi tanımlanmıştır.^{5,6} Retina ven tıkanıklığının patogenezinin multifaktöryel olduğu ve SRVT'nin intravasküler venöz trombüsten kaynaklandığı düşünülmektedir.⁷ Retina ven dal tıkanıklığının ise üç temel mekanizma nedeniyle geliştiği öne sürülmektedir. Bunlar, arteriovenöz kesişme noktasında venin basıya uğraması, damar duvarında dejeneratif değişikliklerin oluşması ve hematolojik faktörlerdeki bozukluklar olarak sayılabilir.⁴ Retina ven tıkanıklıklarındaki görme azlığı maküla ödemi, maküla iskemisi, yoğun intraretinal hemorajiler, neovasküler glokom, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı gibi neovasküler komplikasyonlar nedeniyedir.⁵

Retina ven tıkanıklıklarının tedavisinde kanıtlanmış altın standart tedavi bulunmamaktadır. Günümüze kadar tedavi yaklaşımları erken iris neovaskülarizasyonu için retinanın lazer fotokoagülasyonu ile sınırlı kalmıştır. Retina ven dal tıkanıklığı nedeniyle meydana gelen perfüze maküla ödemi için grid lazer fotokoagülasyonu önerilmiştir. Ancak bazı gözlerin konvansiyonel grid lazer fotokoagülasyonuna dirençli olması nedeniyle RVDT'de ortaya çıkan maküla ödemini iyileştirmek için günümüzde çeşitli tedaviler araştırılmaktadır. Retina ven tıkanıklıklarının engellenebilmesi için öncelikli olarak risk faktörleri ile mücadele edilmesi gerekmektedir. Retina ven tıkanıklıklarının tıbbi tedavisinde ise antikoagülan, antiagregan, fibrinolitik ve trombolitik ajanlar, pentoksifilin, trokserutin, karbonik anhidraz inhibitörleri, hemodilüsyon, protein kinaz C inhibitörleri, hiperbarik oksijen ve steroidler kullanılmıştır.⁸ Retina ven tıkanıklıklarının cerrahi tedavisinde ise vitrektomi ve/veya arteriovenöz kılıf rahatlatılması, radial optik nörotomi, retinokoroidal anastomoz ve intravitreal triamsinolon kullanılmıştır.⁹

Son zamanlarda RVT' nin tedavisi için yukarıda bahsedilen tedavilerin yanında anti VEGF ajanlarından intravitreal olarak bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib

sodyum kullanılmaya başlanmıştır. Retina ven tıkanıklığının birçok tipi mevcuttur ve bunların tedavileri ve prognozları farklılıklar göstermektedir. Bu derlemenin amacı RVT' nin tedavisi için günümüzde kullanılan anti vasküler endotelial growth faktör (VEGF) tedavilerini tartışmaktır.

VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR VE RETİNA VEN TIKANIKLIĞI

Vasküler endotelial growth faktör homodimerik, heparin-bağlayan glikoprotein yapısında bir moleküldür ve çeşitli izoformları tanımlanmıştır. Bunlar VEGF A, B, C, D, E, ya da aminoasit sayılarına göre VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ ve VEGF₁₄₅ olarak sayılabilir.¹⁰ Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve hipoksida VEGF düzeyi hızla artar.¹¹ Vasküler endotelial growth faktöre maruz kalan damarlarda endotel hücreleri arasında fenestrasyon, veziküler organel ve transselüler gap oluşumuyla vasküler permeabilite artmaktadır.¹² Vasküler endotelial growth faktör endotel hücreleri için migratuar özelliğinin yanı sıra hücre dışı matriks yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteinazlar ile ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörlerinin üretimini uyarır. Böylece invazyon ve metastazı da kolaylaştırır.¹³ Retinada VEGF' in üretiminin artması kan retina bariyerinde bozulma, retina ödemi ile sonuçlanan vasküler geçirgenlikte artma, endotel hücre çoğalması ve neovaskülarizasyon ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenlerle VEGF'in retinovasküler hastalıklardaki esas anjiogenik uyarıcı olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Santral retina ven tıkanıklığı ve RVDT hastalarının oküler sıvı örneklerinde VEGF konsantrasyonunun artmış olduğu bulunmuştur.^{15,16} Santral retina ven tıkanıklığı olan hastalarda intraretinal olarak VEGF mRNA'sının üretiminin arttığı da gösterilmiştir.¹⁷ Retinal ven tıkanıklığının önemli komplikasyonları olan neovaskülarizasyon ve maküla ödemi VEGF seviyeleri ile doğrudan ilişkili bulunmuştur.¹⁵ Bu bulgular ışığında anti-VEGF tedavilerinin retina ven tıkanıklıklarının tedavisinde önemi artmıştır.

Bevacizumab

Bevacizumab VEGF'in tüm izoformlarına bağlanıp nötralize etme özelliğine sahip insanlaştırılmış monoklonal antikordur.¹⁸ Bevacizumab, 2004 yılında Amerikan yiyecek ve ilaç dairesi başkanlığı (FDA) tarafından metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde onay almıştır. Koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde intravitreal bevacizumabın görme keskinliğini arttırdığı, anjiyografik olarak sızıntıyı ve optik koherens tomografide retinal kalınlığı azalttığı gözlenmiştir.¹⁹

Bevacizumab son zamanlarda SRVT ve RVDT'nin tedavisinde en fazla kullanılmış olan anti VEGF ajanıdır.²⁰⁻⁵⁰ (Tablo). Retina ven dal tıkanıklığının tedavisi için bevacizumab 1.25, 2.0 ve 2.5 mg dozlarında kullanımasına rağmen sonuçlar arasında fark bulunamamıştır.⁵¹ Yine başka bir çalışmada retina ven dal tıkanıklığı için intravitreal 1.25 ve 2.5 mg bevacizumabın uygu-

Tablo: Retina ven tıkanıklığının tedavisinde intravitreal bevacizumabın kullanıldığı çalışmaların özeti.

Çalışma	GözSay	TedÖnGK	SonGK	TedÖSMK	SonSMK	OEnSay	OrtTakip	VenOk
Priglinger ve ark.	46	20/250	20/80	535	323	2.9	24	SRVT
Hsu ve ark.	31	20/394	20/213	-	-	2.2	18	SRVT
Moschos ve ark.	10	20/25	20/32	642	367	-	12	SRVT
Stahl ve ark.	21	20/63	20/50	526	439	-	9	SRVT/RVDT
Kriecbaum ve ark.	29	20/100	20/50	558	382	5.3	24	S/RVDT
Abegg ve ark.	32	20/100	20/63	454	305	1.7	24	RVDT
Iturralde ve ark.	16	20/600	20/200	877	372	2.8	21	SRVT
Ferrara ve ark.	6	20/428	20/53	809	250	5.8	52	SRVT
Gündüz ve ark.	12	20/163	20/60	507	268	4	42	RVDT
Rensch ve ark.	25	20/200	20/100	530	347	3	24	SRVT
Pai ve ark.	21	20/381	20/135	648	293	1	12	S/RVDT
Rabena ve ark.	27	20/200	20/100	478	332	2	21	RVDT
Jaissle ve ark.	26	20/63	20/32	395	255	3.4	48	RVDT
Resch ve ark.	21	20/125	20/80	492	316	3	24	RVDT
Prager ve ark.	29	20/100	20/50	558	309	8	52	SRVT/RVDT
Gregori ve ark.	65	20/200	20/100	455	285	3.3	21	RVDT/HRVT
Beutel ve ark.	21	20/160	20/160	780	462	3.7	52	SRVT
Wu ve ark.	45	20/250	20/80	420	260	1.7	26	RVDT
Hoeh ve ark.	27	20/100	20/63	748	373	4.1	61	SRVT
Hoeh ve ark.	34	20/63	20/40	602	386	4.9	59	RVDT
Gregori ve ark.	57	8/200	20/400	641	607	3.2	52	SRVT
Sakamoto ve ark.	31	20/100	20/100	598	597	1	4	SRVT/RVDT
Costa ve ark.	7	20/320	20/100	730	260	3	25	SRVT/HRVT
Gutiérrez ve ark.	12	20/400	20/125	615	420	-	24	RVDT
Aytuğ ve ark.	15	20/80	20/40	493	276	3	20	RVDT
Eken ve ark.	23	20/250	20/125	-	-	1.4	29	SRVT/RVDT
Algvere ve ark.	13	20/160	20/50	596	288	4	24	SRVT
Kondo ve ark.	50	20/63	20/40	523	305	2	52	RVDT
Wu ve ark.	63	20/250	20/73	448	239	3.9	104	RVDT
Astam ve ark.	9	20/160	20/50	557	267	1.5	12	RVDT
Küsbeci ve ark.	20	20/320	20/80	-	-	2.4	72	RVDT
Ahmadi ve ark.	42	20/280	20/170	451	400	2.4	52	RVDT

GözSay: Çalışmadaki göz sayısı, TedÖnGK: Tedavi öncesi ortalama görme keskinliği, SonGK: Takip sonundaki ortalama final görme keskinliği, TedÖSMK: Tedavi öncesi ortalama maküla kalınlığı, SonSMK: Takip sonundaki ortalama maküla kalınlığı, OEnSay: Ortalama enjeksiyon sayısı, OrtTakip: Ortalama takip süresi (hafta), VenOk: Ven oklüzyonu tipi.

landığı hastalarda iki yıllık takip sonunda enjeksiyon sayısı, santral maküla kalınlığı (SMK) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.⁴⁷ Retinal ven dal tıkanıklığında en yaygın kullanılan intravitreal bevacizumab protokolü ilk 5-6 ayda 2-3 enjeksiyon şeklindedir.⁵¹ Vitrektomi yapılmamış gözlerde tek doz intravitreal 1.5 mg bevacizumab enjeksiyonunun aközdeki yarı ömrünün ortalama 9.82 gün olduğu bulunmuştur.⁵² Retina ven dal tıkanıklığının tedavisi için uygulanan tek doz bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğinin ise ortalama 6-8 hafta devam ettiği bildirilmiştir.⁵¹

Julien ve ark.'nın retinal ven tıkanıklığının tedavisi için primatlarda yaptıkları çalışmada intravitreal enjekte edilen bevacizumabın 1 gün sonra maküla, retina venleri ve optik sinire hızla nüfuz ettiği ve tercihen foveada damar duvarlarında ve fotoreseptörlerin içinde biriktiği tespit edilmiştir. Bu bulguların retina ven oklüzyonu ve maküla ödeminin tedavisinde gözlenen hızlı etkiyi destekledikleri bildirilmiştir.⁵³ Ayrıca RVT tedavisi için uygulanan 1.25 mg intravitreal bevacizumabın tedaviden 1 hafta - 2 ay sonra elektoretinografik olarak skotopik ve fotopik fonksiyonlarda olumsuz değişikliklere neden olmadığı bildirilmiştir.³⁰ Yapılan bir çalışmada SRVT olan has-

talarda intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan 1 ve 3 ay sonra yapılan foveal ve para foveal multifokal ERG ölçümlerinin anlamlı şekilde iyileştiği tespit edilmiştir.²² Kısa takip süreli başka bir çalışmada SRVT, RVDT, diabetes mellitus nedeniyle maküla ödemi olan hastalara uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun santral retina kalınlığında azalmaya neden olduğu ve multifokal ERG amplitüdlerinde hafiften orta dereceye kadar iyileşme sağladığı bulunmuştur. Ancak görme keskinliğindeki değişiklikler, retina kalınlığındaki azalma veya multifokal ERG'deki iyileşme ile direk olarak ilişkili bulunmamıştır.⁵⁴ Retina ven oklüzyonu nedeniyle maküla ödeminin mevcut olduğu gözlerde mikroperimetrik olarak bevacizumab enjeksiyonundan hemen sonra maküle fonksiyonda iyileşme olmuş ve iyileşme en az 6 ay devam etmiştir.⁵⁵

Retina ven dal tıkanıklığı olan hastalarda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini geliştirdiği ve santral maküla kalınlığını grid lazer fotokoagülasyondan daha fazla azalttığı bulunmuştur. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu iyi tolere edilmiş ve perfuse retinal ven dal tıkanıklığı nedeniyle gelişen kistoid maküla ödeminin tedavisinde birincil tedavi olarak kullanılabilceği bildirilmiştir.⁵⁶

Retina ven oklüzyonlarında intravitreal triamsinolon uygulaması etkili bir tedavi yöntemi olsa da glokom ve katarakt gelişimi gibi önemli yan etkileri mevcuttur ve süregelen etki için tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir.⁵⁷ Laser ve intravitreal triamsinolon tedavisine cevap vermeyen veya kısmen cevap vermiş hastaların intravitreal bevacizumab tedavisinden fayda sağlayabileceği bildirilmiştir.⁵¹ Ancak bazı çalışmalarda RVDT'ne bağlı maküla ödeminin tedavisi için intravitreal triamsinolon ve bevacizumab uygulanan gruplar arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği artışı açısından fark bulunamamıştır.^{58,59} İntraoküler komplikasyon oranı intravitreal triamsinolon uygulanan gruptaki hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır.⁵⁸ Uzun süredir devam eden ve iskemik olmayan SRVT'li bulunan hastalarda intravitreal bevacizumab ve intravitreal triamsinolon benzer görme artışı sağlamıştır. Maküler ödemdeki azalmanın intravitreal triamsinolon uygulanan grupta daha belirgin olduğu bulunmuştur. İntravitreal triamsinolonun intraoküler basınç artışı ve katarakt oluşumu gibi yan etkileri düşünüldüğünde, iskemik olmayan SRVT'nin tedavisinde intravitreal bevacizumabın intravitreal triamsinolona göre daha tercih edilebilir bir tedavi yöntemi olabileceği ifade edilmiştir.⁶⁰ Ehrlich ve ark. RVDT ve SRVT bulunan hastalara kombine intravitreal bevacizumab (1.25 mg) ve intravitreal triamsinolon (2 mg) tedavisi uygulamışlardır. Kombine tedavi yapısal sonuçlarda iyileşme sağlamış, ancak daha önce sadece intravitreal bevacizumabın kullanıldığı çalışmalarla kıyaslandığında ilave faydasının olmadığı tespit edilmiştir.⁶¹

Intravitreal bevacizumab uygulanmasından sonra yan etkiler nadir olarak izlenmektedir.⁵¹ Ancak iskemik olmayan SRVT'nin tedavisi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun yapıldığı bir olguda iskemik değişiklikler saptanmıştır.⁶² Diğer bir çalışmada ise SRVT tıkanıklığına ikincil gelişen maküla ödeminin tedavisi için uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan iki gün sonra retinal arter dal oklüzyonu geliştiği bildirilmiştir.⁶³

Matsumoto ve ark. SRVT ve RVDT nedeniyle ortaya çıkan maküla ödemi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan üç hastada başlangıçta iyi cevap alınmasına rağmen daha sonra maküla ödeminin başlangıçtaki seviyesinden daha abartılı olarak tekrarladığını tespit etmişlerdir. Bevacizumab enjeksiyonunun VEGF'yi inhibe ettiğini, bu nedenle VEGF reseptörlerinin upregüle olduğunu düşünmüşlerdir. Bunun sonucunda rebound bir fenomen ile maküla ödeminin alevlenebileceğini ifade etmişlerdir.⁶⁴ Retina ven dal tıkanıklığının tedavisi için başlangıç bevacizumab enjeksiyonuna erken dönemde olumlu cevap veren olguların tedaviden daha fazla fayda sağlayacakları ve görme artışının olmadığı olgularda ise komplikasyonlardan sakınılması için tekrarlayan enjeksiyonlardan uzak durulması gerektiği düşünülmektedir.⁶⁵ Ach ve ark. SRVT'ne bağlı maküla ödeminin intravitreal bevacizumab ile tedavisinde SMK ve yaşın prognostik değerinin olduğunu tespit etmişlerdir. Tedaviden fayda gören hastaların yaşlarının inatçı ödemi olan has-

talardan daha genç ve başlangıçtaki SMK'larının daha ince olduklarını ifade etmişlerdir. Retina ven tıkanıklığı olan hastalarda intravitreal bevacizumab tedavisi için prediktif faktör tespit edilmemiştir.⁶⁶ Ahmadi ve ark. ise RVDT'ne bağlı maküla ödeminin tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulanan genç hastalardaki görme artışının yaşlı hastalardan daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.⁵⁰ Retinal ven tıkanıklıklarının önemli komplikasyonlarından olan iris ve retina neovaskülarizasyonunda tedavi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun neovaskülarizasyonda hızlı bir, gerilemeye neden olduğu bildirilmiştir.⁶⁷⁻⁶⁹ Byeon ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada retina ven tıkanıklığı için uygulanan intravitreal 1.25 mg (0.05 ml) bevacizumab enjeksiyonundan 4 saat sonra timolol- dorzolamid damla başlanmış ve 9 hafta süre ile tedaviye devam edilmiştir. Bu tedavinin intravitreal bevacizumabın eliminasyonunu azaltarak vitreustaki etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir.⁷⁰

Ranibizumab

Ranibizumab rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal fragmanı olup VEGF A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini bloke eder. Antikoron bütün formu bevacizumabdır. Ranibizumab daha küçük molekül büyüklüğüne sahip olduğu için retina derinlerine geçişinin daha yüksek oranda olduğu düşünülmektedir.⁷¹ Ranibizumab 2006 yılında yaşa bağlı maküla dejenerasyonu nedeniyle gelişen koroid neovasküler membranların tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır.

Campochiaro ve ark.'nın yaptığı çalışmada SRVT ve RVDT için her grupta 20 hastanın olduğu gruplara aylık üç doz 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Santral retinal ven tıkanıklığı için 0.3 mg ranibizumab verilen hastalarda 3 ay sonra ortalama 17, 0.5 mg verilen hastalarda ise 14 harf artış olmuştur. Retina ven dal tıkanıklığı için 0.3 mg ranibizumab uygulanan hastalarda ortalama 10 harf, 0.5 mg verilenlerde ise 18 harf artış olmuştur. Ranibizumab enjeksiyonunun 0.5 mg dozunda yapıldığı gruplarda 0.3 mg enjeksiyon yapılan gruplara göre OCT'de retina kalınlığının daha hızlı azaldığı ve enjeksiyonların etkisinin daha uzun sürdüğü bildirilmiştir. Ancak her dört tedavi grubunda da maküla ödeminin yaklaşık %90 kadar azalmış olduğu bulunmuştur.⁷² Spaide ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada santral retinal ven tıkanıklığı olan hastaların tedavisi için hastalara başlangıç olarak 0.5 mg ve takiben aylık ilave iki doz ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalar aylık olarak takip edilmiştir. Üç doza ek olarak 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu retinada hemoraji varlığına ve maküla kalınlığının 250 mikrondan fazla veya makülada kistik boşlukların oluşuna göre uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesindeki ortalama SMK 574.6 mikron olarak ölçülmüş ve onikinci ay sonunda ortalama SMK 186 mikron olarak bulunmuştur. Başlangıç anındaki görme keskinliği ortalama 48.5 ETDRS harfi iken 12. ayın sonunda ortalama görme keskinliği 64 ETDRS harfi ölçülmüştür. Bu çalışmada ortalama 8.5 kez ranibizumab enjeksiyo-

nu yapılmış olup, daha önce inme ve hipertansiyon hikayesi olan bir hastada iskemik atak gelişmiş, ancak sekel bırakmadan iyileşmiştir.⁷³ Rouvas ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 9' u perfüze, 3'ü ise iskemik santral retinal ven tıkanıklığı olan 12 hastanın 12 gözüne şikayetlerinin başlangıcından ilk üç ay içerisinde SMK 250 mikrondan büyük olduğu durumlarda tekrarlayan intravitreal ranibizumab enjeksiyonları yapılmıştır. Bir yılın sonunda toplam 89 enjeksiyon (ortalama 7.4) uygulanmış. İlk 6 ayda 60 (ortalama 5) sonraki ayda ise 29 (ortalama 2.4) enjeksiyon yapılmış. Başlangıçtaki ortalama SMK 480 ± 166 mikrometre iken on ikinci ayın sonunda ortalama SMK 230 ± 166 mikrometreye gerilemiş ve 8 gözde 15 harften fazla görme artışı kaydedilmiştir. İskemik olan bir hastada ise iki enjeksiyon yapılmasına rağmen iris neovaskülarizasyonu gelişmiştir. Dokuz perfüze hastanın hiçbiri iskemik tipe dönmemiş ve hiçbir hastada oküler veya sistemik yan etki izlenmemiştir.⁷⁴ Bir başka çalışmada ise SRVT' i bulunan hastalara ilk 3 ay aylık, daha sonra 3 ayda bir 0.3 ve 0.5 mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılmış gruplar arasında tedavi sonuçları açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca tedaviye maksimum cevabın ilk 6 ay içinde gerçekleştiği vurgulanmıştır.⁷⁵

Ranibizumab enjeksiyonundan sonra bir ay içerisinde bir hastada santral retinal arter oklüzyonu geliştiği bildirilmiş ve SRVT' de tedavi için VEGF inhibisyonunun retinal arter oklüzyonu riskinde artışa neden olabileceği vurgulanmıştır.⁶³ Ranibizumab ve bevacizumabın sistemik dolaşıma karışma nedeniyle enjeksiyonun yapılmadığı diğer gözde de tedavi etkinliğinin olabileceği bildirilmiştir.⁷⁶

Pegaptanib Sodyum

Pegaptanib sodyum patolojik oküler neovaskülarizasyon ve vasküler geçirgenlikten sorumlu VEGF izofomu olan VEGF₁₆₅' i inhibe eden bir RNA aptameridir.⁷⁷

Santral retinal ven oklüzyonu nedeniyle maküla ödemi olan 98 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılmıştır. Hastalara altı haftada bir intravitreal (0.3mg, n=33 veya 1 mg, n=33) pegaptanib sodyum veya sham (n=32) enjeksiyonu yapılmış. Otuzuncu haftada yapılan analizde 0.3 mg enjeksiyonun uygulandığı grupta % 36 (p=0.48), 1 mg enjeksiyonun yapıldığı grupta %39 (p=0.35), sham grubunda %28 oranında görme keskinliğinde 15 harften fazla artma olmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İkincil analizde pegaptanib ile tedavi edilen gruplarda görme keskinliğinde düşüş anlamlı ölçüde daha az [0.3 mg grubunda %9 (p=0.3), 1 mg grubunda %6 (p=0.1), sham grubunda %31] bulunmuştur. Tedaviden 1 hafta sonra maküla kalınlığında azalma açısından pegaptanib sodyum grubu [0.3 mg grubunda 269 mikrometre (p<0.001), 1 mg grubunda 210 mikrometre (p<0.001), sham grubunda ise 5 mikrometre azalma] sham grubundan daha üstün bulunmuştur. Bu sonuçla-

rın ışığında SRVT' ne bağlı maküla ödeminin tedavisinde intravitreal pegaptanib sodyum uygulamasının görsel ve anatomik yararlar sağlayabileceği ifade edilmiştir.⁷⁸

SONUÇ

Retina ven tıkanıklıklarının tedavisi için intravitreal anti VEGF ajanları günümüzde önem kazanmaktadır. Anti VEGF tedavileri içerisinde en fazla intravitreal bevacizumab tercih edilmektedir. Retina ven tıkanıklığında intravitreal bevacizumab uygulaması kısa ve orta dönemli takiplerde elektrofizyolojik, anatomik ve görsel iyileşme sağlamaktadır. Yeni tarihli bazı yayınlarda uzun süreli takiplerde de olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bu yeni tedavi yönteminin esas dezavantajı tedavi etkinliğinin kısa sürmesi ve tedavinin sık tekrarlanma ihtiyacıdır. Retina ven tıkanıklıklarının tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulaması, intravitreal triamsinolonla benzer etkilere sahip gibi görünmekte, ancak glom ve katarakt oluşumu gibi yan etkilerinin bulunmaması önemli bir avantaj sağlamaktadır. İntravitreal bevacizumab uygulamasına olumlu cevap veren ve genç hastalarda tedavi daha iyi sonuçlar veriyor gibi görünmektedir. Retina ven tıkanıklığında anti VEGF ajanları ile yapılan çalışmaların çoğu genel kanaat oluşumunu sınırlandıracak biçimde kısa-orta takip süreli olup kontrollü değildirler. Retina ven tıkanıklığının tedavisinde intravitreal anti VEGF ajanlarının uzun dönem etkinlik ve güvenilirliklerini değerlendirmek için ileri randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Klein R, Klein BE, Moss SE et al.: The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:133-141.
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. David R, Zangwill L, Badarna M et al.: Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica.* 1988;197:69-74.
4. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P.: Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:429-441.
5. Rehak J, Rehak M.: Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res.* 2008; 33:111-131.
6. Özbayrak AN, Gündüz K, Zengin N ve ark.: Retina ven tıkanıklıklarında klinik bulgular. *T Klin Oft.* 1995;4:203-209.
7. Green WR, Chan CC, Hutchins GM et al.: Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina.* 2005;25:27-55.
8. Parodi MB.: Medical treatment of retinal vein occlusions. *Semin Ophthalmol.* 2004;19:43-48.
9. Özyol E, Atmaca LS.: Retina ven tıkanıklığı. *T Klin Oft.* 2007;16: 56-66.
10. Dvorak HF, Nagy JA, Feng D et al.: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999; 237:97-132.
11. Cherrington JM, Strawn LM, Shawver LK.: New paradigms for the treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv Cancer Res.* 2000;79:1-38.
12. Klagsbrun M, D'Amore PA.: Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996;7:259-270.

13. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G et al.: Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*. 1989; 246:1309-1312.
14. Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: basic science in clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25:581-611.
15. 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;120:1644-1650.
16. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M et al.: Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:256-261.
17. Pe'er J, Folberg R, Itin A et al.: Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105:412-416.
18. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W.: Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333:328-335.
19. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:363-372.
20. Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC et al.: Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina*. 2007;27:1004-1012.
21. Hsu J, Kaiser RS, Sivalingam A et al.: Intravitreal bevacizumab (avastin) in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27:1013-1019.
22. Moschos MM, Moschos M.: Intraocular bevacizumab for macular edema due to CRVO. A multifocal-ERG and OCT study. *Doc Ophthalmol*. 2008;116:147-152.
23. Stahl A, Agostini H, Hansen LL et al.: Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245:1429-1436.
24. Kriechbaum K, Michels S, Prager F et al.: Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:518-522.
25. Abegg M, Tappeiner C, Wolf-Schnurrbusch W et al.: Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema with bevacizumab. *BMC Ophthalmol*. 2008;8:18-24.
26. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006;26:279-284.
27. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF.: Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144:864-871.
28. Gündüz K, Bakri SJ.: Intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye*. 2008;22: 1168-1171.
29. Rensch F, Jonas JB, Spandau UH.: Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:77-81.
30. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB et al.: Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:601-606.
31. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27:419-425.
32. Jaissle GB, Leitritz M, Gelissen F et al.: One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:27-33.
33. Rensch F, Jonas JB, Spandau UH.: Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2009;223:124-127.
34. Prager F, Michels S, Kriechbaum K et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:452-456.
35. Gregori NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ et al.: Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29:913-925.
36. Beutel J, Ziemssen F, Lüke M et al.: The Bevacizumab Study Group, Gelissen F. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: one-year results. *Int Ophthalmol*. 2010;30:15-22.
37. Wu L, Arevalo JF, Roca JA et al.: Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina*. 2008;28:212-219.
38. Hoeh AE, Ach T, Schaal KB et al.: Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247: 1635-1641.
39. Gregori NZ, Gaitan J, Rosenfeld PJ et al.: Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the management of central retinal vein occlusion. *Retina*. 2008;28:1325-1337.
40. Sakamoto A, Tsujikawa A, Ota M et al.: Evaluation of potential visual acuity in eyes with macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37:208-216.
41. Costa RA, Jorge R, Calucci D et al.: Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina*. 2007;27:141-149.
42. Gutiérrez JC, Barquet LA, Caminal JM et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2008;2:787-791.
43. Aytuğ B, Yanyalı A, Nohuçu AF.: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödeminin tedavisinde intravitreal bevacizumab. *T Klin Oft*. 2009;39:121-128.
44. Eken V, Batioğlu F, Özmert E ve ark.: Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminin tedavisinde intravitreal bevacizumab (Avastin®) enjeksiyonunun etkinliği. *Ret-Vit*. 2009;17:171-175.
45. Algere PV, von Wendt G, Gudmundsson J et al.: Visual improvement in central retinal vein occlusion (CRVO) following intravitreal injections of bevacizumab (Avastin). *Acta Ophthalmol*. 2009;10:1755-3768.
46. Kondo M, Kondo N, Ito Y et al.: Intravitreal injection of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results after 12 months and multiple regression analysis. *Retina*. 2009;29:1242-1248.
47. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH et al.: Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina*. 2009;29:1396-1403.
48. Astam N, Batioğlu F, Özmert E.: Short-term efficacy of intravitreal bevacizumab for the treatment of macular edema due to diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*. 2009;29:343-348.
49. Küsbeci T, İnan ÜÜ, Yavaş G ve ark.: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödeminde intravitreal bevacizumab (Avastin) enjeksiyonunun uzun dönem sonuçları. *Ret-Vit*. 2009;17:88-92.
50. Ahmadi AA, Chuo JY, Banashkevich A et al.: The effects of intravitreal bevacizumab on patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol*. 2009;44: 154-159.
51. Badala F.: The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:234-238.
52. Krohne TU, Eter N, Holz FG et al.: Intraocular Pharmacokinetics of Bevacizumab. After a Single Intravitreal Injection in Humans. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:508-512.
53. Julien S, Heiduschka P, Hofmeister S et al.: 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;1424-1428.
54. Shetty R, Pai SA, Vincent A et al.: Electrophysiological and structural assessment of the central retina following intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular edema. *Doc Ophthalmol*. 2008;116:129-135.
55. Yamaike N, Tsujikawa A, Sakamoto A et al.: Retinal sensitivity after intravitreal injection of bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Retina*. 2009; 29:757-767.
56. Russo V, Barone A, Conte E et al.: Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29:511-515.
57. Baerelly S, Fekrat S.: Controversy in the management of retinal venous occlusive disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2004;44:85-102.
58. Akıncı A, Bilen Ö, Elmas K ve ark.: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab ve triamsinolon acetonidin karşılaştırılması. *Ret-Vit*. 2009;17:48-50.

59. Anayol MA, Toklu Y, Raza S ve ark.: Retina ven dal tıkanıklığında intravitreal triamsinolon asetonid ve bevacizumabın görme keskinliği üzerine olan etkisinin karşılaştırılması. *T Klin Gaz.* 2009;39:115-120.
60. Tao Y, Hou J, Jiang YR et al.: Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetate for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye.* 2009;10:1038.
61. Ehrlich R, Ciulla TA, Moss AM et al.: Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion: 6 months of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;10:417-419.
62. Kim KS, Chang HR, Song S.: Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular oedema secondary to non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:925-927.
63. von Hanno T, Kinge B, Fossen K.: Retinal artery occlusion following intravitreal anti VEGF therapy. *Acta Ophthalmol.* 2009;10:1755, 3768.
64. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E et al.: Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina.* 2007;27:426-431.
65. Chung EJ, Hong YT, Lee SC et al.: Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1241-1247.
66. Ach T, Hoeh AE, Schaal KB et al.: Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:155-159.
67. Batioğlu F, Atsam N, Ozmert E.: Rapid improvement of retinal and iris neovascularization after a single intravitreal bevacizumab injection in a patient with central retinal vein occlusion and neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2008;28:59-61.
68. Hasanreisoglu M, Weinberger D, Mimouni K et al.: Intravitreal bevacizumab as an adjunct treatment for neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:607-612.
69. Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R et al.: Simultaneous intravitreal and intracameral injection of bevacizumab (Avastin) in neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:259-264.
70. Byeon SH, Kwon OW, Song JH et al.: Prolongation of activity of single intravitreal bevacizumab by adjuvant topical aqueous depressant (Timolol-Dorzolamide). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:35-42.
71. Gaudreault J, Fei D, Rusit J et al.: Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:726-733.
72. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM et al.: Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther.* 2008;16:791-799.
73. Spaide RF, Chang LK, Klanck JM et al.: Prospective Study of Intravitreal Ranibizumab as a Treatment for Decreased Visual Acuity Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:298-306.
74. Rouvas A, Petrou P, Vergados I et al.: Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for treatment of central retinal vein occlusion: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1609-1616.
75. Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA et al.: Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology.* 2008;115:47-54.
76. Wu Z, Sada SR.: Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37:591-593.
77. Shukla D, Namperumalsamy P, Goldbaum M et al.: Pegaptanib sodium for ocular vascular disease. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55:427-430.
78. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Adamis AP et al.: Pegaptanib in Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:374-380.