

# Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Maküla Ödeminin Tedavisinde İntravitreal Ranibizumab (Lucentis®) Enjeksiyonunun Etkinliği\*

Efficacy of Intravitreal Ranibizumab (Lucentis®) Injection for the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion

Volkan EKEN<sup>1</sup>, Figen BATIOĞLU<sup>2</sup>, Emin ÖZMERT<sup>2</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

## ÖZ

**Amaç:** Retina ven tıkanıklığına (RVT) bağlı maküla ödemi tedavisinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü ranibizumab'ın intravitreal enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ve anatomik sonuçların değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** RVT'na bağlı maküla ödemi olan ve intravitreal ranibizumab (0.5 mg/0.05 ml) enjeksiyonu yapılan 20 olgunun 21 gözü geriye dönük olarak çalışmaya dahil edildi. Olguların enjeksiyon öncesi, 1. ay, 3. ay ve son kontrollerindeki logMAR görme keskinliği, biyomikroskopi bulguları, göz içi basıncı ve optik koherens tomografi (OKT) sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Ortalama yaşları 60.8 (45-86) yıl olan 20 olgunun 21 gözü çalışmaya dahil edildi. 10 gözde SRVT, 11 VDT mevcuttu. Ortalama takip süresi 7.28 aydı ve bu sürede ortalama enjeksiyon sayısı 2.74 idi. Görme keskinliği enjeksiyon öncesi ortalama  $1.00 \pm 0.5$  logMAR iken 1. ayda  $0.84 \pm 0.5$  logMAR, 3. ayda  $0.83 \pm 0.6$  logMAR, son kontrolde ise  $0.80 \pm 0.6$  logMAR idi ve görme keskinliğinde tedavi öncesine göre tüm takip dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ , Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi). SRVT ve VDT grupları ayrı olarak değerlendirildiğinde görme keskinliği ortalamalarında her iki grupta da artış izlendi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası OKT yapılmış olan 17 gözün santral maküla kalınlıkları enjeksiyon öncesinde  $682.23 \pm 347.2$   $\mu$ m iken enjeksiyonlar sonrasında  $359.17 \pm 202.16$   $\mu$ m olup değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ , Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi). Uygulamaya bağlı lokal yada sistemik komplikasyon görülmedi.

**Sonuç:** RVT'na bağlı maküla ödemi gelişen olgularda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası erken dönemde maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış olmaktadır. Ancak bu anatomik ve fonksiyonel düzelmenin sürekliliğinin gösterilmesi için daha uzun süreli.

**Anahtar Kelimeler:** Maküla ödemi, VEGF, retina, ven.

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the functional and anatomical results after intravitreal ranibizumab injection in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion.

**Materials and Methods:** Twenty-one eyes of 20 patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion were treated with intravitreal ranibizumab injections (0.5 mg/0.05 ml) and enrolled in the study. These patients were evaluated with logMAR visual acuity, biomicroscopy, intraocular pressure, and optical coherence tomography results before the first injection, and at 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months and at the last control after injections.

**Results:** Twenty-one eyes of 20 patients with a mean age of 60.8 years (45-86) were studied. Of the patients, 10 had central retinal vein occlusion and 11 had branch retinal vein occlusion. The mean logMAR visual acuity was  $1.00 \pm 0.5$  before the injection, while it was  $0.84 \pm 0.5$ ,  $0.83 \pm 0.6$ , and  $0.80 \pm 0.6$ , at the 1 month, 3 month, and last control, respectively. There was a statistically significant visual acuity improvement during follow-up ( $p < 0.05$ , Wilcoxon signed-rank test). Optical coherence tomography scans revealed that mean central macular thickness was  $682.23 \pm 347.2$   $\mu$ m before the injections and  $359.17 \pm 202.16$   $\mu$ m after the injections of 17 eyes ( $p < 0.05$ , Wilcoxon signed-rank test). Mean follow-up was 7.28 months and mean injection number during this period was 2.74 for these patients.

**Conclusion:** In the short term, macular edema decreased and visual acuity increased after intravitreal injection of ranibizumab in cases of retinal vein occlusion. However, long-term studies are needed to examine the permanency of this anatomical and functional recovery.

**Key Words:** Macular edema, VEGF, retina, vein.

Ref-Vit 2011;19:108-112

Geliş Tarihi : 05/10/2010

Kabul Tarihi : 07/03/2011

Received : October 05, 2010

Accepted : March 07, 2011

\* Bu çalışma, TOD Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde (2010) sunulmuştur.  
1- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Asist. Dr.  
2- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.

1- M.D., Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY  
EKEN V., volkaneken@gmail.com  
2- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY  
BATIOĞLU F., fbatioglu@gmail.com  
ÖZMERT E., eozmert@superonline.com

Correspondence: M.D. Volkan EKEN  
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY

## GİRİŞ

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve ven dal tıkanıklığı (VDT) en sık karşılaşılan retina damar hastalıklarındandır ve çoğunlukla orta ya da ciddi derecede görme kaybına yol açarlar.<sup>1</sup> Bu olgularda görme kaybının başlıca nedenleri maküla ödemi ve retina iskemisidir.<sup>2</sup> SRVT, lamina kribrosanın posteriorunda, optik sinir içinde santral retinal vende herhangi bir seviyede tromboz gelişmesi ile ortaya çıkar ve retinada tüm kadrantlarda ödeme birlikte hemoraji, dilate damarlar, disk ödemi izlenir.<sup>1,3</sup> VDT distaldeki arteriyo-venöz çaprazlaşma bölgelerinde arteriolün vene basısı sonucu türbülans ve trombus oluşumu ile ortaya çıkar ve sıklıkla üst ve alt temporal retinal veni etkileyerek retinada hemoraji ve ödeme yol açar.<sup>4,5</sup>

Retina ven tıkanıklığı (RVT) gelişen olguların %90'dan fazlası 50 yaşın üzerindedir, ancak her yaşta görülebileceği bildirilmiştir.<sup>3,6</sup> RVT'ye neden olan mekanizmalar tam olarak anlaşılmasa da sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, aterosklerotik damar değişiklikleri, ileri yaş, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve hiperkoagülabilitenin en sık rastlanan risk faktörleri olduğu bilinmektedir.<sup>7</sup> VDT'na bağlı maküla ödemi gelişen olgularda grid lazer fotokoagülasyon kullanımı ile görme keskinliğinde belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir, ancak bu tedavinin SRVT olgularında maküla ödemi tam olarak önlediği ya da tedavi ettiği gösterilememiştir.<sup>10,11</sup>

Intravitreal triamsinolon kullanımı sonrası kısa dönemde maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış saptanmış ancak 1 yıllık izlem sonucunda tedavi edilmeyen gruba göre görme keskinliğinde anlamlı fark olmadığı ve triamsinolona bağlı katarakt ve glokom gelişim riskinin arttığı görülmüştür.<sup>12,13</sup> RVT'inde hipoksiye bağlı vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) yapımının artışı ve bu durumun damar geçirgenliğinde artış ile maküla ödeme yol açtığı bilinmektedir.<sup>14,15</sup> Son yıllarda bir VEGF inhibitörü olan bevacizumabın intravitreal olarak kullanılması ile RVT'ye bağlı maküla ödemi bulunan olgularda maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.<sup>16,17</sup>

Yine bir anti-VEGF ajan olan ranibizumab, tüm VEGF formlarını inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur ve pek çok kontrollü çalışmada yaşa bağlı maküla dejeneresansı tedavisinde etkinliği gösterilmiştir<sup>18</sup> ancak RVT tedavisinde ranibizumab kullanımı ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır.

**Tablo 1:** Olguların özellikleri.

Hasta/Göz Sayısı	20/21
Ortalama Yaş	60.8 (45-86)
Cinsiyet Kadın/Erkek	9/11
Sağ/Sol Göz	11/10
SRVT/VDT	10/11
Ortalama İzlem Süresi (ay)	7.28 (3-17)

Çalışmamızın amacı, RVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde VEGF inhibitörü ranibizumab'ın intravitreal enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ve anatomik sonuçlarının değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

RVT'na bağlı maküla ödemi bulunan, bu nedenle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan ve en az 3 ay izlemi olan 20 olgunun 21 gözü çalışmaya dahil edilerek tıbbi kayıtları geriye dönük olarak araştırıldı. Tüm olgular ranibizumab uygulaması öncesinde ilacın ve uygulamanın yan etkileri konusunda detaylı olarak bilgilendirildi ve uygulama için onam alındı.

Ranibizumab tüm olgulara steril ameliyathane şartlarında 0.5 mg/0.05 ml dozunda ve intravitreal olarak uygulandı. Enjeksiyon, %0.5 proparakain hidroklorür ve %5 povidon iodine damlatılmasını takiben limbusun 3-3.5 mm gerisinde, alt temporal kadrandan, 30 gauge enjektör kullanılarak yapıldı.

Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 5 gün süre ile %0.3 lomefloksasin damla kullandı. Hastalar uygulama sonrasında enjeksiyona bağlı komplikasyonlar açısından gözlemlendi ve 1., 3. aylarda ve son kontrollerinde ETDRS eşeli ile görme keskinliği (logMAR), biyomikroskopi, göz içi basıncı (Goldmann aplanasyon tonometrisi) ve optik koherens tomografi (OKT) sonuçları ile değerlendirildi. Enjeksiyon öncesi ve kontrol muayenelerinde bulunan görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı değerleri arasındaki ilişki Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak araştırıldı, p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Ortalama yaşları 60.8 (45-86) olan, 11'i erkek ve 9'u kadın toplam 20 olgunun 21 gözü çalışmaya dahil edildi. 10 gözde SRVT, 11 gözde VDT mevcuttu (Tablo 1). SRVT bulunan olguların tamamında non-iskemik tip ven tıkanıklığı vardı. Olguların tamamı enjeksiyonlar ve sonrasında 1 aylık aralıklarla kontrollere çağrıldı ve görme keskinliğinde azalma ve/veya OKT'de maküla ödeminde artış tesbit edilenler için ilave intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılması kararı alındı. Ortalama 7.28 aylık izlem süresince 3 göze 1 ranibizumab enjeksiyonu yapılırken 6 göze 2, 8 göze 3, 2 göze 4 ve 2 göze de 5 enjeksiyon yapılmış olup çalışma sonucu göz başına ortalama enjeksiyon sayısı 2.74'tü.

**Tablo 2:** Ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası görme keskinliği (logMAR).

	Tedavi Öncesi	1. ay	3. ay	Son kontrol
Tüm Gözler (ort±SS)	1.00±0.5	0.84±0.5*	0.83±0.6*	0.80±0.6*
SRVT (ort±SS)	1.15±0.4	1.01±0.5	1.02±0.6	0.98±0.5
VDT (ort±SS)	0.87±0.6	0.70±0.5	0.67±0.5	0.67±0.6

**Tablo 3:** Ortalama 7.28 ay izlem sonucunda görme keskinliği değişiklikleri.

Görme Keskinliği	Göz Sayısı	Yüzde (%)
≥2 sıra artış	8	38.1
<2 sıra artış	8	38.1
Değişmeme	3	14.3
Azalma	2	9.5

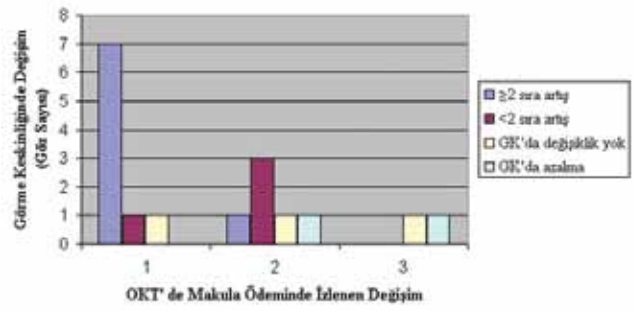
**Tablo 4:** Ortalama 7.28 ay izlem sonucunda okt'de maküla ödemi'nde izlenen değişiklik.

OKT'de Maküla Ödemi	Göz Sayısı	Yüzde (%)
Ödem yok	9	52.9
Azalma	6	35.3
Değişiklik yok	2	11.8

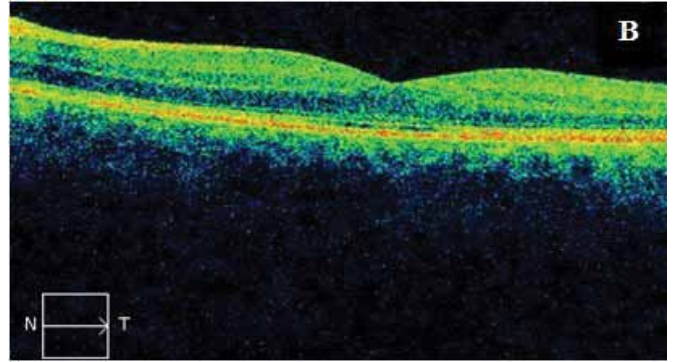
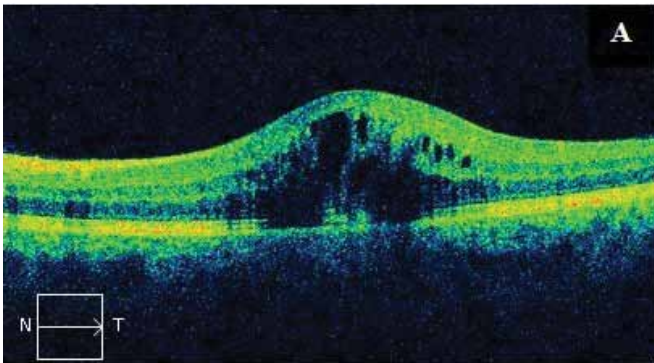
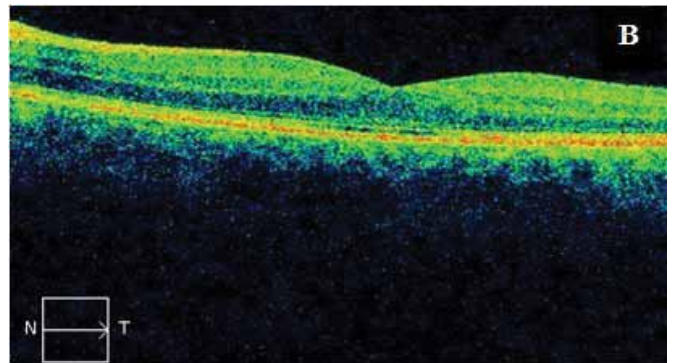
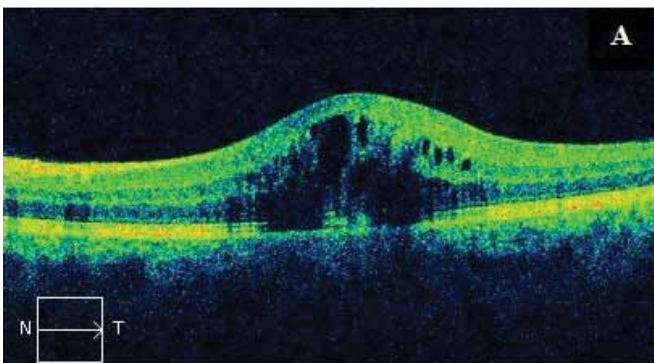
Dört olguya ranibizumab enjeksiyonları öncesi ortalama 2.6 bevacizumab enjeksiyonu; 2 olguya ise ortalama 1.5 triamsinolon enjeksiyonu yapılmıştı.

Bu 4 olguya, bevacizumab/triamsinolon enjeksiyonlarından ortalama 6.75 ay (5-10) sonra görme keskinliğinde azalma ve/veya OKT'de maküla ödeminde artış tesbit edildiği için intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılması kararı verildi. Olguların son intravitreal ranibizumab enjeksiyonları ile son kontrolleri arasında geçen süre ortalama 6.73 aydı (1-14).

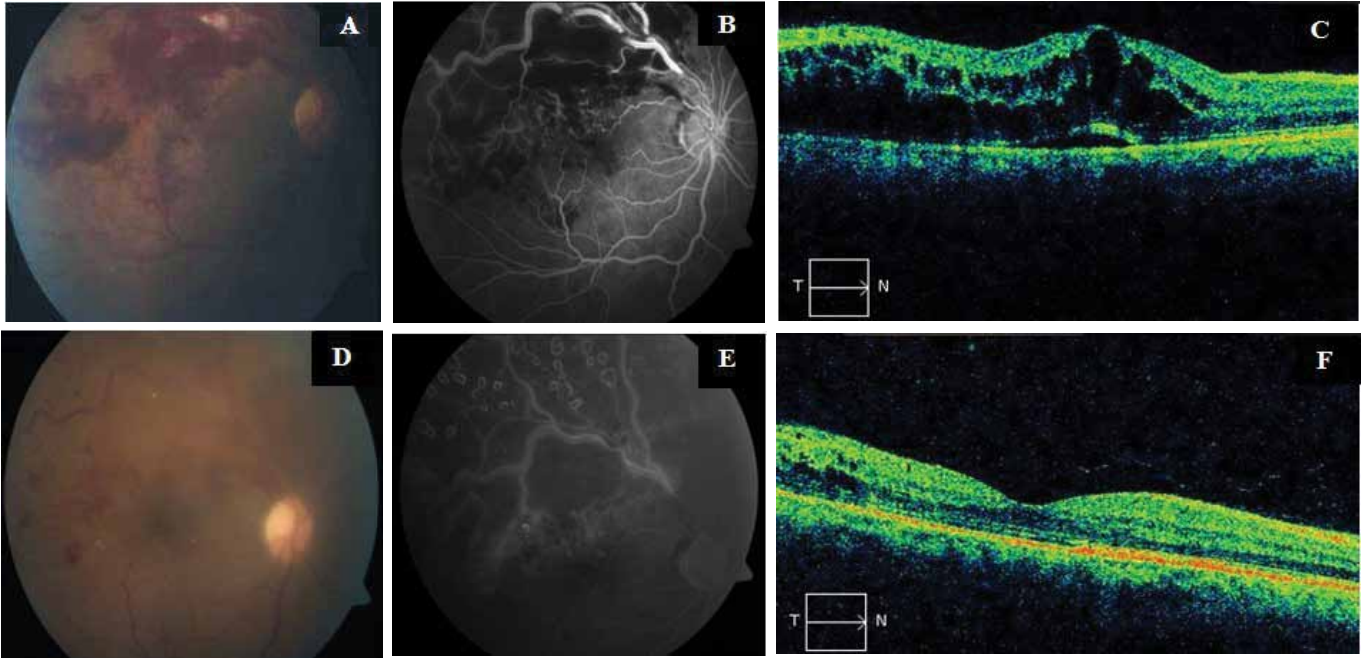
ETDRS eşeli kullanılarak elde edilen ortalama görme keskinliği enjeksiyon öncesinde  $1.00 \pm 0.5$  logMAR iken 1. ayda  $0.84 \pm 0.5$ , 3. ayda  $0.83 \pm 0.6$ , son kontrolde  $0.80 \pm 0.6$  olarak bulundu.

**Grafik:** Ortalama 7.28 ay izlem sonunda enjeksiyon öncesine göre görme keskinliği ve maküla ödemi değişimleri arasındaki dağılımı göstermektedir (GK: Görme Keskinliği ; X eksen: 1. maküla ödemi izlenmiyor 2. maküla ödemi azalmış 3. maküla ödemi devam ediyor).

Ortalama görme keskinliğinde tedavi öncesine göre tüm takip dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ , Wilcoxon testi). SRVT (10 göz) ve VDT (11 göz) grupları kendi içlerinde görme keskinliği değişimleri yönünden ayrı ayrı değerlendirildiğinde, görme keskinliği ortalamalarında her iki grupta da artış izlendi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2). Ortalama 7.28 aylık izlem sonucunda görme keskinliğinde, 21 gözün 8'inde 2 sıra ve üzeri artış, 8'inde 2 sıra altında artış izlenirken 2 gözde görme keskinliğinde azalma oldu ve 3 gözde değişiklik izlenmedi (Tablo 3). On yedi gözün enjeksiyonlar öncesi ve son kontrollerinde yapılan OKT'lerinde santral maküla kalınlıkları enjeksiyon öncesinde  $682.23 \pm 347.2$   $\mu\text{m}$  iken enjeksiyonlar sonrasında  $359.17 \pm 202.16$   $\mu\text{m}$  olup de-

**Resim 1A:** Ven dal tıkanıklığı olan bir olgunun ranibizumab enjeksiyonu öncesi (A) (SMK: 537  $\mu\text{m}$ ) ve enjeksiyon sonrası 9. ay kontrolünde (B) (SMK: 217  $\mu\text{m}$ ) elde edilen OKT görüntüleri.**Resim 2A:** Santral retinal ven tıkanıklığı olan bir olgunun ranibizumab enjeksiyonu öncesi (A) (SMK: 964  $\mu\text{m}$ ) ve enjeksiyon sonrası 11. ay kontrolünde (B) (SMK: 245  $\mu\text{m}$ ) elde edilen OKT görüntüleri.





**Resim 3A-F:** Ven dal tıkanıklığı olan bir olgunun ranibizumab enjeksiyonu öncesi (A-C) ve enjeksiyon sonrası 7. ay kontrolünde (D-F) elde edilen renkli fundus fotoğraf (A, D), fundus flöresein anjiyografi (B, E) ve OKT (C, F) (SMK; C: 562  $\mu$ m, F: 190  $\mu$ m) görüntüleri.

ğişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ , Wilcoxon testi). Yirmi bir gözün enjeksiyonlar öncesi ve son kontrollerinde yapılan OKT sonuçları karşılaştırıldığında 9 gözde maküla ödemi izlenmezken (Resim 1-3), 6 gözde maküla ödeminde enjeksiyon öncesine göre azalma izlendi ve 2 gözde maküla ödeminin devam ettiği saptandı (Tablo 4).

OKT'de ödem izlenmeyen 9 gözün 7'sinde görme keskinliğinde 2 sıradan fazla artış, 1'inde 2 sıradan az artış izlenirken 1'inde görme keskinliği azaldı.

OKT'de maküla ödeminde azalma izlenen 6 gözden 1'inde görme keskinliğinde 2 sıradan fazla artış, 3'ünde 2 sıradan az artış izlenirken, 1'sinde azalma oldu ve 1 gözde görme keskinliği değişmedi. OKT'de maküla ödeminin azalmadan devam ettiği 2 gözden 1'inde görme keskinliği azalırken diğerinde enjeksiyon öncesine göre değişmediği izlendi (Grafik).

Hastalara yapılan 57 enjeksiyon sonucunda hiçbir hastada endoftalmi, retina dekolmanı gibi uygulamaya bağlı komplikasyonlar yada ranibizumaba bağlı sistemik yan etki izlenmedi.

## TARTIŞMA

RVT'na bağlı maküla ödemi tedavisinde, SRVT ve VDT ile ilgili iki büyük randomize, prospektif klinik çalışma önceki yıllarda yol gösterici olmuştur.<sup>10,11</sup> VDT çalışmada grubunda, lazer fotokoagülasyon ile tedavi sonrası olguların görme keskinliğinde kontrol grubuna göre anlamlı artış izlenirken<sup>10</sup> SRVT çalışma grubunda maküla ödeminde azalma olmasına rağmen lazer fotokoagülasyon sonrası görme keskinliğinde kontrol grubuna göre kazanç saptanmamıştır.<sup>11</sup>

RVT tedavisinde bir diğer yaklaşım olan intravitreal triamsinolon (IVTA) enjeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda kısa dönemde IVTA ile tedavi edilen grupta görme keskinliğinde anlamlı artış olduğu ancak katarakt ve glokom gelişimi gibi yan etkilerin daha çok izlendiği gösterilmiştir.<sup>19-21</sup>

SCORE çalışmasında, VDT'ye bağlı maküla ödemi bulunan 411 olgunun 12 aylık izlemi sonucunda IVTA ile tedavi edilen grupta lazer fotokoagülasyon uygulanan gruba göre görme keskinliğinde anlamlı fark olmadığı ancak IVTA kullanılan grupta daha çok yan etki gözleendiği bildirilmiştir.<sup>22</sup> Vasküler endotelial büyüme faktörünün anjiogenezdeki rolünün anlaşılması ve anti-VEGF ilaçların yaşa bağlı maküla dejeneresansı tedavisinde kullanımının onaylanmasından sonra bu tedavi yaklaşımı RVT gibi VEGF'in rol aldığı diğer oküler hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır.

Ranibizumab, VEGF'nin tüm aktif formlarını inhibe edebilen bir rekombinan, insan monoklonal antikorudur. Brown ve ark.<sup>23</sup> SRVT'ye bağlı maküla ödemi bulunan 392 olguyu; Campochiaro ve ark.<sup>24</sup> ise VDT'ye bağlı maküla ödemi bulunan 397 olguyu, 0.3 mg veya 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan ve anti-VEGF enjeksiyonu yapılmayan olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve 6 aylık izlem sonucunda hem 0.3 mg hemde 0.5 mg ranibizumab kullanılan grupta, anti-VEGF enjeksiyonu yapılmayan gruba göre görme keskinliği ve santral maküla kalınlığında anlamlı düzelme olduğunu saptamışlardır. Spaide ve ark., SRVT bulunan 20 olguya 3 kez aylık 0.5 mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapmışlar ve aylık takiplerde inatçı maküla ödemi veya yeni retinal kanama gelişimi durumlarında ilave enjeksiyonlar yaparak olguları takip etmişlerdir.<sup>25</sup>

Takip edilen 20 olgunun 11'ine ranibizumab tedavisi öncesi bevacizumab enjeksiyonu, 5'ine ise triamsinolon enjeksiyonu yapılmış. 12 aylık izlem sonucunda ortalama 8.5 enjeksiyon ile tüm olgularda görme keskinliğinde artış saptamışlardır. Çalışmamızda 0.5 mg/0.05 ml intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile ortalama 7.28 ay izlem sonucunda görme keskinliğinde anlamlı artış ve maküla ödeminde anlamlı azalma saptandı. SRVT ve VDT grupları ayrı olarak değerlendirildiğinde görme keskinliği ortalamalarında her iki grupta da artış izlendi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bu durumun SRVT ve VDT gruplarının küçüklüğüne bağlı olabileceği düşünüldü. Görme keskinliğindeki değişimler ve OKT'de maküla ödemi durumu karşılaştırıldığında ise enjeksiyon sonrası izlemde maküla ödemi izlenmeyen ve maküla ödeminde azalma izlenen gruplarda birer olguda görme keskinliği azaldı, maküla ödemi azalmadan devam eden 2 olgudan 1'inde görme keskinliği azaldı diğerinde ise değişmedi (Grafik). Bununla birlikte tüm olgular için geçerli sabit bir son kontrol döneminin belirlenememesi çalışmamızın kısıtlılığı olarak ortaya çıktı. Ortalama 7.28 aylık izlem sonucunda hiçbir olguda ranibizumaba yada enjeksiyona bağlı oküler yada sistemik yan etki izlenmedi.

Ortalama 7.28 ay takip sonucunda görme keskinliğinde artış olguların %76.2'inde izlenmesine rağmen bu süre sonunda OKT'de ancak %52.9 olguda maküla ödeminin tamamen kaybolduğu saptandı. Matsumoto ve ark., başka bir anti-VEGF ajan olan bevacizumab ile yaptıkları çalışmalarında bu duruma, RVT olan olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu takiben rebound etki ile VEGF reseptörlerinde meydana gelen upregülasyonun yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>26</sup> Benzer bir durumun ranibizumab enjeksiyonu sonrası da geçerli olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte RVT olan olgularda aköz hüme ve vitreusta VEGF seviyeleri ile maküla ödeminin ciddiyeti arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çalışmalar nedeniyle uzun süreli ve yüksek VEGF düzeylerine sahip olguların maküla ödeminin düzelmesi için daha uzun süreli VEGF blokajına ihtiyaç duyabilecekleri düşünülebilir.<sup>27-29</sup>

RVT'na bağlı maküla ödeminde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun erken dönemdeki umut vaat eden sonuçlarına karşın, bu tedavi şekline yönelik halen cevaplanmayı bekleyen sorular mevcuttur. Öncelikle anatomik ve fonksiyonel düzelmelerin sürekliliğinin gösterilmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha geniş olgu gruplarında görme keskinliği artışı ile yaş, cinsiyet, tedaviye başlama zamanı ve tedaviye başlanan andaki görme keskinliği arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir. Ayrıca ranibizumabın oftalmolojik amaçlar için kullanılan dozları ile toksisiteye ait bulgu saptanmamasına rağmen anti-VEGF ajanlara bağlı uzun dönemde ortaya çıkabilecek olası yan etkilerin detaylı olarak araştırılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Hayreh SS.: Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983;90:458-474.
- Central Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:486-491.
- Klein R, Klein B, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the beaver dam eye: Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001;98:133-141.
- Zhao J, Sastry SM, Sperduto RT, et al.: Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1993;100:423-428.
- Christoffersen NL, Larsen M.: Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999;106:2054-62.
- Klein R, Moss SE, Meuer SM, et al.: The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:513-518.
- McGrath MA, Wechsler F, Hunyor AB, et al.: Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med*. 1978;138:216-220.
- The Eye Disease Case-Control Study Group.: Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:545-554.
- Eye Disease Case-Control Study Group.: Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:286-296.
- The Branch Vein Occlusion Study Group.: Argon laser photocoagulation for macular oedema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984;98:271-282.
- The Central Vein Occlusion Study Group.: Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular oedema in central vein occlusion. *Ophthalmology*. 1995;102:1425-1433.
- Goff MJ, Jumper JM, Yang SS, et al.: Intravitreal triamcinolone acetate treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina*. 2006;26:896-901.
- Williamson TH, O'Donnell A.: Intravitreal triamcinolone acetate for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:860-866.
- 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.
- 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.
- 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;7.
- Jaisle 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.
- Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al.: Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II center, controlled, multidose study. *Ophthalmology*. 2006;113:1-4.
- Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S.: Intravitreal triamcinolone acetate in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2003;111:419-425.
- Bashshur ZF, Ma'luf RN, Allam S, et al.: Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1137-1140.
- Jonas JB.: Intravitreal triamcinolone acetate: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res*. 2006;38:218-245.
- Scott IU, Ip MS, Van Veldhuisen PC, 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. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1115-1128.
- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al.: Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary endpoint results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1124-1133.
- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al.: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary endpoint results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1102-1112.
- Spaide RF, Chang LK, Klanicnik 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.
- 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.
- Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al.: Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009;116:87-93.
- Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al.: Aqueous humor levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eye*. 2008;22:42-48.
- Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al.: Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Exp Ophthalmol*. 2006;244:309-315.