

İntravitreal Ranibizumab Tedavisi Uygulanan Retina Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Maküla Ödemi Olgularında Görme Keskinliğine Etki Eden Prognostik Faktörler*

The Prognostic Factors that Effect the Visual Outcome in Patients Under Intravitreal Ranibizumab Therapy with Macular Edema due to Branch Retinal Vein Occlusion

Sibel DEMİREL¹, Cem ALAY¹, Figen BATIOĞLU¹, Emin ÖZMERT¹

ÖZ

Amaç: Retinal ven dal tıkanıklığına (RVDT) bağlı maküla ödemi nedeniyle intravitreal ranibizumab (İVR) uygulanan olgularda görme keskinliği üzerine etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Retinal ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi nedeniyle intravitreal 0.5 mg (0.05 ml) ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc., ABD) tedavisi alan 28 hastanın 28 gözü çalışmaya dahil edildi. Olgular retrospektif olarak taranarak yaş, cinsiyet, taraf, RVDT tipi, sistemik hastalık varlığı, enjeksiyon sayısı, takip süreleri ile enjeksiyon öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) kaydedildi. Spektral OKT'de enjeksiyon öncesi ve sonrası santral maküla kalınlıkları (SMK), ödem tipi, IS/OS ve ELM hasarı varlığı, ara yüzey bozukluğu; FFA'da ise maküla ve perifer iskemileri değerlendirildi. Tüm bu parametrelerin görme keskinliği ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: On ikisi erkek, on altısı kadın 28 olgunun ortalama takip süresi 12 (3-35) aydı. Olguların %36'sı iskemik, %64'ü non-iskemikti. Ortalama enjeksiyon sayısı 2.8 (1-7) idi. EİDGK, tedavi öncesi 0.76±0.48 (logMAR); son kontrolde ise 0.56±0.44 (logMAR) düzeyindeydi. Santral maküla kalınlığı, tedavi öncesi 614.6±246.6 µm; son vizitte ise 250±171.6 µm idi. Prognostik olabileceği öngörülen faktörlere göre düzenlenen alt gruplarda İVR etkinliği yönünden anlamlı fark bulunmamaktaydı (p>0.05). Son kontrollerdeki EİDGK ve SMK değerleri alt gruplara göre incelendiğinde IS/OS bandı ve ELM'si intakt olan olgular iyi görsel prognozla birliktelik göstermekteyken (sırasıyla p=0.025 ve p=0.033); ödem tipi, bu hususta anlamlı fark göstermemekteydi (p>0.05).

Sonuç: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olgularında intravitreal ranibizumab tedavisi ile görme keskinliklerinde artış ve SMK değerlerinde azalma görülmektedir. Tedavi öncesinde OKT'de IS/OS bandı ve ELM'nin intakt olması iyi görsel prognozu işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Retinal ven tıkanıklığı, optik koherens tomografi, prognoz, ranibizumab.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the factors effecting visual acuity in patients treated with intravitreal ranibizumab for macular edema (ME) due to branch retinal vein occlusion (BRVO).

Material and Methods: Twenty-eight eyes of twenty-eight patients who were treated with intravitreal 0.5 mg (0.05 ml) ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc., USA) for macular edema due to branch retinal vein occlusion were included in this study. The medical records were analysed retrospectively. Age, sex, laterality, systemic disorders, number of injections, follow-up period and best-corrected visual acuity (BCVA) before and after treatment were recorded. Spectral OCT findings such as central macular thickness (CMT), type of edema, presence of IS/OS and ELM damage, vitreomacular pathologies were evaluated. Also fluorescein angiographies (FA) were analyzed in order to detect macular or peripheral ischemia. The relationship between these parameters and BCVA was analysed.

Results: There were 12 males and 16 females in our study. The mean follow-up time was 12 (3-35) months. Ischemia was detected in 36% of the patients in FA. The mean number of injections was 2.8 (1-7). The mean BCVA at the end of the follow-up (0.56±0.44 logMAR) was significantly better than that at baseline (0.76±0.48 logMAR; p<0.05). The mean CMT improved from 614.6±246.6 µm at baseline to 250±171.6 µm at the end of the follow-up (p=0.000). The efficacy of intravitreal ranibizumab was similar among the sub-groups which were formed considering presumed prognostic factors (p>0.05). Intact foveal IS/OS line (p=0.025) and ELM (p=0.033) at baseline correlated with good final visual outcome but the type of edema showed no difference among all sub-groups (p>0.05).

Conclusion: Intravitreal ranibizumab therapy leads to improvement of BCVA and CMT in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Intact IS/OS line and ELM on OCT indicate good visual prognosis before treatment.

Key Words: Retinal vein occlusion, optic coherence tomography, prognosis, ranibizumab.

*Bu çalışma TOD 46. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

- 1- M.D. Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
DEMİREL S., drsibeldemireltr@yahoo.com.tr
- 2- M.D. Asistant, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
ALAY C., drcemalay@yahoo.com
- 3- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
BATIOĞLU F., fbatioglu@gmail.com
ÖZMERT E., eozmert56@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 04.12.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 24.04.2014
Ret-Vit 2014;22:103-109

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Sibel DEMİREL
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Ankara/TURKEY

Phone: +90 532 580 19 31
E-Mail: drsibeldemireltr@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Retinal ven tıkanıklığı, diabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Tıkanıklığın yerine göre santral, hemisantral ya da dal tıkanıklığı şeklinde ortaya çıkabilir. Neden olduğu maküla ödemi ve iskemi nedeni ile ciddi görme kaybına ve çeşitli oküler morbiditelere sebep olabilir.¹⁻³ Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) en sık görülen alt tipidir. Retina ven dal tıkanıklığında; arter-ven çaprazlaşma alanında vene göre ön pozisyonda yerleşmiş olan arterin yarattığı bası ile vende oluşan türbülant akım, endotel hasarına ve tromboza neden olmakta ve bu noktada fokal tıkanıklık meydana gelmektedir. Sıklıkla alt ya da üst temporal retinal ven trasesinde oluşmaktadır.⁴ İleri yaş, hipertansiyon, arteriosklerozis, diabetes mellitus ve hiperlipidemi RVDT için primer risk faktörleri olarak bilinmektedir.⁵ Bunların yanı sıra Behçet Hastalığı gibi immunolojik temelli hastalıklar ya da pıhtılaşma kaskadı ile ilişkili hematolojik bozukluklar (örn: Faktör V Leiden mutasyonu, MTFHR gen mutasyonu...vs), özellikle genç hastalarda, RVDT patogenezinde altta yatan etmen olabilir.^{6,7} 1984'te sonuçlanan Ven Dal Tıkanıklığı Çalışması'nda (BVOS) grid laser fotokoagülasyonun RVDT'ye bağlı maküla ödeminde etkin olduğu gösterilmiş⁸ ve uzun bir süre tek tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. Sonrasında intravitreal triamsinolon (IVTA) uygulamasının RVDT'ye sekonder maküla ödeminde etkili olduğunu gösteren pek çok klinik çalışma yapılmıştır.⁹⁻²⁰ Fakat SCORE çalışmasında intravitreal TA'nin grid lasere üstünlüğü gösterilememiştir.²¹ Özellikle maküla ödemindeki iyileşmenin geçici olması ve tekrarlayan IVTA uygulamaları sonucu ortaya çıkan göz içi basınç artışı, katarakt, enfeksiyöz endoftalmi gibi komplikasyonlar²²⁻²⁵ yaygın kullanımı sınırlayarak yeni tedavi arayışlarına yol açmıştır. Yan etki profili daha iyi, diğer bir intravitreal steroid olan deksametazon implant uygulamaları günümüzdeki yerini almıştır.²⁶ Retinal ven tıkanıklığı bulunan hastalarda intravitreal VEGF düzeylerinin yüksek olduğunun²⁷ gösterilmesiyle birlikte anti-VEGF tedavisi gündeme gelmiştir. VEGF inhibisyonunun, iç kan-retina bariyerinin restorasyonu ile birlikte vasküler sızıntıyı azaltarak maküla ödeminin gerilemesine katkıda bulunacağı düşünülmüştür. Bir monoklonal antikor olan bevacizumabın (Avastin; Genentech Inc., South San Francisco, Calif., USA) RVDT'ye sekonder maküla ödemi tedavisinde görme keskinliği ve retina kalınlığı üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.²⁸⁻³³ Bevacizumaba göre daha küçük moleküler ağırlığa sahip olan ve VEGF'ye afinitesi daha fazla olan ranibizumabın (Lucentis; Novartis Inc., Basel, Switzerland) potansiyel olarak daha efektif retina penetrasyonuna sahip olması sebebiyle RVDT'ye sekonder maküla ödemi tedavisinde etkili olabileceği ön görülmüş, BRAVO³⁴ ve HORIZON³⁵ çalışmaları ile etkinliğini ve güvenilirliğini ortaya konarak güncel literatürde yerini almıştır.

Bu çalışmalar ile, intravitreal ranibizumab uygulamasının, kan-retina bariyerini sağlamlaştırdığı, maküla kalınlığında azalma ile anlamlı düzeyde görme keskinliği artışı sağladığı ve güvenli yan etki profili ne sahip olduğu ortaya konulmuştur.³⁴⁻⁴⁰

Anti-VEGF'lerin ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde görme keskinliği ve maküla kalınlığı üzerine olumlu etkileri bir çok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen ranibizumab tedavisinde, iyi görsel sonuç üzerine etkili OKT ve FFA bulgularından yeterince bahsedilmemiştir. Bu çalışmada amaç, intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan RVDT'ye bağlı maküla ödemi bulunan olgularda, tedavinin görme keskinliği ve anatomik sonuçlara etkisinin değerlendirilmesi ve görme keskinliğine etki eden prognostik bulguların incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tespit edilen ve bunun için farmakolojik tedavi olarak sadece intravitreal ranibizumab (İVR) uygulanan 28 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, sistemik hastalıkları, takip süreleri, enjeksiyon sayısı ve şeması kaydedildi. Ayrıca hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin (EİDGK) ve OKT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, Calif., USA) ile ölçülen santral maküla kalınlıklarının (SMK) tedavi öncesi ile tedavi sonrası üçüncü, altıncı ay ve son kontroldeki değerleri not edildi. Tedavi öncesinde yapılan OKT'ye göre hastaların maküla ödemi tipi, IS/OS hasarı, ELM hasarı ve ara yüzey bozukluğu varlığı kaydedildi. OKT bulgularına göre maküla ödemi süngerimsi kalınlaşma, kistoid maküla ödemi ve kistoid ödem+subretinal sıvı şeklinde sınıflandırıldı. Periferik ya da maküla lazerinin yapıp yapılmadığı çalışma kapsamındaki bilgilere dahil edildi.

İntravitreal ranibizumab uygulaması tüm hastalara ameliyathanede steril şartlar altında yapıldı. 30 gauge iğne ile 0.05 ml (0.5 mg) ranibizumab, cerrahi limbustan 3.5 (psödo fakik) - 4.00 mm (fakik) uzaklıkta, alt temporal kadrandan pars plana yoluyla göz içine verildi. Enjeksiyon sonrası indirekt oftalmoskopi ile göz dibi incelemesi ve non-kontakt tonometri ile göz içi basınç ölçümü yapıldı. Komplikasyonlar kaydedildi.

OKT görüntüleri, "macular cube (512x128) scan" modunda fovea santralde konumlandırılarak 6x6 mm'lik maküla bölgesini kapsayacak şekilde alındı (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, Calif., USA). Görüntü alınan gözlerin pupilleri işlem öncesinde 10'ar dakika arayla uygulanan %2.5'lük fenilefrin ve %0.5'lik tropikamid ile dilate edildi.

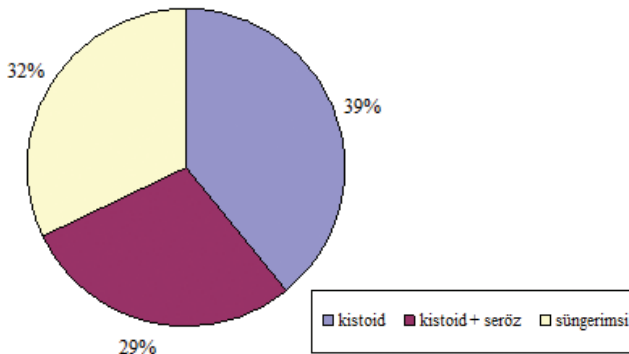
Santral maküla kalınlığı, IS/OS ve ELM tabakasının düzeni ve ara yüzey problemleri deneyimli tek bir doktor tarafından ölçüldü ve kaydedildi (FB). Olguların başvuru esnasında, dokuz farklı kadrandan erken, orta ve geç evrelerde alınan FFA görüntüleri, yine aynı doktor (FB) tarafından incelenerek perifer ve maküla iskemisi değerlendirildi; FAZ'ın durumu kaydedildi.

Retinasında en az 5 disk çapından daha fazla bir alanda kapiller non-perfüzyon tespit edilen olgular "iskemik tip RVDT" kabul edildi. Tüm OKT ve FFA değerlendirmeleri hekim tarafından tek kör olarak gerçekleştirildi. Ara yüzey bozukluğu olarak epimaküler membran ve vitreomaküler traksiyon varlığı dikkate alındı. Santral 1000 mikronluk alandaki IS/OS ve ELM tabakasının %50'den fazlasında bozukluk olması, bu tabakalarda hasar olarak kabul edildi.

İntravitreal tedavi PRN (Pro re nata, gerektiğinde) protokole göre uygulanmıştır. Buna göre FFA'da RVDT tespit edilen hastalara; OKT'de maküla ödeminin (SMK>250 µm) eşlik ettiği durumda, mevcut görme keskinliği 0.3 logMAR ya da altında tespit edilmişse intravitreal tedavi uygulanmıştır. OKT'de maküla ödeminin persiste etmesi ya da artması ile birlikte, görme keskinliği seviyesinde düşme olması durumunda ise tedavi tekrarlanmıştır. Bu kriterler daha önce yapılmış olan BRAVO³⁴ çalışması referans alınarak belirlenmiştir.

Toplanan tüm bilgiler MS-Excel 2007'de düzenlenerek istatistiksel analiz için SPSS (version 16.0, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) programı kullanılmıştır. Görme keskinlikleri logMAR birimine dönüştürülerek istatistiksel analiz uygulanmıştır.

Görme keskinliklerinin her bir kontroldeki ortalamaları Friedman analizi ile elde edilirken; ödem tiplerinin EİDGK ve SMK'daki değişim yüzdesi ile ilişkisi Kruskal-Wallis testi ile ortaya konmuştur. Prognostik faktörler ile EİDGK ve SMK arası ilişki analizi için ise Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Tüm testlerde p<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.



Grafik 1a: İntravitreal ranibizumab tedavisi öncesi OKT'de maküla ödemi tiplerinin dağılımı. OKT; Optik Koherens Tomografi.

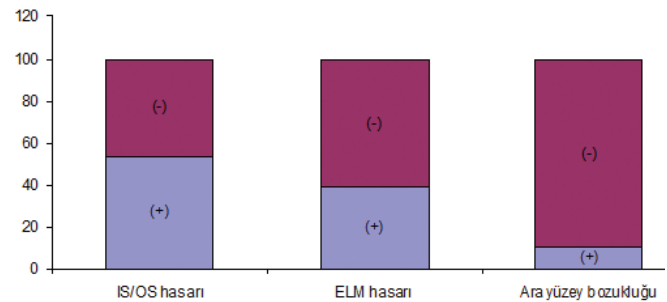
Tablo 1: RVDT'ye bağlı maküla ödemi nedeniyle İVR tedavisi alan hastaların demografik bilgileri ve tedavi öncesi bulguları.

	RVDT-İVR öncesi
Hasta sayısı	28
Ortalama yaş (yıl), (min-max)	60.5 (37-78)
Cinsiyet (E/K)	12/16
Ortalama takip süresi (ay), (min-max)	12 (3-35)
Ortalama enjeksiyon sayısı (min-max)	2.8 (1-7)
EİDGK (logMAR)	0.76±0.48 logMAR
SMK (µm)	614.6±246.6
FFA (iskemik/non-iskemik)	10/18
Ödem tipi (süngerimsi/kistoid/kistoid+subretinal)	9/11/8
IS/OS hasarı (var/yok)	15/13
ELM hasarı (var/yok)	11/17
Ara yüzey bozukluğu (var/yok)	3/25
FAZ durumu (normal/bozuk)	17/11

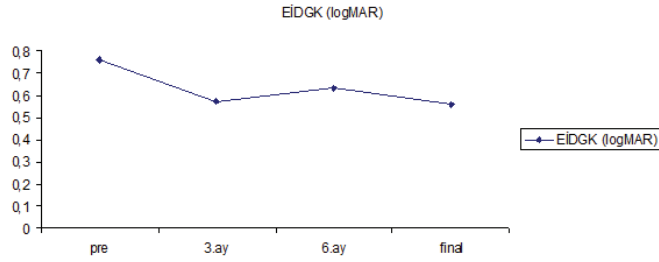
RVDT; Retina Ven Dal Tıkanıklığı, İVR; İntravitreal Ranibizumab, EİDGK; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, IS/OS; İç ve Dış Segment Bileşkesi, ELM; Eksternal Limitan Membran, FAZ; Foveal Avasküler Zon.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 12 tanesi erkek, 16 tanesi kadındı. Ortalama yaş 60.5 (37-78) iken, ortalama takip süresi 12 (3-35) aydı. Olguların %36'sı iskemik, %64'ü non-iskemikti. Ortalama enjeksiyon sayısı 2.8 (1-7) idi (Tablo 1). Olgular sistemik hastalıklar yönünden sorgulandığında %47 oranında hipertansiyon (HT), %8 oranında diabetes mellitus (DM), %28 oranında HT+DM ve %3 oranında aterosklerotik kalp hastalığı mevcuttu.

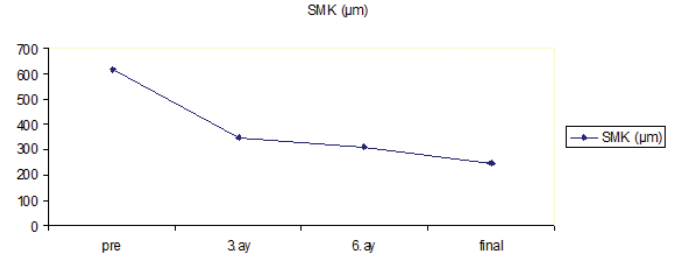


Grafik 1b: İntravitreal ranibizumab tedavisi öncesi OKT bulgularının olgulardaki dağılım yüzdesi. OKT; Optik Koherens Tomografi, IS/OS; İç Segment, Dış Segment Bileşkesi, ELM; Eksternal Limitan Membran.



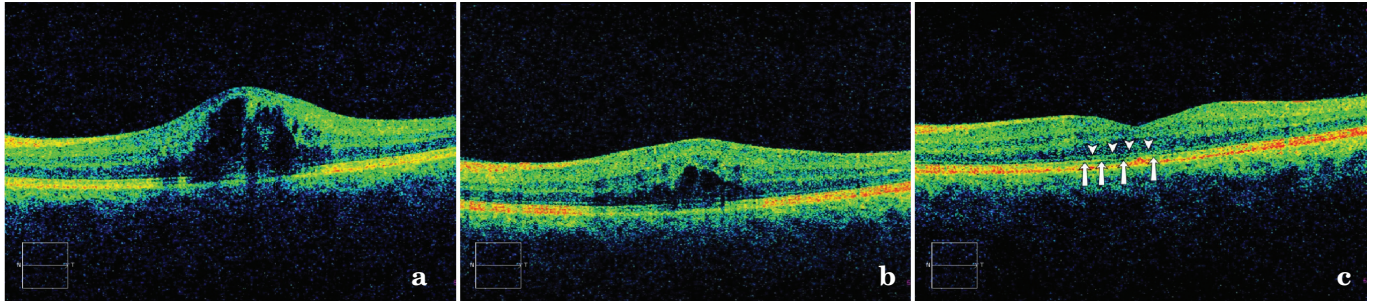
Grafik 2a: Takip süresince EİDGK'nin İVR tedavisi ile değişimi.

EİDGK; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, İVR; İntravitreal Ranibizumab.



Grafik 2b: Takip süresince SMK'nun ranibizumab tedavisi ile değişimi.

SMK; Santral Maküla Kalınlığı, İVR; İntravitreal Ranibizumab.



Resim 1a-c: 51 yaşında erkek hastada, sol gözde non-iskemik retinal ven dal tıkanıklığına bağlı kistoid maküla ödemi mevcuttu. OKT ve FFA kesitinde; IS/OS ve ELM hasarı, ara yüzey bozukluğu ve FAZ'da patoloji izlenmiyor (a) Enjeksiyon öncesi EİDGK 0.5 (Snellen) olan hastaya intravitreal ranibizumab uygulandı (b) İlk doz ranibizumab sonrası 1. ay kontrolünde kistoid maküla ödemi'nde azalma görüldü. EİDGK 0.6 (Snellen) idi. Hastaya 2. doz ranibizumab planlandı (c) 2. doz sonrası ilk kontrolde ödem tamamen geriledi ve EİDGK 20/20'e ulaştı. Ok başları intakt olan ELM'yi; uzun oklar ise intakt IS/OS bandını göstermektedir.

Olguların %14'ü herhangi bir sistemik hastalık mevcut değildi. %40 olguda İVR öncesi, %60 olguda ise İVR sonrası olmak üzere tüm iskemik vakalara periferik laser fotokoagülasyon uygulandı.

FFA'da maküladaki iskemi tespit edilen 2 olguya İVR uygulamasına ek olarak maküla laseri de yapıldı. Olguların %39'unda kistoid ödem mevcutken, %29'unda kistoid ödem+ subretinal sıvı ve %32'sinde de süngerimsi ödem mevcuttu.

OKT kesitlerinde %54 oranında IS/OS hasarı, %39 oranında ELM hasarı, %10 oranında ara yüzey bozukluğu tespit edildi (Grafik 1a ve 1b). FFA'da olguların %39'unda FAZ'da genişleme ve düzensizlik mevcuttu. Tedavi öncesi ortalama EİDGK 0.76 ± 0.48 logMAR düzeyinde iken, 3. ayda 0.57 ± 0.44 logMAR, 6. ayda 0.63 ± 0.41 logMAR ve son kontrollerde ise 0.56 ± 0.44 logMAR idi (Grafik 2a). Bu bulgular ışığında tedavi ile 3. ay ve son kontrol EİDGK artışları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tablo 2: RVDT'ye bağlı maküla ödemi nedeniyle İVR tedavisi alan hastaların 1. yılda EİDGK ve SMK değerlerinin alt grup analizleri.

		Olgu sayısı (n)	Son GK (logMAR) [median (min-max)]	p değeri	Son SMK (µm) [median (min-max)]	p değeri
Ödem tipi	Kistoid ödem	11	0.8 (0.0-1.3)	0.653	185.5 (119-813)	0.438
	Kistoid ödem + subretinal sıvı	8	0.61 (0.22-1.0)		212.5 (115-765)	
	Süngerimsi ödem	9	0.15 (0.0-1.9)		226 (170-650)	
IS/OS hasarı	Var	15	0.8 (0.1-1.3)	0.025*	202 (104-813)	0.525
	Yok	13	0.22 (0.0-1.9)		220 (140-650)	
ELM hasarı	Var	11	0.8 (0.1-1.3)	0.033*	160 (104-765)	0.225
	Yok	17	0.3 (0.0-1.9)		215 (140-843)	
FAZ durumu	normal	17	0.3 (0.0-1.3)	0.147	210 (119-813)	0.378
	bozuk	11	0.8 (0.1-1.9)		186 (104-765)	

SMK'ya baktığımızda, tedavi öncesi ortalama SMK değeri 614.6 ± 246.6 μm iken son kontrol 250 ± 171.6 μm idi (Grafik 2b). SMK azalması 3.ay kontrolü hariç diğer tüm kontrollerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$). Fakat bu iki parametre birlikte değerlendirildiğinde SMK azalması ile EİDGK artışı arasında (+) korelasyon bulunamadı.

Ödem tipi ve OKT-FFA bulgularına göre düzenlenen alt gruplarda İVR'nin etkinliğinde fark olup olmadığı araştırıldı. İVR etkinliği, herhangi bir alt grupta diğer bir gruba kıyasla anlamlı fark göstermemekteydi ($p>0.05$). Son kontroldeki EİDGK ve SMK değerleri alt gruplara göre incelendiğinde ise IS/OS bandı ve ELM'si intakt olan olgular iyi görsel prognozla birlik-telik göstermekteydi (sırasıyla $p=0.025$ ve $p=0.033$).

IS/OS ve ELM'si intakt olan bir olgu örneği Resim-1'te izlenmektedir. Ödem tipi ise, İVR etkinliği hususunda anlamlı fark göstermemiştir ($p>0.05$). Ara yüzey bozukluğu sadece 3 olguda saptandığı için istatistik analizi yapılamadı.

Hiçbir alt gruba (farklı ödem tipleri bulunanlar, IS/OS ya da ELM hasarı bulunanlar, ara yüzey bozukluğu bulunanlar ve FAZ bozukluğu bulunanlar) son kontroldeki SMK değerleri arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$). Alt grup analizleri Tablo 2'de izlenmektedir.

TARTIŞMA

Günümüzde makülayı etkileyen damarsal patolojilerde kullanımı giderek artan anti-VEGF tedavileri ile görsel prognoz üzerine etkili faktörler arasındaki ilişkinin araştırılması popüler bir konu haline gelmiştir. Bu zamana kadar pek çok farklı hastalıkta tedavi sonucunu etkileyen faktörleri ele alan farklı çalışmalar yapılmıştır.

Chhablani ve ark.,⁴¹ intravitreal bevacizumab tedavisi uyguladıkları eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) hastalarında başlangıçta tespit edilen IS/OS ve ELM hasarının kötü görsel prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine diyabetik maküla ödemi tanılı 127 hasta kaydının retrospektif olarak değerlendirildiği bir başka çalışmada⁴² IS/OS ve ELM'nin bütünlüğünün görsel prognozla yakından ilişkili olduğunu bildirilmiştir.

Ota M ve ark.,⁴³ grid laser fotokoagülasyon, pars plana vitrektomi, intravitreal ya da posterior-sub-Tenon triamsinolon tedavisi uygulanmış RVDT'li hastaları ele aldığı çalışma da yine IS/OS ve ELM'nin prognostik değerini ortaya konmuştur. Bu çalışmada, ranibizumab tedavisi sonrası görme keskinliği, fotoreseptör tabakasının durumunu gösteren IS/OS ve ELM tabakasının devamlılığı ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde korele bulunmuştur.

Retina ven dal tıkanıklığı olgularının bir kısmında maküla ödeminde spontan gerileme izlenirken, bazı olgularda maküla ödeminde bağlı görme kaybı hala ciddi bir sorun teşkil etmektedir.⁴⁴ Günümüzde tedavide giderek artan miktarlarda enjeksiyon kullanılmaktadır. Bu noktada görsel prognoza etkili faktörlerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

Mevcut literatürde RVDT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal anti-VEGF ajanların etkinliğini gösteren pek çok örnek bulunmaktadır.²⁸⁻⁴⁰ Bu çalışmalarda genel olarak EİDGK ve SMK üzerine olumlu etkiler gösterilirken, ek olarak çalışmaların bir kısmında görsel prognoza etki edebilecek faktörler de ele alınmıştır.

Jaissle GB ve ark.,⁴⁵ RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan olgulara intravitreal bevacizumab (İVB) uyguladıkları çalışmada, tedavi öncesi EİDGK, hasta yaşı ve RVDT süresinin vizüel prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Benzer hasta popülasyonu ile yapılmış diğer iki çalışmada Chung EJ ve ark.,⁴⁶ maküla iskemisinin prognostik önemini vurgularken; Hoeh AE ve ark.,⁴⁷ ise 600 μm 'dan daha büyük çaplı intraretinal kistlerin varlığının uzun süreli bir ven tıkanıklığına işaret ettiğini, bu anlamda da İVB tedavisine daha zayıf bir yanıt elde edildiğini göstermiştir. Ek olarak SMK'nın ve subretinal sıvı varlığının prognostik değer taşımadığını belirtmiştir.

Kang HM ve ark.,⁴⁸ 2013'te yayınlanan çalışmasında, RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan ve İVB uygulanan 59 olgu, retrospektif olarak incelenerek OKT bulgularının tedavi etkinliği ile ilişkisi ve bu bulguların prognostik önemi değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi EİDGK ile IS/OS bandı ve ELM'nin intakt oluşunun prognostik olarak değerli olduğu; bunlar arasında en kuvvetli prognostik faktörün IS/OS bandı bütünlüğü olduğu ve bunu sırasıyla ELM bütünlüğü ve başlangıç EİDGK'nin takip ettiği gösterilmiştir.

Tüm olgulara ranibizumab uygulanan çalışmamızdaki fonksiyonel ve anatomik sonuçlar daha önce yapılmış çalışmalarla³⁴⁻⁴⁰ paralellik göstermektedir. İVR uygulaması ile birlikte hemen hemen tüm olgularda ortalama 12. ayda ortalama EİDGK'de artış ve maküla ödemi nedeniyle artan SMK değerlerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

SMK azalması tespit edilen her olgumuzda EİDGK artışının görülebilmesi, bu iki değerdeki değişimlerin birbirleri üzerindeki yansımalarının her zaman uyumlu olmayabileceğini ortaya koymuştur. SMK azalmasına rağmen EİDGK'de iyileşme gözlenmeyen olgularımıza baktığımızda en dikkat çekici nokta ise FFA'da tespit edilen FAZ bozukluğu olmuştur. Benzer bir durum Rouvas ve ark.,³⁷ çalışmasında da tespit edilmiştir.

Kim ve ark.,³⁸ 2011 yılında yayınlanan çalışmasında, başlangıçta IS/OS ve ELM'nin intakt olduğu olgularda tedavi ile görsel prognozun çok daha iyi olduğu; bu bağlamda OKT'nin görsel prognozu ön görmede yapısal değişiklikleri gösterebilmesi ile oldukça değerli bir araç olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da OKT'de ödem tipi ve ara yüzey bozukluğu ile görsel sonuç arasında bir bağlantı saptanamamasına rağmen; tedavi öncesi sağlam IS/OS bandı ve ELM iyi görsel sonuçlarla birliktelik göstermekteydi. Çalışmamızda ayrıca prognostik faktör olarak ön gördüğümüz parametrelerin, tedavi ile ortaya çıkan SMK değişimleri üzerine etkisinin olup olmadığını da değerlendirildiğinde özellikle herhangi bir ödem tipinin prognostik bir önemi bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları retrospektif dizaynı ve dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır. Ek olarak RVDT ile birlikte ara yüzey bozukluğu bulunan hasta sayısının istatistiksel analize imkan tanımayacak oranda az olması da bir diğer kısıtlayıcı durumdur.

Sonuç olarak, RVDT'ye bağlı maküla ödeminde intravitreal ranibizumab tedavisi SMK'de azalma ve EİDGK'de artış sağlayarak etkin ve güvenilir bir yöntem gibi gözükmektedir. Tedavi öncesinde OKT'de IS/OS bandı ve ELM'nin intakt olması iyi görsel prognozu işaret etmektedir. OKT'deki gelişmeler sayesinde retinadaki yapısal değişiklikler daha detaylı ortaya kondukları, ileri çalışmalar ile prognostik faktörler hakkında daha detaylı bilgi sahibi olunabilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Aref AA, Scott IU. Management of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion : an evidence-based update. *Adv Ther.* 2011;28:28-39.
2. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33:111-31.
3. Greer DV, Constable IJ, Cooper RL. Macular oedema and branch retinal vein occlusion. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:207-9.
4. Orth DH, Patz A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 1978;22:357-76.
5. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993;116:286-96.
6. Arsene S, Delahousse B, Regina S, et al. Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost* 2005;94:101-6.
7. Kuhli C, Hattenbach LO, Scharrer I, et al. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;40:163-8.
8. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
9. Tewari HK, Sony P, Chawla R et al. Prospective evaluation of intravitreal triamcinolone acetonide injection in macular edema associated with retinal vascular disorders. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:619-26.
10. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:695-702.
11. Hayashi K, Hayashi H. Intravitreal versus retrobulbar injections of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005;139:972-82.
12. Özdek S, Tiftikçioğlu Y, Gurelik G, et al. Posterior subtenon triamcinolone, intravitreal triamcinolone and grid laser photocoagulation for the treatment of macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2008;40:26-31.
13. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:851-5.
14. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA. Resolution of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide treatment of patients with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:856-60.
15. Ozkiris A, Evreklioglu C, Erkili K, et al. The efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide on macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:96-101.
16. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005;19:65-71.
17. Ozkiris A, Evreklioglu C, Erkili K, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of persistent macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eye* 2006;20:13-7.
18. Wakabayashi T, Okada AA, Morimura Y, et al. Trans-tenon retrobulbar triamcinolone infusion for chronic macular edema in central and branch retinal vein occlusion. *Retina* 2004;24:964-7.
19. Lee H, Shah GK. Intravitreal triamcinolone as primary treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:551-5.
20. Yepremyan M, Wertz FD, Tivnan T, et al. Early treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:30-6.
21. The SCORE Study Research Group. 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;127:1115-28.
22. Bhavsar AR, Ip MS, Glassman AR. DRCRnet and the SCORE Study Groups. The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials. *Am J Ophthalmol* 2007;144:454-6.
23. Scott IU, Flynn HW Jr. Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2007;27:10-2.
24. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112:593-8.
25. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, et al. Safety of intravitreal high-dose reinjections of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2004;138:1054-5.
26. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, 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.
27. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.

28. 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;44:154-9.
29. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009;93:452-6.
30. Spandau U, Wickenhauser A, Rensch F, et al. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:118-9.
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;27:419-25.
32. Wu L, Arevaldo JF, Roca JA et al. 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;28:212-9.
33. 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;143:601-6.
34. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:1594-602.
35. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119:802-9.
36. Pece A, Isola V, Piermarocchi S, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2011;95:56-68.
37. Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study. *Retina* 2010;30:893-902.
38. Kim M, Yu SY, Kim ES, et al. Intravitreal ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2012;227:132-8.
39. Puche N, Glacet A, Mimoun G, et al. Intravitreal ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a retrospective study of 34 eyes. *Acta Ophthalmol* 2012;90:357-61.
40. Varma R, Bressler NM, Suñer I, et al; BRAVO and CRUISE Study Groups. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: results from the BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 2012;119:2108-18.
41. Chhablani J, Kim JS, Freeman WR, et al. Predictors of visual outcome in eyes with choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab monotherapy. *Int J Ophthalmol* 2013;6:62-6.
42. Ito S, Miyamoto N, Ishida K, et al. Association between external limiting membrane status and visual acuity in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2013;97:228-32.
43. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1644-9.
44. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal vein occlusion. *N Engl J Med* 2010;363:2135-44.
45. Jaissle GB, Szurman P, Feltgen N, et al; Retinal Vein Occlusion Study Group. Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:183-92.
46. 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;246:1241-7.
47. Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T, et al. OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1567-72.
48. Kang HM, Chung EJ, Kim YM, et al. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:501-8.