

# Santral Retinal Ven Tıkanıklığına Bağlı Maküla Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonunun Etkinliği

## Effectiveness of Intravitreal Bevacizumab Injection in Patients Has Macular Edema due to Central Retinal Vein Occlusion

Muhammed ŞAHİN<sup>1</sup>, Harun YÜKSEL<sup>1</sup>, Alparslan ŞAHİN<sup>1</sup>, Abdullah Kürşat CİNGÜ<sup>1</sup>, Fatih Mehmet TÜRKÇÜ<sup>1</sup>, Yasin ÇINAR<sup>1</sup>, İhsan ÇAÇA<sup>2</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Santral retinal ven tıkanıklığına (SRVT) bağlı maküla ödemi (MÖ) gelişen hastalarda intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun etkinliğini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2007-Mayıs 2012 tarihleri arasında SRVT'ye bağlı MÖ nedeniyle İVB enjeksiyonu uygulanan hastaların kayıtları geriye dönük tarandı. Hastaların demografik özellikleri ve anamnez bilgileri, İVB enjeksiyonu öncesi ve sonrası aylık vizitlerde düzeltilmiş en iyi görme keskinliklerini (GK) içeren tam oftalmolojik muayene, optik koherens tomografi ile santral maküla kalınlık (SMK) ölçümleri ve fundus floresein anjiyografi ile retina iskemisi varlığı kaydedildi. İstatistiksel analiz için hastaların GK'leri logMAR'a (logarithm of the minimal angle of Resolution) çevrildi. SRVT, iskemik ve noniskemik olarak 2 gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 22 (16 E, 6 K) hastanın 22 gözü alındı. Hastaların yaş ortalaması 60.9±10.5 (39-80) yılı. Hastaların 5'i iskemik, 17'si noniskemik SRVT idi. İskemik grubun yaş ortalaması 64.6±9.5 yıl, noniskemik grubun 60.4±11 yılı (p>0,05). İVB enjeksiyonu ortalaması iskemik grupta 3.2±0.8 kez uygulanırken noniskemik grupta 2.0±1.1 kez uygulanmıştı. Ortalama takip süresi 3.73±2 ay (1-6 ay) idi. Tüm hastaların başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ay GK sırasıyla logMAR 1.28±0.71, 0.92±0.55, 0.93±0.35 ve 0.70±0.49 idi. İstatistiksel olarak anlamlılık olmamasına karşın final GK başlangıç GK'ne göre artmıştı. Hastaların ortalama SMK ölçümleri başlangıçta 630±169 µm, 1.ayda 395±152 µm, 3. ayda 465±243 µm ve 6. ayda 395±98 µm düzeyinde olup başlangıca göre 1., 3.ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu.

**Sonuç:** İVB enjeksiyonu, SRVT'ye bağlı MÖ'nin gerilemesinde ve GK'nin artmasında kısa dönemde etkili bir tedavi yöntemi olmakla birlikte etkisinin kısa süreli olması ve tekrarlayan enjeksiyonlar gerektirmesi kullanımının ana kısıtlamalarını oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Santral retinal ven tıkanıklığı, maküla ödemi, intravitreal bevacizumab.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate effectiveness of intravitreal bevacizumab injection (IVBI) in patients has with macular edema (ME) due to central retinal vein occlusion (CRVO).

**Materials and Methods:** Between January 2007- May 2012 the patients who treated with IVBI due to ME secondary to CRVO was reviewed retrospectively. Patients demographic characteristics, medical history, complete ophthalmologic examination including visual acuity (VA) before and after IVBI, optical coherence tomography and central macular thickness (CMT), fundus angiography, retinal ischemia were recorded. VA measurements were converted to LogMAR. CRVO was divided into 2 groups as ischemic and nonischemic.

**Results:** 22 (16 male, 6 female) eyes of 22 patients were included. The age of the patients was 60.9±10.5 (39-80) years. Five of the patients were ischemic and 17 of them were nonischemic. The age of ischemic and nonischemic group was 64.6±9.5, 60.4±11 years, respectively (p>0.05). IVBI was applied 3.2±0.8 times in ischemic group and 2.0±1.1 times in nonischemic group. The follow up time was 3.7±2 months (1-6 months). All patients' baseline, 1, 3, 6. month VA were 1.28±0.71, 0.92±0.55, 0.93±0.35 and 0.70±0.49 LogMAR respectively. Although not significant, final VA was increased according to first VA. The CMT measurement of patients was 630±169 µm in baseline, in 1. month it was 395±152 µm, at 3. month they were 465±243 µm, at 6. month they were 395±98 µm level and there was statistically significant decrease according to the baseline record, 1, 3 and 6. month.

**Conclusion:** Although IVBI is an effective treatment for ME due to CRVO there was an increase in VA in short term, the main limitations are being effective in short term and needing repeated injections.

**Key Words:** Central retinal vein occlusion, macular edema, intravitreal bevacizumab.

- 1- M.D. Asistan Professor, Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Diyarbakır/TURKEY  
ŞAHİN M., drmuhammedsahin@gmail.com  
YÜKSEL H., drharubyuksel@gmail.com  
ŞAHİN A., dralparslansahin@gmail.com  
CİNGÜ A.K., kursatcingu@yahoo.com  
TÜRKÇÜ F.M., turkcufo@gmail.com  
ÇINAR Y., dryasincinar@yahoo.com
- 2- M.D. Professor, Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Diyarbakır/TURKEY  
ÇAÇA İ., ihsancaca@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 19.04.2013  
Kabul Tarihi - Accepted: 26.03.2014  
Ret-Vit 2014;22:127-131

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Asistan Professor,  
Muhammed ŞAHİN  
Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,  
Diyarbakır/TURKEY

Phone: +90 412 248 84 40  
E-Mail: rmuhammedsahin@gmail.com

## GİRİŞ

Retinal ven tıkanıklığı (RVT) diabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal damar hastalığıdır.<sup>1,2</sup> RVT'nin insidansı %0.52'dir ve dünya genelinde yaklaşık 16.5 milyon insanın etkilenmiş olduğu tahmin edilmektedir.<sup>3</sup> Klinik olarak RVT'nin santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) şeklinde 2 formu vardır. Her iki durumda da artan intravasküler basınç sonrası vasküler permeabilite artışına bağlı olarak endotelial kan-retina bariyerinin bozulması ve intraretinal sıvı birikimiyle gelişen MÖ, görmeyi tehdit eden major komplikasyondur.<sup>4,5</sup> Geçmişte SRVT'ye bağlı gelişen MÖ tedavisinde grid lazer fotokoagülasyonun (GFK) etkinliğinin olmadığı görülmüştür.<sup>6</sup> Son yıllarda ise tedavi rejimi tamamen değişmiştir. İntravitreal steroidlerin etkinliğinin değerlendirildiği SCORE (the Standart care versus Cortikosteroid for REtinal vein occlusion) ve GENEVA (the Global Evaluation of implaNtable dExametazone in retinal ven occlusion with macular edema) adlı güncel 2 çalışmada bu tedavilerin önemli ölçüde yararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>7,8</sup> Ancak SCORE çalışmasında katarakt ve glokom, GENEVA çalışmasında oküler hipertansiyonda artış gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır.<sup>7,8</sup> İlk tanımlandığında 'vasküler permeabilite faktörü' olarak adlandırılan vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) iskemik retina sahalarında upregülasyona uğradığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>9-13</sup> Bu upregülasyon SRVT'de nonperfüze sahalarla ve MÖ'nün şiddetiyle direkt olarak ilişkilidir.<sup>14</sup> MÖ ile arasındaki bu sıkı ilişki tedavinin anti-VEGF ajanlara yönelmesini sağlamıştır. CRUISE (the treatment of macular edema after Central Retinal vein Occlusion) çalışmasında hastaların intravitreal ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc, CA) tedavisiyle görme keskinliklerinin  $\geq 3$  sıra arttığı gösterilmiştir.<sup>15,16</sup> Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., CA) monoklonal insan antikoru olup VEGF'in tüm izoformlarını inhibe etmektedir. İntravitreal bevacizumab (İVB) ilk uygulamasından sonra dünya çapında geniş kullanım sahası bulmuş off-label (endikasyon dışı) bir ilaçtır.<sup>17</sup> Çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalarda RVT'ye bağlı MÖ tedavisinde İVB enjeksiyonunun vizyon artışı ile beraber MÖ'nde fonksiyonel ve anatomik iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>17-19</sup>

Bu çalışmada SRVT'ye bağlı MÖ gelişen hastalarımızda İVB enjeksiyonunun etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007-Mayıs 2012 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina Polikliniği'ne başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

SRVT'na bağlı gelişen MÖ nedeniyle İVB enjeksiyonu uygulanan hastaların kayıtları değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri ve anamnez bilgileri kaydedildi. İVB enjeksiyonu öncesi ve sonrası aylık vizitlerde Snellen görme eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (GK), göz içi basınç ölçümü ve gonyoskopiye içeren tam oftalmolojik muayene yapıldı. Yine her vizitte, optik koherens tomografi (Stratus OCT 3, Carl Zeiss Meditec Inc, California, USA) ile 3 mm'lik santral maküler kalınlık (SMK) ölçümleri ve fundus florescein anjiyografi (FFA) ile retina iskemisi varlığı kaydedildi. İstatistiksel analiz için hastaların GK'sı logMAR'a (logarithm of the minimal angle of Resolution) çevrildi. Başvuruda FFA'da on disk alanı veya daha geniş retinal non-perfüzyon sahası olan SRVT hastaları iskemik tip olarak kabul edildi. Diabet mellitus (DM) hastaları, başvuru öncesi başka merkezlerde tedavi alan veya FFA'da maküla iskemisi olanlar, lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan hastalar, üveit veya oküler cerrahi öyküsü olanlar, makülada skar veya yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan hastalar, glokom, rubeozis iridis, foveada GK'yı azaltan pre-retinal veya intraretinal kanama ya da eksudasyon olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. İVB enjeksiyonu öncesi tüm hastalardan aydınlatılmış onam formları alınmıştır. Bu çalışma için lokal etik komite onayı alınmıştır.

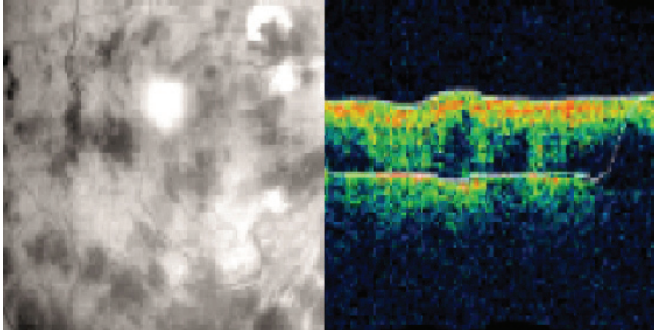
İntravitreal enjeksiyon steril ameliyathane şartları altında German Retina Society'nin önerdiği şekilde, topikal anestezi ve povidon iodinle preoperatif antiseptiden sonra steril eldiven kullanılarak pars plana yoluyla, 1.25 mg/0.05 ml doz olarak uygulandı. 20 Hastalar her enjeksiyon öncesi İVB'nin off-label olduğu ve potansiyel yan etkileri konusunda bilgilendirildi.

Mükerrer enjeksiyonlar OCT'de SMK'nın  $> 249 \mu\text{m}$  olduğu veya SMK'da  $\geq 100 \mu\text{m}$ 'den fazla artışın ortaya çıktığı persiste veya rekürren MÖ'nde en az 4-6 hafta ara ile uygulandı.

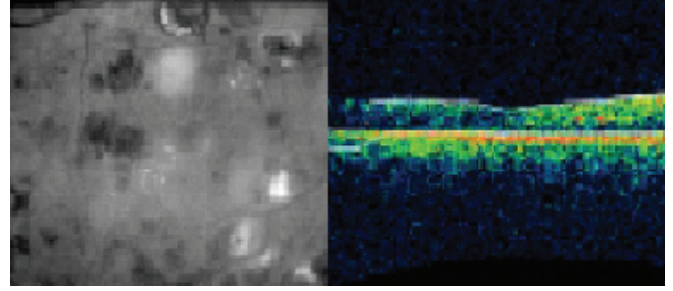
**İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel analiz için SPSS testi kullanıldı (SPSS, V.18; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Verilerin dağılımına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı, verilerin normal dağılıma uymadığı görüldü. Tekrarlayan ölçümler arasındaki farka Friedman ve Wilcoxon testleri ile bakıldı. İskemik ve non-iskemik grup arasındaki farklara Mann-Whitney U testi ile bakıldı.

## BULGULAR

SRVT'ye bağlı MÖ tanısı alan toplam 90 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Dâhil edilme kriterlerine uyan 22 (16 E, 6 K) hastanın 22 gözü çalışmaya alındı.



**Resim 1:** İntravitreale bevacizumab öncesi OCT görüntüsü.



**Resim 2:** 2 doz intravitreal bevacizumab sonrası 3. ay OCT görüntüsü.

**Tablo 1:** Hastaların başlangıç, 1., 3. ve 6. aydaki görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı ölçümleri.

	GK (SD)				SMK (SD)			
	İlk	1. Ay	3. Ay	6. Ay	İlk	1. Ay	3. Ay	6. Ay
Tüm Hastlar	1.28±0.7	0.92±0.5	0.93±0.3	0.70±0.5	630±169 µm	395±152µm	465±243µm	395±98µm
Noniskemik Srvt	1.01±0.5	0.76±0.4	0.73±0.3	0.6±0.5	631±166 µm	393±139µm	487±213µm	394±119µm
İskemik Srvt	2.18±0.5	1.48±0.3	1.40±0.2	0.96±0.2	625±197µm	399±208µm	417±257µm	399±26µm

GK: Görme Keskinliği (logMAR), SD: Standart Deviasyon, SMK: Santral Maküla Kalınlığı, SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı.

Hastaların yaş ortalaması 60.9±10.5 yıl (39-80) idi. 13 (%59) hastada hipertansiyon vardı. Hastaların 5'i iskemik, 17'si noniskemik SRVT idi. Hastaların yaş ortalaması iskemik grupta 64.6±9.5, noniskemik grupta 60.4±11 idi (p>0.05).

Ortalama takip süresi 3.73±2 ay (1-6 ay) idi. İskemik, noniskemik ve tüm SRVT hastalarının başlangıç 1., 3. ve 6. ay GK, SMK değişimleri Tablo'da gösterilmiştir. İVB enjeksiyonu iskemik grupta 3.2±0.8 kez, noniskemik grupta 2.0±1.1 ve tüm hastalarda 2.27±1.2 kez uygulanmıştı. Noniskemik grubun başvuru ve 3. aydaki GK iskemik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla p<0.001 ve p=0.03).

Noniskemik grupta SMK açısından tekrarlayan ölçümler arasında hiçbirinde anlamlı fark yoktu. Tüm hastalarda, tekrarlanan ölçümlerde GK'de açısından başlangıca göre artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Ayrıca tüm hastaların ortalama SMK'sında başlangıca göre 1. 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu (sırasıyla p<0.001, p=0.028 ve p=0.018). 6 aylık izlem boyunca hiç bir hastada fundoskopik muayenede veya FFA'de rubeozis, neovaskularizasyon izlenmedi ve glokom gelişmedi.

Hiçbir hastada enjeksiyona bağlı inflamasyon, endoftalmi, retina dekolmanı veya vitreus hemorajisi gibi yan etkiler görülmedi. Enjeksiyonları takiben 6 ay boyunca her hangi bir sistemik yan etki görülmedi.

## TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada SRVT'na bağlı MÖ olan gözlerde İVB enjeksiyonunun SMK'yı azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda bu tedavi ile 6. ayda başlangıç GK'nde logMAR'a göre 5 sıra artış tespit edilmiştir. Central Vein Occlusion Study (CVOS) grubu 18 yıl önce SRVT'ye bağlı MÖ'de GFK tedavisinin etkin olmadığını göstermiştir.<sup>21</sup> Bu çalışmada GFK ile tedavi edilen gözlerin GK'i 20/160'tan 20/200'e gerilerken kontrol grubunun GK'sı 20/125'ten 20/160'a gerilemiştir. Aynı zamanda hastalık doğal seyrine bırakıldığında GK'nın 20/40'a ulaşmayacağını belirten yayınlar da vardır.<sup>22</sup> Son yıllarda intravitreal enjeksiyon seçeneklerinin ortaya çıkması SRVT'ye bağlı MÖ tedavisi için ümit vaat etmektedir. İntravitreale steroidlerin etkinliğinin değerlendirildiği randomize, plasebo kontrollü SCORE çalışmasında tüm hastalarda 12 ay sonunda 15 harf artışı sağlandığı bildirilmiştir. GENEVA çalışmasında ise GK'nde 9.7 harf artış sağlandığı gösterilmiştir.<sup>7,8</sup> Ancak bu çalışmalarda katarakt, glokom ve oküler hipertansiyon gibi ciddi yan etkilerin arttığı bildirilmiştir.<sup>7,8</sup>

Son yıllarda VEGF'in, SRVT'ye bağlı MÖ gelişimi patogenezinde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>14</sup> Yapılan çalışmalarda iskemik retinal sahaların artması oranında VEGF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir ve yüksek göz içi VEGF konsantrasyonuna bağlı olarak neovaskularizasyon ve MÖ'de artmaktadır.<sup>23,24</sup> Dolayısıyla anti-VEGF tedavi hem direkt VEGF'i bloke edip hem de kan retina bariyerinin onarımına katkıda bulunarak MÖ'yü azaltmaktadır.



Günümüzde anti-VEGF tedavi SRVT'na bağlı MÖ'nde tercih edilen bir uygulama haline gelmiştir. En sık kullanılan anti-VEGF ajanlar ise ranibizumab ve bevacizumabtır.

CRUISE çalışmasında aylık 0.5 mg intravitreal ranibizumab (İVR) enjeksiyonu yapılan SRVT hastalarının 6 aylık takip sonrasında ortalama GK artışı 14.9 harf olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> ROCC (Retinal vein Occlusion) çalışmasında aylık İVR enjeksiyonunun 6 aylık dönemde GK artışının ve SMK'da azalmanın anlamlı olduğu bildirilmiştir.<sup>25</sup> Bununla birlikte İVR ile İVB'nin senil maküla dejenerasyonu tedavisinde bire-bir karşılaştırıldığı CATT çalışmasında ise eşit etkiye sahip oldukları yayımlanmıştır.<sup>26</sup> Dolayısıyla İVB, off label olmasına rağmen İVR ile kıyaslandığında daha düşük maliyet ve eşit etkiye sahip bir alternatif gibi görülmektedir.

DeCroos ve ark.,<sup>27</sup> SRVT'ye bağlı MÖ olan 48 hastanın ortalama 10.7 ay takip edildiği ve ortalama 3.7 İVB enjeksiyonu yapılan çalışmada başlangıç GK'ye göre 7.5 harf kazanımı olmuş ve SMK'da %34 (200 µm) azalma saptanmıştı. Ancak bu çalışmada ve bazı diğer çalışmalarda tedavinin etkisinin uzun sürmediği ve tekrar eden enjeksiyonların gerektiği belirtilmiştir.<sup>27-28</sup>

Beutel'in yaptığı retrospektif çalışmada SMK'da anlamlı azalma olmasına rağmen GK'de anlamlı artış sağlanamamıştır.<sup>29</sup> Diğer bir kaç çalışmada da anatomik iyileşmenin olduğu ancak fonksiyonel iyileşmenin sınırlı kaldığı bildirilmiştir.<sup>30,31</sup> Bu yayınlarda başvuru süresinin uzamasının geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarına sebep olduğu ve dolayısıyla fonksiyonel başarının sınırlı kaldığı vurgulanmıştır.

Zhan ve ark.,<sup>32</sup> yaptığı, İVB ile tedavi edilen SRVT'na bağlı MÖ'lü 48 hastanın alındığı 18 aylık prospektif çalışmada GK'de anlamlı artış olduğu ve SMK'da anlamlı oranda azalma olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada SRVT'ye bağlı MÖ'lü hastalar ilk 6 ay gözlem ve İVB grubuna ayrılmış, ikinci 6 ayda gözlem grubuna da İVB uygulanmış ve 12 ay sonunda İVB grubu ortalama 16.0 harf kazanırken başlangıçta gözlem grubu olan hastalar sadece 4,6 harf kazanmışlardır.<sup>18</sup> Yazarlar tedaviye geç başlamanın negatif faktör olduğunu belirtmişlerdir.

Biz de çalışmamızda İVB enjeksiyonu sonrası 1. ayda SMK'nin %40'a yakın azalmasına rağmen tekrar enjeksiyonların gerektiğini ve GK'daki artışın daha sınırlı olduğunu gözlemledik. Ancak hastaların başvuru sürelerinin değişken olması geri dönüşümsüz hasar varlığını ortaya çıkarmadığı için çalışmamızın eksik yönlerinden biri olmuştur.

SRVT'de retinal iskemik sahalar ile VEGF düzeyi ilişkisi, VEGF'in artmış hümeör aköz konsantrasyonlarıyla desteklenmiştir.<sup>33</sup>

İskemik sahaların fazla olması aynı zamanda MÖ ile ve dolayısıyla GK düşüklüğü ile de ilişkilidir.<sup>23</sup> Spaide ve ark.,<sup>23</sup> yaptığı bir çalışmada noniskemik SRVT'li grupta 65.9 harf kazanımı, iskemik grupta ise 52.3 harf kazanımı olduğu bildirilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Martinet ve ark.,<sup>34</sup> ise iskemik SRVT'de SMK'nin 12 aylık takip süresinde daha yüksek seyrettiğini (sırasıyla 648 µm ve 437 µm) ve %75 hastada nihai GK'nin 20/200'den az olduğunu ve hiçbir hastanın GK'nin 20/40 düzeyine ulaşmadığını göstermişlerdir. Bunun sebebi olarak iskemik SRVT'de VEGF'in daha fazla ifade olmasına bağlamışlardır. Ancak noniskemik ve iskemik SRVT'nda GK açısından anlamlı fark saptamayan çalışmalar da vardır.<sup>27</sup>

Biz çalışmamızda iskemik SRVT'lı grupta noniskemik SRVT'lı gruba göre başlangıç ve final GK'nin daha düşük olduğunu ve iskemik SRVT'lı gruba daha fazla enjeksiyon gerektiğini saptadık. Ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. Sadece İVB enjeksiyonu yapılan hastaları çalışmaya dahil ettiğimizden ve iki grubun hasta sayısının az olmasından ayrıca başvuru süresine herhangi bir kriter koymamızdan dolayı istatistiksel anlam çıkmamış da olabilir. Yaş SRVT'da önemli bir risk faktörüdür.<sup>3</sup> Özellikle 60 ile 70 yaş arasında SRVT'nin insidansı artmakta ve pik düzeyine ulaşmaktadır. Çalışmamızda da hastaların ortalama yaşı (60.9) literatür ile uyumlu saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen iskemik SRVT'lı grubun yaş ortalaması daha yüksekti. Bu da literatür ile uyumluydu.<sup>35</sup> Takip süresi boyunca oküler hipertansiyon, glokom, üveit, travmatik katarakt, retina dekolmanı, endoftalmi ve santral retinal arter tıkanıklığı gibi ciddi okuler yan etki gözlemedik. Ayrıca hiçbir hastada neovaskülarizasyon gelişmedi.

Çalışmamızın retrospektif olması, kontrol grubunun olmaması takip süresinin kısa ve hasta sayısının az olması ayrıca başvuru süresinin farklı olması gibi sınırlamaları mevcuttu. Bununla birlikte İVB enjeksiyonu, SRVT'na bağlı MÖ'nin gerilemesinde ve GK'nin artmasında etkili bir tedavi yöntemi olmakla birlikte etkisinin kısa süreli olması ve reenjeksiyonlar gerektirmesi kullanımında ana kısıtlamaları oluşturmaktadır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Arch. Ophthalmol 1996;114:1243-7.
2. Akıncı A, Bilen Ö, Ertan A, ve ark. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödeminde intravitreal triamsinolon asetonid. T Klin Oftalmol 2009;18:92.
3. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology 2010;117:313-9.

4. Noma H, Funatsu H, Sakata K, et al. Macular microcirculation and macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2009;93:630-3.
5. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
6. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol* 1984;98:271-82.
7. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch. Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
8. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.
9. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am. J. Pathol* 1995;146:1029-39.
10. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am. J. Pathol* 2000;156:1733-9.
11. 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;140:256-61.
12. 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. Clin. Exp. Ophthalmol* 2006;244:309-15.
13. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Visual prognosis and vitreous cytokine levels after arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion associated with macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2008;86:377-84.
14. 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;16:791-9.
15. Varma R, Bressler NM, Suner I, et al. 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.
16. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33.
17. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-9.
18. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, et al. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology* 2012;119:2587-91.
19. Demir M, Oba E, Gulkilik G, et al. Intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion: 12-month results. *Clin Ophthalmol* 2011;5:745-9.
20. Jaisle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. Recommendation for the implementation of intravitreal injections--statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222:390-5.
21. The Central Vein Occlusion Study Group M report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
22. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1113-23.
23. Spaide RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2011;31:829-37.
24. Prasad PS, Oliver SCN, Coffee RE, et al. Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:780-4.
25. Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. *Am. J. Ophthalmol* 2010;150:310-4.
26. Martin DF, Maguire MG, Ying G, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med* 2011;364:1897-908.
27. DeCroos FC, Ehlers JP, Stinnett S, et al. Intravitreal bevacizumab for macular edema due to central retinal vein occlusion: Perfused vs. ischemic and early vs. late treatment. *Current Eye Research* 2011;36:1164-70.
28. 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;247:1635-41.
29. Beutel J, Ziemssen F, Lüke M, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: one-year results. *Int Ophthalmol* 2010;30:15-22.
30. Shah NJ, Shah UN. Long-term effect of early intervention with single intravitreal injection of bevacizumab followed by panretinal and macular grid photocoagulation in central retinal vein occlusion (CRVO) with macular edema: a pilot study. *Eye (Lond)* 2011;25:239-44.
31. Axer-Siegel R, Dotan A, Mimouni K, et al. Intravitreal bevacizumab treatment for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Curr. Eye Res* 2012;37:818-22.
32. Zhang H, Liu Z-L, Sun P, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: eighteen-month results of a prospective trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27:615-21.
33. Lim JW. Intravitreal bevacizumab and cytokine levels in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2011;225:150-4.
34. Martinet V, Guigui B, Glacet-Bernard A, et al. Macular edema in central retinal vein occlusion: correlation between optical coherence tomography, angiography and visual acuity. *Int Ophthalmol* 2012;32:369-77.
35. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:133-41;discussion:141-3.