

Retina Ven Tıkanıklıklarında Dirençli Olgular, Steroidler ve Kombine Tedavi

Recalcitrant Edema in Retinal Vein Occlusion, Combination Therapy and Steroids

Nurten ÜNLÜ¹

1- M.D.Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
UNLU N., nurtenunlu@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 22.06.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 26.06.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:119-125

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D.Associate Professor, Nurten UNLU
Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic,
Ankara/TURKEY

Phone: +90 532 514 02 79
E-Mail: nurtenunlu@gmail.com

ÖZ

Makula ödemi; retina ven tıkanıklıklarına bağlı görme kaybının en sık nedenidir. Bu derlemede günümüzde retina ven tıkanıklığı tedavisinde intravitreal steroid ve kombine tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Retina ven tıkanıklığı, makula ödemi, triamsinolone, deksametazon, lazer fotokoagülasyon.

ABSTRACT

Macular edema is the most common cause of vision loss from retinal vein occlusion. This paper will review current ophthalmic management of retinal vein occlusion with intravitreal steroids and combination treatment.

Key Words: Retinal vein occlusion, macular edema, triamcinolone, dexamethasone, photocoagulation.

GİRİŞ

Retina ven tıkanıklarına bağlı görme kaybının en önemli nedeni makula ödemidir. Tedavi edilmediği takdirde ven dal tıkanıklığı (VDT) olan gözlerde 3 yıl sonunda ETDRS skalasında 0.23 sıra görme artışı olmaktadır, son görme keskinliği düzeyi de ortalama 20/70 düzeyinde kalmaktadır.¹ Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) olan gözlerde ise prognoz çok daha kötüdür.²

Retina ven tıkanıklarına bağlı makula ödemi tedavisinde farmako tedavi olarak intravitreal steroid ve anti-VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ajanların yanı sıra ven dal tıkanıklarında makula grid lazer fotokoagülasyon tedavisi de uygulanmaktadır.

STEROID TEDAVİSİ

Kortikosteroidler retina kapiller endotelindeki sıkı bağlantıların yoğunluğunu ve aktivitesini değiştirerek damar geçirgenliğini azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca retina kapillerini stabilize eder. Plazma proteinlerinin interstisyel doku kompartmanını azaltarak, vasküler endotelial büyüme faktörünün metabolik yolunu inhibe ederek kan doku kompartmanları arasındaki osmotik geçişi düzenler.³

Steroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek ve lipokortin proteinleri indükleyerek etki eder. Bu proteinler lökosit kemotaksini azaltır, fosfolipid membranından prostaglandin ve lökotrien gibi inflamatuvar hücre mediatörlerinin prokürsörleri olan araşidonik asit salınımı engeller. Kortikosteroidler ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini, tümör nekrosis alfa gibi pro-inflamatuvar hücrelerin ve diğer inflamatuvar sitokinleri inhibe eder, pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü gibi anti inflamatuvar faktörlerin üretimini artırır. Matriks metalloproteinaz üretimini azaltır, koroid endotel hücrelerinde hücreler arası adezyon molekülü -1 (ICAM-1) regüle eder.

Bu amaçla steroidler retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminde birçok farklı uygulama yolları ve dozları ile geniş kullanım alanına sahip olmuştur.

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Triamsinolone

Retina ven tıkanıklıklarında uygulanan ilk steroid ajan triamsinolone'dur. Triamsinolone asetomid (TA) hidrokortizondan 5 kat daha güçlü anti-inflamatuvar güce sahiptir. Suda çözünürlüğü az olması nedeniyle uzun etki profiline sahiptir. 4 mg TA terapötik etkisi 3 aya kadar sürer.

TA ile retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi ile yapılan çok merkezli randomize prospektif çalışma SCORE'dur.

SCORE (Standart Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion) çalışmasında intravitreal triamsinolone tedavisi (1 mg ve 4 mg) santral retina ven tıkanıklığı grubunda gözlem ile ven dal tıkanıklığı grubunda ise grid laser fotokoagülasyon tedavisi ile karşılaştırılmıştır. SCORE- SRVT grubunda 271 hasta 36 ay takip edilmiştir.⁴ SCORE-VDT grubunda ise 411 hasta yer almıştır.⁵ Tedavi edilen kollarda triamsinolone 4 ay ara ile PRN kriterlerine göre kullanılmıştır.

SRVT grubunda tedavi ile semptomlar arasındaki süre ortalama 4 aydır, %39 hastada tedavi ilk 3 ay içerisinde başlarken, %81 hastada ilk 6 ayda tedavi uygulanmıştır. VDT grubunda tedaviye başlama zamanı ortalama 4 aydır.

SCORE-SRVT grubunda triamsinolone tedavisi ile gözlem grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. 15 harf ve üzeri görme artışı 1 mg triamsinolone grubunda %26.5, 4 mg triamsinolone grubunda %25.6 ve gözlem grubunda ise %6.8 olarak bulunmuştur (p=0.001 1mg TA gözlem ve 4mg TA gözlem) Her iki triamsinolone tedavi kolunda da 12 ay sonunda görme düzeyi stabil kalırken (-1.2 harf) gözlem grubunda -12.1 harflik görme azalması görülmüştür. 15 harf ve üzeri görme kaybı ise gözlem grubunda %44 iken, 1 mg TA %25, 4 mg TA grubunda ise %26 olarak izlenmiştir. Bu oranlar 24 ayda yaklaşık aynı kalmıştır (%48 gözlem, %31 1 mg TA, %26 4 mg TA) Ortalama enjeksiyon sayıları 1 mg TA grubunda 2.2 iken 4 mg TA grubunda 2'dir.⁴

SCORE-VDT çalışma grubunda triamsinolone tedavisi ile grid laser fotokoagülasyon arasında 12 ay sonunda anlamlı bir fark bulunmamıştır. 15 harf ve üzeri görme kazanım oranları sırayla 1 mg TA grubunda %26, 4 mg TA grubunda %27 ve grid laser grubunda ise %29 olarak bulunmuştur. Tüm gruplarda ortalama görme kazanımı +4 ve +5 harf düzeyindedir. Ortalama enjeksiyon sayısı 1 mg TA grubunda 2.2 iken 4 mg TA grubunda 2.1 ve ortalama laser uygulaması da 1.8 dir.⁵

Optik koherens tomografide (OKT) yapılan santral makuler kalınlık ölçümlerinde her 3 grupta da azalma görülmüştür. 4. ayda 4 mg TA grubunda 196 µm, 1 mg TA grubunda 77 µm ve gözlem grubunda ise 125 µm lik bir azalma görülmüştür. Ancak 12. ayda gruplar arasında retinal kalınlık yönünden bir fark gözlenmemiştir.

Komplikasyon oranlarına bakıldığında SCORE-SRVT grubunda medikal tedavi ile kontrol edilen göz içi basınç yüksekliği gözlem grubunda %8, 1 mg TA grubunda %29 ve 4 mg TA grubunda ise %35 olarak bulunmuştur. Katarakt oluşum oranları sırasıyla %18, %26 ve %33 'dür.⁴

Deksametazon İmplant

Ozurdex (Allergan, Irvine CA ABD) FDA tarafından retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi olan hastaların tedavisinde onay almış enjektabl intravitreal biyoçözünür deksametazon implantıdır. Deksametazon insan perisitlerinden kaynaklanan sitokinlerin potent inhibitörüdür. Vitreus içerisinde 6 ay kadar in vivo olarak yüksek düzeylerde kaldığı gösterilmiştir. Deksametazon kısa bir yarı ömre sahiptir (3.5 saat), ancak triamsinolondan 5 kez daha potanttir. Biyoçözünür “Deksametazon İlaç Dağılım sistemi “ Allergan tarafından Ozurdex adıyla üretilmiştir. 700 µg deksametazonun vitreus içerisine salınımını sağlamaktadır. Pik konsantrasyona ilk 2 ayda ulaştığı, 6 ay kadar retina ve vitreusta belli konsantrasyonlarda bulunduğu izlenmektedir. 60. günde yüksek doz deksametazon arka segmentte vardır, 60 ile 90 gün arasında azalma devresi olmakta ve 180. güne kadar etkisi devam etmektedir.⁶

GENEVA (Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion with Macular Edema) çalışması hem SRVT hem de VDT'ye bağlı makula ödeminde deksametazon implant ile sham tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli, randomize, prospektif bir klinik çalışmadır.⁷ Deksametazon implantın hem 0.35 mg hem de 0.7 mg dozları sham tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın primer sonlamı 15 harf ve üzeri görme kazanımıdır. GENEVA çalışmasında 1256 hasta vardır. 437 (%34.5) SRVT, 819 (%65.5) VDT olgusu çalışmada yer almıştır. Semptomların başlaması ile tedavinin başlaması arasında geçen ortalama süre 5.2 aydır. Hastaların sadece %15-18'inde tedaviye ilk 3 ayda başlanabilmiştir. 6. ayda görme keskinliği 84 harf ve altında ise ve OKT >250 µm ve üzerinde ise tekrar tedavi uygulanmıştır. 6. Ayda hem 0.35 mg deksametazon hem de sham grubunda 0.7 mg deksametazon tedavisine geçilmiştir.

VDT grubunda 6. ayda gerek 0.35 mg gerekse 0.7 mg deksametazon implantın etkinliği gösterilememiştir. İlacın en etkili olduğu zaman 2. aydır, 2-3 ay arasında etkinlikte azalma görülmeye başlanır. 2. Ayda 0.35 mg deksametazon grubunda %26, 0.7 mg grubunda %30, sham grubunda ise %13 15 harf ve üzeri görme kazanımı izlenmiştir Bu oranlar 3 ayda sırasıyla %23, %24 ve %15 iken 6. Ayda %21, %23 ve %20 olarak bulunmuştur.

227 VDT olgusunda 6. Ayda tedavi tekrarı yapılırken, sham grubu hastalarında (0.7 mg) deksametazon tedavisine geçilmiştir. 6. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde 0.7 mg deksametazon grubunda 7.5 harflik bir artış gösterirken, sham grubunda 5 harflik görme artışı izlenmiştir. 12. ayda hem 0.7/0.7 mg grubunda hem de sham/0.7 mg grubunda 6 harflik görme kazanımı bildirilmiştir.

GENEVA çalışmasının SRVT alt grup incelemesinde de 2. ayda 0.35 mg grubunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde 9 harf, 0.7 mg grubunda 10 harflik bir artış izlenirken sham grubunda görmede değişiklik izlenmemiştir. 3. ayda 0.35 mg grubunda 6 harf, 0.7 mg grubunda 4 harflik bir görme artışı tespit edilmiştir. 2.ayda 15 harf ve üzeri görme kazanımı 0.35 mg grubunda %33, 0.7 mg grubunda %29 ve sham grubunda ise %9 olarak bulunmuştur. Bu oranlar 3.ayda sırasıyla %24, %18 ve %10'dur. 6.ayda ilacın etkinliği daha da azalmış ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0.35 mg grubunda +2 harf, 0.7 mg grubunda 0 harf ve sham grubunda ise -2 harf olarak bulunmuştur. 15 harf ve üzeri görme kazanımı 0.35 mg grubunda %17, 0.7 mg grubunda %18 ve sham grubunda ise %12'dir. 12.ayda 0.7/0.7 mg grubunda +2 harflik bir görme kazanımı elde edilirken sham/0.7 mg grubunda ise yaklaşık 1 harflik bir görme kaybı gözlenmiştir.⁸

GENEVA çalışmasında hem VDT hem de SRVT grubunda tedavi erken dönemde (<90 gün) uygulandığında 270 günde %48 olguda 15 harf ve üzeri görme kazanımı olduğu bildirilmektedir. GENEVA çalışmasında iki adet implant uygulanan hastalarda katarakt progresyonu %29.8 iken sham grubunda bu oran %5.8'dir. İki implant yapılanlarda ilk tedaviden sonra %12.6, ikinci implant tedavisinden sonra ise %15.4 oranında 10 mmHg ve üzeri GİB artışı görülmüştür. GİB artışı genellikle geçici olmuş ve medikal tedavi ile kontrol altına alınmıştır.

İki ya da daha fazla deksametazon implant uygulanan VDT ve SRVT'ye bağlı makula ödemi olan 285 hastanın kayıtlarını inceleyen SHASTA çalışmasında ortalama implant sayısını 3.2⁽²⁻⁹⁾ olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada ilk deksametazon uygulamasından önce makula ödem süresi 18.4 ay ve enjeksiyonlar arası ortalama süre 5.6 aydır. Görme keskinliğinde yaklaşık bir sıra artış 4 hafta ile 20 hafta arasında izlenmiştir.

%29.1 olguda deksametazon monoterapisi yeterli olmuştur. %80 olguda deksametazon uygulamasından sonra ilk 3 ayda anti-VEGF gereksinimi olmamıştır. VDT hastaların %59.7 ve SRVT hastaların ise %66.7'sinde 2 sıra ve üzeri görme artışı izlenmiştir. %32.6 hastada 10 mmHg ve üzeri göz içi basınç artışı görülmüş, %29.1 GİB kontrol için ilaç kullanımı gerekmiştir. Glokom cerrahisine giden hasta oranı ise %1.7 olarak bildirilmektedir.⁹

GENEVA çalışmasında 6 ayda bir deksametazon tedavisi önerilse de Joshi ve ark.,¹⁰ yaptığı çalışmada 49 hastanın 51 gözünde deksametazon implant gerektiğinde uygulandığında VDT grubunda 5.7±2.3 harf, SRVT grubunda 11.5±11.0 harflik bir görme artışı bildirilmektedir. %70 olguda ilk 3 ayda içinde görme artışı ve makuler ödemde azalma izlenmiş, %30 olguda 15 harf ve üzeri görme artışı görülmüş ise de %56 olguda ödemin tekrar ettiği gözlenmiştir. Bu süre VDT olgularında ortalama 17 hafta, SRVT olgularında ise ortalama 18 haftadır. Enjeksiyon tekrarı yapılan olgularda etki süresi daha kısa bulunmuş ve yaklaşık 10 haftada ödemin tekrarladığı gözlenmiştir. %27 olguda GİB anlamlı bir artış izlenmiştir. Çalışma boyunca 4 SRVT'li olguda neovasküler glokom gelişimi gözlenmiştir.

COMRADE-B çalışmasında 244 VDT olgusunda ranibizumab ile deksametazon tedavisi karşılaştırılmıştır. 0.5 mg ranibizumab 3 aylık enjeksiyonu takiben PRN uygulanırken deksametazon implant tedavi başlangıcında uygulanmıştır. 6. Ayda primer sonlanım noktasında ranibizumab uygulanan grupta +17.3 harf, deksametazon grubunda ise +9.2 harflik bir görme artışı izlenmiştir. Deksametazon ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği üzerindeki etki 2. aydan sonra azalmıştır; bu durum hastaların, 6. aydan önce deksametazonla yeniden doz uygulamasına gereksinim duyabileceklerine işaret etmektedir. Subretinal kalınlıkta ranibizumabla elde edilen azalmalar 6. aya dek korunmuştur. Başlangıca göre ≥ 15 harf görme kazanımı, deksametazon grubunda %37.3 iken ranibizumab grubunda ise %61.1'dir.¹¹

COMRADE-C çalışmasında 243 SRVT olgusunda ranibizumab ile deksametazon tedavisi karşılaştırılmıştır. 0.5 mg ranibizumab 3 aylık enjeksiyonu takiben PRN uygulanırken deksametazon implant tedavi başlangıcında uygulanmıştır. 6. ayda primer sonlanım noktasında ranibizumab uygulanan grupta +16.9 harflik bir artış görülürken, deksametazon grubunda ise -0.7 harflik bir görme azalması izlenmiştir.

Subretinal kalınlıkta ranibizumab grubunda $-426.2 \pm 298 \mu\text{m}$, deksametazon grubunda ise $-236 \pm 349 \mu\text{m}$ 'lik bir azalma görülmüştür ($p < 0.001$) GİB artışı ranibizumab grubunda %5.6 iken deksametazon grubunda %31.9 olarak bulunmuştur.¹²

TEDAVİYE DİRENÇLİ MAKULA ÖDEMİ

Yapılan büyük klinik çalışmalarda çoğu olguda intravitreal monoterapinin etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak olguların bir kısmında makula ödemi tedaviye dirençli olabilmektedir. Örneğin SCORE çalışmasında %11.6-%12 olguda IVTA tedavisine rağmen 15 harf ve üzeri görme kaybı, bunun yanı sıra %20 olguda da 1 yıl sonunda santral makula kalınlığı 500 μm ve üzerinde olduğu bildirilmektedir. 4,5 BRAVO ve CRUISE çalışmalarında ise tedaviye dirençli olgu oranları daha düşüktür. 15 harf ve üzeri görme kaybı %0.7-%3.8 iken 1 yıl sonunda santral makula kalınlığı %6.7-%15.9 olguda 400 μm ve üzerinde bulunmuştur.^{13,14}

Tedaviye dirençli olgularda risk faktörleri ileri yaş, sistemik hipertansiyon, iskemik tip tıkanıklık ve tanı-tedavinin gecikmesi olarak sıralanabilir.

Bu tip tedaviye dirençli olgularda seçilen farmakolojik ajanın değiştirilmesi, yüksek dozda anti-VEGF uygulaması ya da kombine tedavi gündeme gelir.

Anti-VEGF Ajanın Steroid Tedavisi ile Değiştirilmesi

Bevacizumab tedavisine dirençli retina ven tıkanıklığına sekonder makula ödemli olgularda intravitreal deksametazon ya da prezervansız triamsinolon uygulamasını karşılaştıran OMAR çalışmasında 74 olgunun 39'u TA, 35'i deksametazon ile tedavi edilmiştir. Tüm olgularda santral makuler kalınlıkta anlamlı bir azalma görülürken, steroid tedavisi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Steroid tedavisi sonrasında anti-VEGF enjeksiyon sayısı 0.66 ± 0.18 'den 0.26 ± 0.08 'e düşmüştür. ($p < 0.0001$) Bu etki deksametazon ile daha belirgin bulunmuştur.¹⁵

Sharareh ve ark. yaptığı bir çalışmada da intravitreal bevacizumab tedavisine cevapsız yada kısmi cevapsız kabul edilen 18 retina ven tıkanıklığı olgusunda (13 olgu SRVT, 5 olgu VDT) deksametazon implant tedavisine geçildiğinde tüm olgularda anatomik ve fonksiyonel düzelme bildirilmektedir.¹⁶

Kombine Tedavi

Kombine tedavilerde amaç farmakolojik ajanların değişik farmakokinetik etkilerinden yararlanmaktır. Kombine tedaviler gerek monoterapiye dirençli olgularda gerekse ilaçların kullanım sıklığını azaltarak olası kümülatif doza bağlı yan etkilerini önlemek için tercih edilir. Ayrıca taşıfilaksi durumunda da kombine tedaviler tercih edilebilir. Kombine tedavi seçenekleri;

- Anti-VEGF + Steroid
- Anti-VEGF + Laser
- Anti-VEGF + Topikal NSAID
- Steroid + Laser tedavisidir.

Anti-VEGF + Steroid Kombinasyonu

Her iki farmakolojik ajanda inflamasyonu (lökotrien ve prostaglandin yapımını ve ICAM-1 ekspresyonunu azalarak) ve iskemiyi (VEGF inhibisyonu ile) hedef alır.

Yapılan randomize prospektif bir çalışmada SRVT olgularında intravitreal bevacizumab (IVB) ile 2mg triamsinolone kombinasyonunun görme fonksiyonu, anatomik olarak ödemin azalması, enjeksiyon sıklığının azalması ve göz içi basınç değişikliği yönünden tek başına IVB tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir.¹⁷

Maturi ve ark.,¹⁸ yaptığı bir başka çalışmada retina ven tıkanıklığı olan 30 gözde IVB / IVB + Deksametazon implant tedavisi karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi grubunda IVB enjeksiyon sayısı az (2.9, 2.7) bulunurken, santral makuler kalınlıkta azalma kombine grupta daha fazla olmuştur. (-55.6±39.7 µm ve +45.4±100.1 µm). Ödemin tamamen kaybolması kombine grupta daha fazla gözlenirken, görme değişimi her iki grupta benzer olarak bulunmuştur.

Iu ve ark.,¹⁹ yaptığı bir çalışmada ise 31 retina ven tıkanıklığı olgusunda IV ranibizumab + deksametazon tedavisi ile deksametazon monotedavisi karşılaştırılmıştır. Görme kazanımı her iki grupta benzer bulunmuş, ancak kombine grupta daha hızlı (1.4±0.8 ay, 2.7±1.4 ay) görme kazanımı elde edilmiştir.

0.5 log MAR ve üzeri görme artış oranı kombine grupta daha fazla (%29, %0) bulunmuştur. Anatomik olarak makula ödemi IVR + Deksametazon uygulanan grupta %88 oranında gerilerken tek başına deksametazon uygulanan grupta ise bu oran %69'dur. Makula ödeminde rekürens kombine grupta daha az (%80, %91) bulunmuştur.

Anti-VEGF+Lazer

BRIGHTER çalışması Faz IIIb, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü çok merkezli bir çalışmadır. 455 hasta 2:2:1 oranında ranibizumab 0.5 mg, ranibizumab 0.5 mg + lazer ve lazer tedavi gruplarına ayrılmıştır. Üç ardışık aylık değerlendirmede görme keskinliği stabil oluncaya kadar aylık ranibizumab tedavisi ve bunu takiben gerektiğinde tedavi uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası olan 6.ayda EDGK'deki ortalama değişim stabilizasyon kriterlerine dayalı PRN doz rejimi ile uygulanan ranibizumab+lazer kolunda lasere kıyasla üstün bulunmuştur (ranibizumab grubunda +14.4 harf, ranibizumab + lazer grubunda +14.8 harf ve lazer grubunda ise +6 harf) Ancak ranibizumab tedavisine lazer eklenmesinin gerek görsel gerekse anatomik sonuçlara ilave bir katkısı olmamıştır. Bu çalışmada ayrıca ranibizumab tedavisinin hem iskemik hem de iskemik olmayan hastalarda benzer GK kazanımları sağladığı gösterilmiştir. Ranibizumab tedavisinin erken başlatılması, retina ven tıkanıklığı hastalarında dikkate değer GK kazanımları elde edilmesini sağlamıştır.²⁰

Retina ven dal tıkanıklıklarında randomize prospektif çok merkezli RABAMES çalışmasında standart lazer tedavisi, intravitreal ranibizumab ve kombine tedavi karşılaştırılmıştır. Görmesi 20/320-20/40 arasında olan 30 hasta 1:1:1 oranında grid lazer fotokoagulasyon, ya da 3 aylık intravitreal ranibizumab (IVR) sonrasında 3 aylık gözlem ya da kombine tedavi kollarına ayrılmıştır. Altı ay sonunda başlangıca göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde lazer grubunda +2 harf, IVR grubunda +17 harf ve kombine tedavi grubunda ise +6 harflik bir görme kazanımı elde edilmiştir. İlk 3.ayda santral makula kalınlığında lazer grubunda 90.6 µm, IVR grubunda 379.4 µm ve kombine tedavi grubunda ise 248 µm'lik bir azalma gözlenmiştir. İkinci 3 aylık gözlem döneminde ise lazer grubunda 37.6 µm lik ilave bir azalma görülürken, IVR grubunda 142.4 µm ve kombine grupta 171.7 µm'lik kalınlık artışı gözlenmiştir.

Altı aylık sonuçlara göre IVR tedavisi grid lasere göre görme artışı sağlamada üstündür. Grid laser ile kombine IVR tedavisi tek başına IVR tedavisine göre hem morfolojik hem de fonksiyonel yönden ilave bir üstünlük göstermemiştir. IVR grubunda enjeksiyon tedavisi bırakıldığında santral makula kalınlığında bir artış izlenirken görme stabil kalmıştır.²¹

RELATE çalışmasında 39 SRVT 42 VDT olgusuna 24 haftaya kadar aylık 0.5 mg ya da 2.0 mg ranibizumab uygulaması sonrasında PRN ranibizumab uygulaması ile birlikte periferdeki perfüze olmayan alanlara scatter laser fotokoagülasyon uygulanmıştır. Her iki doz ranibizumab uygulamasında ilk 6 aylık dönemde görme açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Uzun dönemde (144 haftada) ranibizumab tedavisine ilave lazer fotokoagülasyon uygulanan grup ile tek başına ranibizumab tedavisi yapılan grup arasında gerek görme keskinliğinde artış, gerek maküler ödem rezolüsyonu gerekse enjeksiyon sayısının azaltılması yönünden anlamlı bir fark gözlenmemiştir.²²

Anti-VEGF+Topikal NSAID

Shimura ve Yasuda yaptığı bir çalışmada 48 VDT ve makula ödemi olan olguda intravitreal bevacizumab ile birlikte topikal bromfenak tedavisi uygulandığında 48 aylık takip sonunda tek başına bevacizumab uygulanan grup ile kombine tedavi grubu arasında hem anatomik hem de fonksiyonel sonuçlar açısından bir fark görülmemiştir. Topikal bromfenak uygulan grupta enjeksiyon sayısı anlamlı olarak daha az bulunmuştur (3.8 ± 1.1 , 4.8 ± 1.2).²³

Steroid+Lazer

Deksametazon implantın makula grid laser tedavisiyle kombinasyonunu karşılaştıran Puchi ve arkadaşlarının çalışmasında kombine tedavi grubunda deksametazon mono tedavisine göre görme sonuçları daha iyi (0.32 ± 0.29 logMAR, 0.18 ± 0.14 logMAR) bulunmuştur. Ayrıca kombine tedavi grubunda enjeksiyonlar arasındaki süre daha uzun ve enjeksiyon sayısı daha azdır. Santral maküler kalınlıkta azalma da kombine grupta daha fazla gözlenmiştir.²⁴

SONUÇ

Retina ven tıkanıklığına sekonder makula ödeminde tedaviye genellikle anti-VEGF uygulama ile başlanır. Ancak tedaviye dirençli olgularda intravitreal steroid tedavisi tek başına ya da anti-VEGF ile kombine şekilde kullanılabilir. Ven dal tıkanıklığına sekonder makula ödeminde farmakolojik tedaviye ek olarak makuler grid laser fotokoagülasyon yapılabilir. Yakın dönemde tromboemboli hikayesi olan olgular da steroid tedavisi tercih edilir. Steroid uygulamalarında katarakt ve göz içi basınç artışı riski unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. BVOS. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The branch vein occlusion study group. Am J Ophthalmol 1984; 98: 271-82.
2. 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.
3. Sivaprasad S, McCluskey P, Lightman S. Intravitreal steroids in management of macular oedema. Acta Ophthalmol Scand. 2006;84:722-33.
4. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. SCORE Study Research Group. 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.
5. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. 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: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. Arch Ophthalmol. 2009;127:1115-28.
6. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:80-6.
7. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2010;117:1134-46.
8. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Ozurdex GENEVA Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. Ophthalmology. 2011;118:2453-60.

9. Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG, et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina*. 2014;34:342-51.
10. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1040-4.
11. Hattenbach LO, Hoerauf H, Feltgen N, et al. Efficacy and safety of 0.5 mg Ranibizumab administered as intravitreal injections PRN compared with intravitreal implant containing 0.7 mg Dexamethasone in patients with branch retinal vein occlusion over 6 Months: The COMRADE-B Study *Ophthalmologica* 2014;232:1-98.
12. Hoerauf H, Feltgen N, Eter N, et al. Efficacy and safety of 0.5 mg Ranibizumab compared with intravitreal implant containing 0.7 mg Dexamethasone in patients with central retinal vein occlusion over 6 Months: The COMRADE-C Study. *Ophthalmologica* 2014;232:1-98.
13. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118:1594-602.
14. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118:2041-49.
15. Ozkok A, Saleh OA, Sigford DK, et al. THE OMAR STUDY: Comparison of Ozurdex and Triamcinolone Acetonide for Refractory Cystoid Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *Retina*. 2015;9.
16. Sharareh B, Gallemore R, Taban M, et al. Recalcitrant macular edema after intravitreal bevacizumab is responsive to an intravitreal dexamethasone implant in retinal vein occlusion. *Retina*. 2013;33:1227-31.
17. Wang HY, Li X, Wang YS, et al. Intravitreal injection of bevacizumab alone or with triamcinolone acetonide for treatment of macular edema caused by central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2011;4:89-94.
18. Maturi RK, Chen V, Raghinaru D, et al. A6-month, subject-masked, randomized controlled study to assess efficacy of dexamethasone as an adjunct to bevacizumab compared with bevacizumab alone in the treatment of patients with macular edema due to central or branch retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology* 2014;8 1057-64.
19. Iu LP, Zhao P, Yeung IY, et al. Sequential therapy with ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant is better than dexamethasone monotherapy for macular oedema due to retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:210-4.
20. Mones J. Efficacy and Safety of Ranibizumab 0.5 mg with/without Laser Versus Laser Alone in Patients with Branch Retinal Vein Occlusion: 6-Month Outcomes from the Brighter Study *Ophthalmologica* 2014;232:1-98.
21. Pielon A, Mirshahi A, Feltgen N, et al. RABAMES Study Group. Ranibizumab for branch retinal vein occlusion associated macular edema study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:29-37.
22. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion: The RELATE Trial. *Ophthalmology*. 2015 May 9.
23. Shimura M, Yasuda K. Topical bromfenac reduces the frequency of intravitreal bevacizumab in patients with branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:215-9.
24. Pichi F, Specchia C, Vitale L, et al. Combination therapy with dexamethasone intravitreal implant and macular grid laser in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:607-15.