

# Retinal Ven Oklüzyonunda İntravitreal Deksametazon İmplant Uygulaması Sonrası Tekrarlayan Makula Ödemi Tedavisinde İntravitreal Deksametazon İmplant ve Ranibizumabın Kısa Dönem Sonuçlarının Kıyaslanması

## Comparison of Short-term Results of Dexamethasone Intravitreal Implant and Ranibizumab in the Treatment of Recurrent Macular Edema in Retinal Vein Occlusion Previously Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant

Fatih ULAŞ<sup>1</sup>, Ümit DOĞAN<sup>2</sup>, Sümeysa AĞCA<sup>3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) ile ilişkili maküler ödem nedeniyle öncelikle intravitreal deksametazon implant (IVDI) tedavisi alan ve nüks maküler ödem gelişen hastalarda intravitreal ranibizumab (IVR) ve IVDI uygulamasının kısa dönem oküler etkilerinin karşılaştırılması.

**Gereç ve Yöntemler:** Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda çalışma kriterlerine uyan 52 hastanın verileri değerlendirildi. Otuz dört hastada RVDT, 18 hastada SRVT bulunmaktaydı. Tüm hastaların ilk muayenede fundus florescein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) görüntülemesi mevcuttu. Tüm hastalara RVDT ve SRVT ile ilişkili maküler ödem nedeniyle ilk olarak IVDI enjeksiyonu yapılmıştı. Retinal ven tıkanıklığı meydana gelmesi ile ilk muayene ve tedavi arasındaki ortalama süre 2 aydı. IVDI tedavisi sonrası maküler ödem nüksü nedeniyle IVR enjeksiyonu yapılan 25 hasta Grup 1 olarak değerlendirildi. Maküler ödem nüksü nedeniyle 2 kez ardışık IVDI tedavisi uygulanan 27 hasta ise Grup 2 olarak değerlendirildi. Tüm hastaların en az 12 aylık takipleri mevcuttu. İki grubun ilk IVDI enjeksiyonu öncesi, ilk enjeksiyonlar sonrası 1. ay ve ikinci enjeksiyonlar sonrası 1. ay oküler bulguları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İki grup arasında ilk enjeksiyon öncesi ve 1 ay sonrası düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, göz içi basıncı (GİB), merkezi kornea kalınlığı (MKK), merkezi 1 mm ve 3 mm' deki retinal hacimleri, subfoveal, temporal ve nazal koroid kalınlıkları ile global retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p değeri aralığı 0,05-0,88). İkinci enjeksiyon sonrası birinci ay GİB değerleri Grup 1'in 16.62±3.94 mmHg, Grup 2' nin ise 20.03±5.40 mmHg idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,02). Grup 1'in ikinci enjeksiyon sonrası temporal koroidal kalınlığı (237,72±75,42 µm) Grup 2' den (282,40±65,43 µm) anlamlı düzeyde incedi (p=0,03). İki grubun ikinci enjeksiyon sonrası diğer parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

**Sonuç:** RVT ile ilişkili maküler ödem nedeniyle iki kez IVDI enjeksiyonu yapılan hastaların GİB değerleri IVDI sonrası IVR enjeksiyonu yapılan hastalardan daha yüksekti. Ancak görme keskinliğinde ve retina kalınlığındaki düzelme IVDI grubunda daha belirgindi.

**Anahtar Sözcükler:** Dexametazon intravitreal implant, göz içi basıncı, koroid kalınlığı, ranibizumab, retina kalınlığı.

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the short-term ocular effects of intravitreal ranibizumab (IVR) and intravitreal dexamethasone implant (IVDI) in the treatment of recurrent macular edema related with central (CRVO) and branch retinal vein occlusion (BRVO) previously treated with IVDI.

**Materials and Methods:** The data of 52 patients that met the study criteria were investigated in our retrospective study. Thirty-four patients had BRVO and 18 patients had CRVO. All patients had fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) at first examination. All patients had IVDI injection first because of the macular edema related with BRVO and CRVO. The mean time period between retinal vein occlusion

1- Doç. Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Bolu, Türkiye

2- Yrd. Doç. Dr., SAbant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Bolu, Türkiye

3- Uz. Dr., Sağlık Bakanlığı Ardahan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ardahan, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 10.01.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 24.03.2017

Ret-Vit 2018;27: 17-24

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Fatih ULAŞ

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Bolu, Türkiye

Phone: +90 535 229 7677

E-mail: fatihu44@yahoo.com

occurrence and initial examination and treatment was 2 months. Patients were separated into two groups. Twenty-five patients who had intravitreal ranibizumab injection after first IVDI treatment due to the recurrence of macular edema were defined as Group 1. Twenty-seven patients who had 2 consecutive IVDI treatments due to the recurrence of macular edema defined as Group 2. All patients had a minimum follow-up of 12 months. Ocular findings of the groups were compared before the first IVDI injection, 1 month after the first injections and 1 month after the second injections.

**Results:** There were no statically significant difference in best corrected visual acuity, intraocular pressure (IOP), central cornea thickness (CCT), retinal volume in central 1 mm and 3 mm, subfoveal, temporal and nasal choroid thickness and global retina nerve fiber layer (RNFL) thickness before and 1 month after first injection between two groups (range of p value 0.05-0.88). IOP was  $16.62 \pm 3.9$  mmHg in group 1 and  $20.03 \pm 5.4$  mmHg in Group 2. The first month IOP of Group 1 and Group 2 were  $16.62 \pm 3.94$  and  $20.03 \pm 5.40$  mmHg, respectively after second injection and the difference was statistically significant ( $p=0.02$ ). Temporal choroidal thickness of Group 1 after second injection ( $237.72 \pm 75.4 \mu\text{m}$ ) was significantly thinner than the Group 2 ( $282.40 \pm 6.4 \mu\text{m}$ ) ( $p=0.03$ ). We did not noticed statically significant difference in other parameters between the two groups after second injection.

**Conclusions:** IOP was higher in patients who undergone IVDI treatment twice due to the macular edema related with RVO than the patients who had ranibizumab injection after IVDI treatment. However, there was significant improvement in visual acuity and retinal thickness in IVDI group.

**Key Words:** Choroidal thickness, dexamethasone intravitreal implant, intraocular pressure, ranibizumab, retina thickness..

## GİRİŞ

Retinal ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden ikinci en sık görülen retinal vasküler hastalık olup ciddi görme kaybına neden olabilmektedir.<sup>1</sup> RVT’de görme kaybının en sık nedeni maküler ödem olup bunu iskemi ve maküler hemoraji takip etmektedir.<sup>2,3</sup> RVT’ye bağlı maküler ödem gelişim patogenezi multifaktöryel olup hidrostatik venöz basınç artışı, endotelial disfonksiyon, kan retina bariyerinde bozulma, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinlerin salınımına bağlı vasküler permeabilitede artış ile inflamasyon başlıca etkenlerdir.<sup>4,6</sup> RVT’de uygulanan tedavilerin en önemli amacı maküler ödemi azaltmak ve retinal iskemiye bağlı neovaskülarizasyon gelişimini önlemektir.<sup>3</sup>

İntravitreal deksametazon implantı (Ozurdex; Allergan Inc., Irvine, CA, USA) son yıllarda RVT’ye bağlı maküla ödemi tedavisinde kullanılmaya başlanmış bir ilaç olup tek kullanımlık 22-gauge özel iğnesiyle pars planadan intravitreal olarak enjekte edilmektedir. İntravitreal deksametazon implant (IVDI) yavaş salınımlı ve hidrofilik özellikte, biyolojik olarak parçalanabilen glikolik asit ve laktik asit içeren kopolimer matrikse sahiptir.<sup>4</sup> İçerdiği aktif molekül olan deksametazon göz içinde yüksek konsantrasyonda antiinflamatuvar ve antiVEGF etki göstermektedir.<sup>2</sup> IVDI yavaş salınımlı olması nedeniyle daha kontrollü ve uzamış bir etki sağlamakta, retina ve vitreusta enjeksiyon sonrası ilk 2 ay yüksek konsantrasyonda, sonraki 6 ayda ise azalmış konsantrasyonda tespit edilebilmektedir.<sup>7</sup> Glukokortikoide bağlı katarakt ve glokom gelişimine neden olabilmesi ise kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkileridir.<sup>7</sup> İntravitreal ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA) antiVEGF-A rekombinan antikoru olup RVT tedavisinde uzun süredir yüksek güvenlik profili ile kullanılmaktadır. Etkinliğinin kısa sürmesi ve aylık enjeksiyon gerektirmesi en önemli dezavantajdır.

Ülkemizde RVT’ye bağlı maküler ödem tedavisinde sosyal güvenlik kurumunun tedavi masraflarını karşıladığı ajan IVDI olup ranibizumab tedavi masrafları endikasyon dışı tedavi formu doldurulduğunda kurum tarafından karşılan-

maktadır. Bu nedenle günümüz şartlarında ülkemizde dünya genelinden farklı olarak RVT’ye sekonder gelişen maküler ödem tedavisinde öncelikle deksametazon implant uygulanma olasılığı daha yüksektir. RVT’ye sekonder gelişen maküler ödem tedavisinde kullanılan bu ajanlara rağmen tekrarlayan maküler ödem önemli bir sorundur. Literatürde tekrarlayan RVT’ye sekonder maküler ödemin tedavisinde uygulanacak protokoller ile ilgili özellikle intravitreal deksametazon tedavisi sonrası tekrarlayan maküla ödeminde deksametazon implant ve ranibizumab tedavi sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada kliniğimizde retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) veya santral retinal ven tıkanıklığına (SRVT) bağlı gelişen maküler ödem nedeniyle IVDI tedavisi alan ve nüks ödem nedeniyle ikinci enjeksiyona ihtiyaç duyan olgularda uygulanan IVDI veya intravitreal ranibizumab (IVR) uygulama kısa dönem sonuçlarının retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlandı.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Göz Kliniği’nde Ocak 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında RVDT veya SRVT tanısı alıp IVDI tedavisi uygulanan ve sonrasında maküler ödemin nüks etmesi nedeniyle ikinci kez IVDI veya IVR enjeksiyonu yapılan, en az 12 ay süre ile de takibi olan 52 hastanın hasta izlem formlarının retrospektif olarak taranmasıyla yapılmıştır. Tüm hastalardan IVDI ve IVR enjeksiyonu öncesi aydınlatılmış onamı ve çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır (karar no:2015/120). Daha önce RVT’ye yönelik intravitreal enjeksiyon veya lazer tedavisi almış, iskemik tip RVT’si olan, üveit ve glokom gibi kronik göz hastalığı, diyabetik retinopatisi, epiretinal membranı, komplikasyonsuz katarakt ameliyatı dışında geçirilmiş göz içi cerrahi öyküsü olan ve görüntüleme yapılmasını önleyecek ön veya arka segment patolojisi olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hastaların dosya taramalarında yaşı, cinsiyeti, hangi gözün tutulduğu, şikayetlerin süresi, sistemik risk faktörleri, ilk

başvuru ve sonrasındaki her kontrolde Snellen eşeliyle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) biyomikroskopik ve fundus muayene bulguları, Canon TX20P cihazı (Canon USA Inc., New York, ABD) ile ölçülmüş göz içi basıncı (GİB) ve merkezi kornea kalınlığı (MKK), 5.6.3.0 yazılım versiyonu yüklü olan Spectralis optik koherens tomografi (OKT) (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Almanya) cihazı ile yapılmış görüntülemelerdeki retina, koroid ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ölçümleri kaydedildi. RSLT ve retina kalınlığı cihaz tarafından otomatik olarak ölçülmektedir. Retina kalınlığı, fovea ve foveanın 1500 $\mu$  nazal ve temporalinden yapıldı. Koroid kalınlığı ise OKT'nin yüksek rezolüsyonlu artırılmış derinlik görüntülemesi (HR-EDI) modu kullanılarak deneyimli tek bir oftalmolog tarafından retina pigment epiteli dış sınırından suprakoroidal alan iç sınırına kadar olan mesafenin manuel yöntemle ölçülmesiyle elde edildi. FFA raporları arşiv sisteminden incelenerek ilk başvuru anında ve takiplerde yapılan FFA görüntülerinde oküler neovaskülarizasyon ya da SRVT için 10 disk, RVDT için 5 disk alanından fazla retinal non-perfüzyon alanı bulunan hastalar iskemik tip RVT kabul edilip çalışma kapsamı dışında tutuldu. Takiplerde hastalarda gelişen katarakt, glokom ve ön-arka segment neovaskülarizasyonu gibi komplikasyonlar not edildi.

Çalışma kriterlerine uygun olan RVT'ye bağlı EDGK'de azalma, OKT'de makülada ödem ve FFA'da maküla içine sızıntıya bağlı hiperflorasans olan 52 hastaya ilk olarak 0,7 mg intravitreal IVDI uygulandığı saptandı. Tüm hastaların enjeksiyon sonrası aylık takiplerindeki ayrıntılı muayene ve görüntüleme sonuçları tarandı. Hastaların enjeksiyon sonrası 1. ay kontrolündeki veri sonuçları analiz edildi. Takiplerde EDGK'de azalma ile birlikte OKT'de retinal kalınlıkta

en az 100  $\mu$ m'dan fazla artış saptanması nüks maküler ödem olarak nitelendirildi ve ikinci enjeksiyon kararı verildi. Kliniğimizde hastaları takip eden göz hekimlerinin (FU ve ÜD) tercihleri doğrultusunda ikinci enjeksiyon olarak hastaların bir kısmına IVR 0,5mg/0,05 ml enjeksiyonu, diğer kısmına ise intravitreal IVDI uygulaması yapıldığı belirlendi. Tüm enjeksiyonlar steril koşullar altında, öncesinde %0,5'lik proparakain hidroklorür ve %5'lik povidon iodin damlatılarak alt veya üst temporal kadrandan limbusa 3,5-4 mm mesafeden yapıldı. Tekrarlayan maküla ödemi nedeniyle ikinci enjeksiyon olarak IVR yapılan hastalar birinci grup (27 hasta), IVDI yapılan hastalar ikinci grup (25 hasta) olarak değerlendirildi. Ranibizumabın kısa yarılanma ömrü nedeniyle iki grubun IVR ve IVDI enjeksiyonu sonrası birinci ay kontrollerindeki muayene sonuçları değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Version 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde gruplar arası parametrelerin değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t testi ve grup içi parametrelerin değerlendirilmesinde eşleştirilmiş örneklem t testi kullanıldı. P<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 52 hasta saptandı. Birinci enjeksiyon sonrası GİB yükselmesi nedeniyle medikal tedavi başlanan ve devam eden 4 hasta çalışma kapsamı dışında bırakıldı. İki gruptaki hastalara ait demografik ve klinik veriler Tablo 1'de verilmiştir. Grup 1 ve 2'nin birinci ve ikinci enjeksiyon öncesi ve sonrası oküler bulguları Tablo 2'de ve ikinci enjeksiyon sonrası değerlendirilen parametrelerin değişim yüzdesi ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri.

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=27)
Yaş (yıl)	64,04±11,01	64,11±9,50
Cinsiyet		
Erkek	8	12
Kadın	17	15
Göz		
Sağ	13	11
Sol	12	16
RVDT (n, %)	18 (% 72,0)	18 (% 66,7)
SRVT (n, %)	7 (% 28,0)	9 (% 33,3)
DM (n, %)	6 (% 18,1)	5 (% 18,5)
HT (n, %)	18 (% 72,0)	20 (% 74,1)
İlk enjeksiyona kadar geçen süre (ay)	2,0±0,8	2,0±0,7
Birinci ve ikinci enjeksiyon arası süre (ay)	3,5±0,5	3,5±0,6

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, RVDT: Retinal ven dal tıkanıklığı, SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı.

<b>Tablo 2. Grup 1 ve Grup 2'nin enjeksiyonlar öncesi ve sonrası oküler bulgularının karşılaştırılması</b>				
Parametre	Enjeksiyon	G	Grup 2	p*
EDGK (logMAR)	1.enj. öncesi	0,86±0,49	1,00±0,66	0,22
	1.enj.sonrası 1.ay	0,61±0,44	0,68±0,52	0,63
	2.enj.öncesi	0,82±0,44	0,95±0,67	0,47
	2.enj.sonrası 2.hf	0,76±0,44	0,69±0,52	0,41
GİB (mmHg)	1.enj. öncesi	15,65±3,50	15,21±3,64	0,66
	1.enj.sonrası 1.ay	19,96±4,77	17,79±3,57	0,08
	2.enj.öncesi	17,63±4,60	15,95±3,00	0,14
	2.enj.sonrası 2.hf	16,62±3,94	20,03±5,40	0,02
MKK (µm)	1.enj. öncesi	561,78±30,29	548,88±34,33	0,18
	1.enj.sonrası 1.ay	558,18±30,65	548,73±35,38	0,33
	2.enj.öncesi	556,67±31,02	554,92±34,78	0,86
	2.enj.sonrası 2.hf	554,40±26,15	553,13±33,63	0,88
Retinal hacim merkezi 1 mm (µm <sup>3</sup> )	1.enj. öncesi	0,50±0,14	0,53±0,16	0,52
	1.enj.sonrası 1.ay	0,30±0,10	0,34±0,15	0,31
	2.enj.öncesi	0,45±0,14	0,52±0,16	0,12
	2.enj.sonrası 2.hf	0,33±0,16	0,28±0,09	0,15
Retinal hacim merkezi 3 mm (µm <sup>3</sup> )	1.enj. öncesi	4,02±1,01	4,19±1,10	0,57
	1.enj.sonrası 1.ay	2,77±0,58	2,94±0,78	0,38
	2.enj.öncesi	3,74±0,94	4,09±1,20	0,25
	2.enj.sonrası 2.hf	3,01±0,97	2,60±0,55	0,07
Subfoveal koroid kalınlığı (µm)	1.enj. öncesi	336,50±79,32	297,00±95,54	0,24
	1.enj.sonrası 1.ay	306,38±87,87	319,96±75,60	0,58
	2.enj.öncesi	285,52±76,28	324,95±65,23	0,07
	2.enj.sonrası 2.hf	284,12±73,94	310,28±69,94	0,21
Temporal 1500 µm koroid kalınlığı (µm)	1.enj. öncesi	275,36±51,63	285,58±59,94	0,64
	1.enj.sonrası 1.ay	266,86±84,41	288,83±70,88	0,35
	2.enj.öncesi	246,00±78,59	275,95±61,99	0,14
	2.enj.sonrası 2.hf	237,72±75,42	282,40±65,43	0,03
Nazal 1500 µm koroid kalınlığı (µm)	1.enj. öncesi	261,21±57,99	255,58±56,86	0,79
	1.enj.sonrası 1.ay	242,14±74,41	257,17±71,70	0,50
	2.enj.öncesi	229,48±79,23	243,71±53,59	0,47
	2.enj.sonrası 2.hf	225,60±63,61	243,52±62,87	0,32
Global RSLT kalınlığı (µm)	1.enj. öncesi	138,69±39,802	120,14±57,92	0,41
	1.enj.sonrası 1.ay	126,60±48,11	118,00±25,43	0,57
	2.enj.öncesi	146,41±70,37	137,83±55,02	0,68
	2.enj.sonrası 2.hf	123,33±36,13	118,55±46,41	0,70

EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı, MKK: Merkezi kornea kalınlığı, RSLT: Retina sinir lifi tabakası.  
\*Bağımsız örneklem t testi

**Tablo 3.** İkinci enjeksiyon sonrası gruplarda bazı parametrelerde görülen değişim yüzdesi.

Parametre	İkinci enjeksiyon sonrası % değişim		P*
	Grup 1 (N=25)	Grup 2 (N=27)	
GİB	3,38±18,12	32,71±043,89	0,01
MKK	0,22±2,73	0,38±4,08	0,88
Retinal hacim 1mm	25,34±23,55	19,02±121,76	0,80
Retinal hacim 3mm	18,42±19,56	31,49±25,64	0,05
Subfoveal koroid kalınlığı	0,07±12,53	6,55±16,81	0,14
Global RSLT kalınlığı	9,42±17,19	8,68±21,63	0,91

GK: görme keskinliği, GİB: göz içi basıncı, MKK: merkezi kornea kalınlığı, RSLT: retina sinir lifi tabakası.  
\*Bağımsız örneklem t testi

Her iki grubun EDGK düzeylerinde ilk IVDI enjeksiyonu sonrası belirgin artış saptandı (birinci grup için birinci enjeksiyon p=0,009 ve ikinci grup için birinci enjeksiyon p<0,001) ancak her iki enjeksiyon sonrası EDGK düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). İkinci enjeksiyon sonrası ikinci grupta tekrar belirgin görme artışı sağlanırken (p=0,009), birinci gruptaki EDGK artışı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p=0,388) ancak gruplar arasında enjeksiyon sonrası EDGK düzeyi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). İlk IVDI enjeksiyonu sonrası 1. ay kontrolünde iki grubun da GİB değerlerinde hafif artış olduğu izlendi ancak gruplar arasında bu artış miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2). Birinci enjeksiyon sonrası IVR enjeksiyonu yapılan Grup 1'in GİB değeri ortalamasında düşme saptanırken, IVDI yapılan Grup 2'nin GİB değeri ortalamasında artış saptandı ve gruplar arasında GİB değişimi değerlendirildiğinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2). Grup 2'de birinci ay kontrollerinde 7 hastaya ikinci enjeksiyon sonrası GİB yüksekliği nedeniyle topikal antiglokmatöz tedavi başlandı ve hastaların hepsinde GİB medikal tedavi ile kontrol altına alınabildi.

Her iki grubun hem birinci hem de ikinci enjeksiyonlar sonrası, gerek merkezi 1 mm, gerek merkezi 3 mm'deki retina hacmi değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p değer aralığı <0,001-0,001) (Resim 1). Bununla birlikte gruplar arasında enjeksiyonlar sonrası merkezi 1 mm ve 3 mm retinal hacim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2). Koroid kalınlıkları değerlendirildiğinde IVR grubunun birinci enjeksiyon sonrası subfoveal ve nazal koroid kalınlık düzeyleri arasında saptanan (p değerleri sırasıyla 0,04 ve 0,02) hariç diğer tüm koroid kalınlığı değişimleri arasında anlamlı fark yoktu (p değerleri aralığı 0,136-0,854). Gruplar arasında da koroid kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2). Her iki grupta da birinci ve ikinci enjeksiyonlar sonrası grup içi global RSLT değişikliği bakımından fark izlenmedi (p değerleri aralığı 0,163-0,612). İki grup arasında ikinci

enjeksiyon öncesi ve sonrasında RSLT kalınlığı değişimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

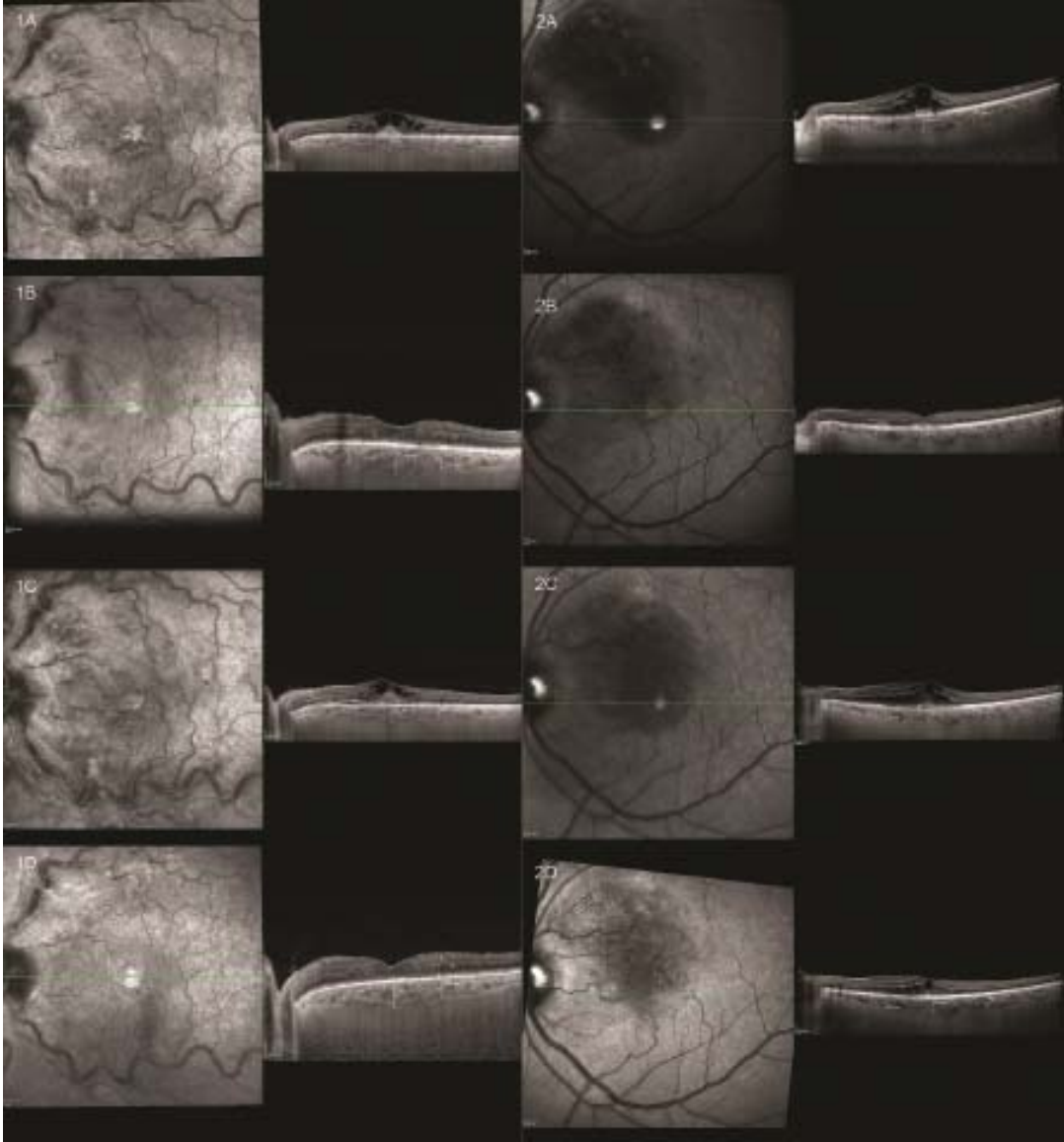
Hiçbir hastada intravitreal enjeksiyona bağlı endoftalmi, retina dekolmanı medikal tedavi ile kontrol edilemeyen GİB artışı gibi komplikasyonlar izlenmedi. Grup 2'de ikinci enjeksiyon sonrası 1 hastada hafif düzeyde arka subkapsüler katarakt oluşumu gözlemlendi.

## TARTIŞMA

RVT'nin diyabetten sonra ikinci en sık retinal vasküler hastalık olduğu göz önünde bulundurulduğunda RVT'ye sekonder maküla ödeminde uygulanacak tedavilerin etki ve yan etkilerinin belirlenmesi büyük önem arz eder. Bu çalışma RVT'ye bağlı maküla ödeminde IVDI sonrası tekrar IVDI uygulanan hastalar ile IVDI sonrası IVR yapılan hastalarda retinal kalınlıkta azalma olduğunu ancak iki grupta da koroidal kalınlıkta anlamlı değişim meydana gelmediğini göstermiştir. GİB değerlerinde her iki IVDI enjeksiyonu sonrası anlamlı artış saptanırken ranibizumab enjeksiyonunun GİB değerlerinde belirgin değişikliğe neden olmadığı izlenmiştir. Hastalarda IVDI uygulaması sonrası belirgin EDGK artışı olurken, IVR uygulaması sonrası EDGK artışı istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildi, bununla birlikte gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

RVT'ye sekonder gelişen maküla ödemi tedavisinin önündeki önemli sorunlardan biri tekrarlayan maküla ödemidir. VEGF'nin maküla ödemi patofizyolojisindeki rolü belirlendiğinden beri uygulanan anti-VEGF ajanların gerek diyabete gerekse RVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde yararlı etkilerini bildiren çok sayıda çalışma vardır.<sup>8-10</sup> Ancak anti-VEGF tedavisinin önündeki en önemli handikap kısa etki süresi nedeniyle sık tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulmasıdır. Bu noktada glokom, katarakt gibi önemli yan etkilerine rağmen dekzametazon implantın anti-VEGF'lere karşı önemli avantajlarından biri uygulama sıklığının daha az olmasıdır. Kortikosteroidler gerek VEGF ve diğer inflammatuar medyatörlerin ekspresyonunu azaltarak gerekse vas-





**Resim 1.** Grup 1'deki olgunun sırasıyla birinci enjeksiyon öncesi ve sonrası ile ikinci enjeksiyon öncesi ve sonrası optik koherens tomografi sonrası görüntüleri (1A, 1B, 1C, 1D). Grup 2'deki olgunun sırasıyla birinci enjeksiyon öncesi ve sonrası ile ikinci enjeksiyon öncesi ve sonrası optik koherens tomografi sonrası görüntüleri (2A, 2B, 2C, 2D).

küler geçirgenlik, inflamatuvar hücre hareketi üzerindeki etkileriyle RVT tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadır.<sup>7,11</sup>

Anti-VEGF ajanlarla IVDI uygulamasının RVT tedavisindeki etkilerini karşılaştıran randomize ve geniş kontrollü çalışmalar henüz mevcut değildir. Küçük gruplar üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur. Gado ve Macky<sup>12</sup> 60 iskemik olmayan SRVT olgusunda bevacizumab ve IVDI uygulaması sonrası gruplar arasında altıncı ayda belirgin bir görme keskinliği ve retina kalınlığı farkı olmadığını bildirmişlerdir. Ding ve ark.<sup>13</sup> 32 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında dokuz aylık takiplerde benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Chiquet ve ark.<sup>14</sup> 102 olgunun dahil edildiği çalışmalarında üçüncü ayda IVDI grubunda belirgin görme keskinliği artışı olmakla birlikte retina kalınlığı açısından

gruplar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hem IVDI uygulanan hastalarda hem de IVR yapılan hastalarda tedavi sonrası birinci ay ölçümlerinde EDGK'de artış ve retinal hacimde azalma saptadık. İki grup arasında görme keskinliğindeki artış ve retinal hacimdeki değişim miktarı arasında anlamlı fark saptamadık. Bununla birlikte IVDI sonrası görme keskinliği artışı istatistiksel olarak anlamlı düzeydeyken, ranibizumab sonrası görme keskinliği artışı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Yumuşak ve ark.<sup>15</sup> 35 RVT olgusu ile yaptıkları çalışmalarında IVDI, IVR ve intravitreal triamsinolon enjeksiyon tedavi sonuçlarını karşılaştırmış ve üç grupta da tedavi sonrası birinci ve üçüncü ayda subfoveal, nasal ve temporal kadrantlardaki koroid kalınlığında belirgin bir azalma olduğunu ve bu azalmanın IVDI grubunda en fazla olduğunu belirtmiştir.

Bizim çalışmamızda gerek IVDI sonrası IVR enjeksiyonu yapılan Grup 1’de, gerekse de IVDI sonrası IVDI yinelenen Grup 2’de enjeksiyonlardan sonra subfoveal, nasal ve temporal kadranlardaki koroid kalınlığında belirgin bir değişim saptamadık. Çalışmamızın koroid kalınlık sonuçlarının Yumuşak ve ark. ile uyumlu olmamasının nedeni farklı sürelerde ölçüm yapılmış olmasından veya çalışmalara dahil edilen hastaların yaşları arasındaki farktan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

İntravitreal steroid enjeksiyonunun önemli bir handikapı da GİB artışına neden olabilmesidir. Pina ve ark.<sup>16</sup> çalışmalarında RVT’ye bağlı makula ödemi nedeniyle üçten fazla IVDI yapılan 18 olgunun % 50’sinde GİB artışı meydana geldiğini ve bu olguların hepsinde GİB’nin medikal tedaviyle kontrol altına alındığını belirtmişlerdir. Bakri ve ark.<sup>17</sup> da çok sayıda IVDI tedavisi uygulanan 82 RVT olgusunun % 45’inde GİB artışı meydana geldiğini ancak hiçbir olguda glokom cerrahisine ihtiyaç duyulmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamıza ilk IVDI sonrası GİB artışına bağlı medikal veya cerrahi tedavi gerektirmeyen olguları dahil ettik ve iki grupta da ilk IVDI sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif GİB artışı gözlemledik. Ancak ikinci kez IVDI yapılan Grup 2’de ikinci enjeksiyon sonrası belirgin GİB ortalaması artışı saptadık. Grup 2’de 7 hastaya (% 25,93) antiglokomatöz tedavi başlandı ve hiçbir hastada glokom cerrahisine ihtiyaç duyulmaksızın GİB artışı medikal tedavi ile kontrol altına alınabildi. Bununla birlikte çalışmamızda da tekrarlayan IVDI enjeksiyonlarının daha fazla sayıda hastada GİB artışına neden olduğu saptandı. Grup 1’de IVR enjeksiyonu sonrası birinci ayda GİB ortalaması değerlerinde hafif düşme saptadık ve hiçbir hastaya antiglokomatöz kullanım gereksinimi olmadı.

RVT sonrası takiplerde RSLT kalınlığında değişiklik olduğu bilinmektedir. Kim ve ark. RVT sonrası RSLT tabakasında özellikle geç dönemde daha da belirgin hale gelen incelleme olduğunu bildirmişlerdir<sup>18</sup>. Shin ve ark.<sup>19</sup> RVT de dahil olmak üzere yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve diyabet retinopatisi olup çok sayıda anti-VEGF enjeksiyonu uygulanan olgularda RSLT kalınlığında belirgin değişiklik görülmediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ikinci enjeksiyonlar öncesi ve sonrası RSLT kalınlıkları açısından IVR ve IVDI uygulanan gruplar arasında anlamlı fark saptamadık. Bu durum sonuçların kısa dönem takipleri içermesinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken noktalar vardır. Öncelikle çalışmaya dahil edilen hasta sayısı bulunduğumuz ilin de nüfusu ile orantılı olarak kısıtlı sayıdadır. Çalışma retrospektif olarak yapılmış olup sadece düzenli takipleri yapılabilen olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi sonuçlarımız özellikle ikinci enjeksiyon takibi açısından sadece kısa dönem sonuçlarını kapsamaktadır. Bu noktada ranibizumabın kısa yarı-

lanma ömrü nedeniyle IVDI ve IVR etki karşılaştırmaları birinci ayda yapılmıştır. Daha uzun dönemde yapılacak karşılaştırmalar tek doz ranibizumab uygulaması etkinliğinin biterken IVDI etkisinin devam ettiği sürece denk geleceği için doğru sonuçlar vermeyeceği kanaatindeyiz. Ancak tekrarlayan IVR enjeksiyonları ile yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, tekrarlayan RVT’ye sekonder makula ödemi tedavisinde gerek IVDI gerekse IVR EDGK’de artış, retinal kalınlıkta incelle sağlamış olmakla beraber bu düzelmeler IVDI grubunda daha belirgindir. Bununla birlikte IVR GİB üzerinde belirgin bir değişikliğe neden olmazken özellikle tekrarlayan IVDI enjeksiyonlarında belirgin GİB artışı olduğu gözlenmiştir. Gerek IVDI gerekse IVR, RSLT ve koroid kalınlıkları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı değişikliklere neden olmamışlardır. RVT’ye bağlı makula ödeminde her iki ajanın da etkin ve güvenli olarak kullanılabileceği kanaatinde olmakla beraber, tercih yaparken hastanın GİB değerlerinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konuda tedavi etki ve yan etkilerinin belirlenmesi için daha fazla olgunun değerlendirildiği ve daha uzun süreli takiplerin yapılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Yau JW, Lee P, Wong TY, et al. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008; 38: 904-10.
2. Sharma A, B DK, Kenney MC. Use of intravitreal triamcinolone in the treatment of macular edema related to retinal vein occlusion. *Open Ophthalmol J* 2008 ;2: 68-72.
3. Margolis R, Singh RP, Kaiser PK. Branch retinal vein occlusion: clinical findings, natural history, and management. *Compr Ophthalmol Update* 2006; 7: 265-76.
4. 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 e3.
5. 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.
6. Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 721-6.
7. 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.
8. 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.
9. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1102-12 e1.
10. 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.

11. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 341: 309-15.
12. Gado AS, Macky TA. Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomized comparison. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42: 650-5.
13. Ding X, Li J, Hu X, et al. Prospective study of intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 2011; 31: 838-45.
14. Chiquet C, Dupuy C, Bron AM, et al. Intravitreal dexamethasone implant versus anti-VEGF injection for treatment-naïve patients with retinal vein occlusion and macular edema: a 12-month follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 2095-102.
15. Yumusak E, Ornek K, Dikel NH. Comparison of choroidal thickness changes following intravitreal dexamethasone, ranibizumab, and triamcinolone in eyes with retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2016.
16. Proenca Pina J, Turki K, Labreuche J, et al. Efficacy and Safety in Retinal Vein Occlusion Treated with at Least Three Consecutive Intravitreal Dexamethasone Implants. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 6016491.
17. Bakri SJ, Omar AF, Iezzi R, et al. Evaluation of Multiple Dexamethasone Intravitreal Implants in Patients with Macular Edema Associated with Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2016; 36:552-7.
18. Kim CS, Shin KS, Lee HJ, et al. Sectoral retinal nerve fiber layer thinning in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2014; 34: 525-30.
19. Shin HJ, Shin KC, Chung H, et al. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal diseases treated with multiple intravitreal antivascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 2403-11.