T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

RETİNA VEN TIKANIKLIĞINA BAĞLI GELİŞEN MAKULA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB ENJEKSİYONU SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yavuz ORUÇ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Berrak ŞEKERYAPAN

2013-RİZE

ÖNSÖZ

Göz Hastalıkları eğitimim boyunca, bilgisi ve tecrübeleriyle yakın ilgisini gördüğüm, her türlü sorunumda desteğini, sevgisini ve şefkatini hissettiğim saygıdeğer hocalarım,

Prof. Dr. Mustafa Durmuş'a

Prof.Dr. Turgut Yılmaz'a

Yaklaşımları , samimiyeti ve eğitimime olan katkıları sebebiyle

Yrd.Doç.Dr. Berrak Şekeryapan' a

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocalarım

Yrd.Doç.Dr. Kemal Türkyılmaz'

Yrd.Doç.Dr. Veysi Öner'e

Uzm.Dr.Kubilay Güler'e

Her zaman bana destek olan asistan arkadaşlarım; Dr.Mustafa Alimoğlu'na,Dr.M.Gökhan Yüzbaşı'na ,Dr. Gökhan Özgür, Dr. M. Bahattin Kır , Dr.Asker Bulut ve Dr.M.Gökhan Aslan'a

Birlikte çalışma şansına sahip olduğum tüm servis,poliklinik ve ameliyathane hemşireleri ve personeline

Sevgileri ve emekleriyle beni yetiştiren, bana her zaman destek olan, bana her zaman güvenen sevgili annem ve babama,

En değerli varlığım eşim Didar'a…

Sonsuz Teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……2

TABLO VE GRAFİK İNDEKSİ……4

KISALTMALAR……5

1. GİRİŞ VE AMAÇ …… 6-7

2. GENEL BİLGİLER ……8-20

2.1. Retina Ven Tıkanıklığı Patogenez……8

2.2. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi ……9

2.3. Retina Ven Tıkanıklığının Risk Faktörleri……. 9

2.4. Retina Ven Tıkanıklığında Klinik ve Teşhis……10-11

2.5. Retina Ven Tıkanıklığı Tedavisi.....12-20

3. MATERYAL-METOD ……21-22

4. BULGULAR …… 23-29

5. TARTIŞMA ……30-33

6. SONUÇLAR……34

7. ÖZET ……35

8. KAYNAKLAR ……36-46

TABLO VE GRAFİK İNDEKSİ

Tablo 1-Olguların demografik özellikeri ……24

Tablo 2-Cinsiyete göre yaş ortalaması ……25

Tablo 3- SFK değerleri …….26

Grafik 1-SFK dağılımı ……27

Tablo4-EİDGK değerleri ……28

Grafik 2-EİDGK dağılımı ……29

KISALTMALAR

RVT: Retina ven tıkanıklığı

RVDT : Retina ven dal tıkanıklığı

SRVT : Santral retina ven tıkanıklığı

HSRVT:Hemisantral retina ven tıkanıklığı

İVTA :İntravitreal triamsinolon asetonid

İVB :İntravitreal bevacizumab

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

OCT : Optikal koherens tomografi

FFA : Fundus floresein anjiyografi

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

I**RMA :**İntraretinal mikrovaküler anomali

NVE : Neovaskülarizasyon

IRH:İntraretinal hemoraji

KMÖ: Kistoid maküler ödem

USG:Ultrasonografi

EİDGK: En iyi düzeltilmis görme keskinligi

GK:Görme keskinliği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retina ven tıkanıklığı diyabetik retinopati'den sonra sıklıkla görülen retina damar hastalığıdır (1).Retina ven tıkanıklığı (RVT) teşhisi çoğu zaman poliklinik şartlarında biyomikroskopta midriyatik pupilden retina muayenesi ile yeterli olabilmektedir. Fundusta retinal hemorajiler, venlerde kıvrımlanmada nicelik artışı, yumuşak veya sert eksudalar ve retina ödemi ile ayırt edicidir (2).Santral Retinal Ven Tıkanıklığı (SRVT) vakalarında farklı olarak optik sinir ödemi de görülebilmektedir.

RVT de vakalarında alışılmış olan görme keskinliğindeki azalmanın makulada oluşan ödeme ve kapiller tıkanıklığa bağlı oluşan retinal hemorajilere bağlı olarak değişmektedir. Neovaskülarizasyon gelişen olgularda bunların kanaması sonucu vitreus hemorajisi oluşmakta bu da görme keskinliğinde azalmaya yol açmaktadır (3). Retina Ven Dal Tıkanıklığı (RVDT) SRVT'ye göre daha fazla sıklıkla oluşmaktadır (4).RVT genellikle unilateral olup yaş ilerledikçe bu risk fazlalaşmaktadır ve makulada oluşan ödem sıklıkla RVDT'de meydana gelmektedir (5).RVT anatomik olarak incelendiğinde retinal arter ile venin birlikte sarılı olduğu bantların çaprazlaşma noktalarında meydana gelmektedir ve büyük oranda temporal kadranda bunların büyük kısmı ise arteriyovenöz çaprazlaşmalarının olduğu alanda oluştuğu görülmektedir (6-7).

Retina ven tıkanıklığının distalinde Neovaskülarizasyon (NVE), İntraretinal Mikro anomaliler (IRMA) ve Kistoid Maküler Ödem (KMÖ) görülebilmektedir (8) .Tıkanan retinal ven kısmi olarak açılmasına bağlı olarak venöz basıncın ilerlemesine ve retina ödemin gelişmesini göstermektedir. Fazlalaşmış venöz kan basıncı kollateral kapillerlere iletilmektedir bunun sonucunda türbülans akım görülmektedir. Türbülans kan akımı damar iç çaplarında hasar oluşturup retina içinde kanamalar (İRH) meydana getirmektedir.Bu kanamalar sonucu sinir ileti sisteminde bozulma sonucu olarak yumuşak eksudalar

oluşmaktadır (2).RVT'ye bağlı makula ödemi (MÖ), kan retina bariyerinin (KRB) işlevini yerine getirememesi ve Starling yasasına göre damardan dokuya sıvı akıntı gibi olmamakla birlikte sızıntı şeklinde olduğu görülmektedir (9). RVT'nin sonucunda göz içi Vaküler Endotelyal Growt Faktör (VEGF) seviyesinde artma olduğu görülmektedir (10). Artan bu VEGF düzeyleri retina ile vasküler yapılar arasında olan bariyerlerinin işlevini yitirmesine vasküler yapıların fenestrasyonunu artırarak maküler ödeme, endotel hücrelerinde kontrolsüz artışına ve NVE oluşumuna sebep olmaktadır (11). Klinikte kullanılan anti-VEGF ajanlar ile RVT olgularında görme keskinliğinde anlamlı artışlar olduğu gösterilmektedir (12-13). Bevacizumab, molekül kütlesi olarak 140 kDa olan, anahtar kilit şeklinde özgü bir biçimde VEGF bağlanarak onları nötralize eden human monoklonal rekombinant olan bir antikordur.Yakın geçmiş zamanda metaztas yapmış olan kolon ve rektum kanserlerin tedavisinde kullanılmak için intravenöz şekilde kullanılmak amacıyla Amerika Birleşik Devletlerin'de bu antikor için onay verilmiştir (14). RVT gelişen hastalarda bevacizumab enjeksiyonun intravitreal uygulanması ile MÖ düzeyinde azalma olduğu ve buna bağlı olarakta görme düzeyinin önemli bir düzeyde arttığını belirten çalışmalar mevcut olup (15-16) bizim bu çalışmadaki amacımız da RVT'nin MÖ tedavisinde bevacizumab enjeksiyonun intravitreal uygulanmasının görme keskinliği (GK) ve santral fovea kalınlığı (SFK) üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Ven Tıkanıklığı Patogenezi

Retina ven tıkanması sonucu meydana gelen iskemi VEGF salınımına neden olmaktadır (17).VEGF damar endoteli tarafından salgılanıp angiogenezisi tetiklemektedir ve

MÖ oluşumuna katkı sağlamaktadır (17-18). Makulada oluşan ödeminin sebep olduğu hipokside görme oranı azalmakta olup bu hipoksinin uzun vadede devamlılığı sağlanırsa makulada kalıcı hasarlar görülmekte ve görme kaybı büyük oranda irreseversbl bir halde dönüşmektedir (19). RVT'ye bağlı MÖ'de tedavinin temel amacı spontan regresyon olmadığı durumlarda ödemin süresini azaltarak fotoreseptör hasarının en aza düşürerek görmeyi korumak amaçlanmaldır (20).RVDT'ı olgularında akut dönemde görmenin artıp artmayacağı tıkanan venin makulada oluşturduğu hasarın ciddiyetine bağlı olarak değişebilmektedir.Akut dönemde makula ve fovea önünde yaygın İRH'ler görülmekte olup v hastalar bu hemorajilerin çekilmesine kadar aylık peryotlarla izlenmektedir.Hemorajinin çekilmesi genellikle birkaç ay kadar kadar sürmektedir ve bu sürenin sonunda çekilen Fundus flouresein anjiyografi (FFA)'de MÖ'deki gerileme veya ilerleme ile maküler perfüzyon değerlendirilmektedir.İskemik SRVT' de ise vakaların yarısında iriste neovaskülerin gelişimine bağlı olarak ve bunun sonucunda glokoma oluşması ile prognoz kötüdür (21-22). RVT'nin fizyo patogenezinde birçok faktör etkili iken SRVT de ise bu faktörler daha sıklıkla damar içi oluşan tıkanıklıklara bağlı olarak oluşmaktadır (23-24).

2.2. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi

Makulada dış pleksiform tabaka ve iç nükleer tabaklar arasında oluşan sıvı zaman geçtikçe retina geneline yayılarak retina ödemi oluşturur (25).Retina vasküler tabakanın bozulmasına sebep olan multifaktöryel etkenler bu sürecte önemli rol alarak oluşan bu sıvının negatif basınçla emilmesi vasküler yapılardaki yetersizlikten kaynaklanıyor olabilir. MÖ retinal hipoksi ile görme oranındaki eksilme ise foveadaki hipoksi ile bağlantıldır. Hipoksinin beklenenden fazla devam etmesi kalıcı olarak makulada yapısal farklılıklar oluşturmakta ve irreversbl görme kaybına neden olabilmektedir (19). Bu da büyük sıklıkla retinada NVE ile sonuçlanmaktadır (11).

2.3. Retina Ven Tıkanıklığının Risk Faktörleri

Yaş

Hipertansiyon

Hiperlipidemi

Diabetus Mellitus

Oral kontraseptif ilaçlar

Yüksek göz içi basınç

Daha az sıklıkla ; Koagülasyon bozukluğuna bağlı kalıtımsal hastalıklar

Diğer; Böbrek yetmezliği ,Orbita çevresi ile ilgili hastalıklar

2.4. Retina Ven Tıkanıklığında Klinik ve Teşhis

RVT'de klinik anatomik yapısına bağlı olarak karşımıza çıkar.Çünkü SRVT' de daha sıklıkla ani ve tek taraflı görme düzeyinde azalma mevcut iken,RVDT'de ise görme derecesindeki azalma makulanın ne kadar etkilendiğine bağlı olarak değişmektedir. RVT'nin teşhisi klinik muayenede 90D lens ile rahat konulabilmektedir.Ancak retinanın anatomik,iskemik yapısı ve maküler ödemin durumu Optik Coherance Tomografi (OCT) ve FFA ile konulmaktadır.

2.4.1. Stereoskopik Fundus Muayenesi

SRVT'de iskemik olmayan tipinde da retinada dört farklı kadranda ve periferde sık olmak üzere santral retinal venin neredeyse bütün dallarında kıvrılma ve dilatasyon ile birlikte hemorajiler ve makula ile optik disk başında ödem sıktır. SRVT'nin iskemik tipinde ise ise santral retinal venin bütün dallarında belirgin genişleme ile birlikte tortositede artış periferik retina ve arka kutupta hemorajiler ve optik disk başında ödem sıklıkla görülmektedir.

RVDT olan olgularda ise vasküler tortosite artışı yanı sıraoluşan tıkanıklar daha çok arter ile venın çapraz yaptığı alanda olmaktadır.Yine aynı şekilde MÖ ve hemorajiler görülebilmektedir.Hemisantral Retina Ven Tıkanıklığı (HSRVT) ‘da ise retinada tutulan yarı kadranda RVDT’ye benzer klinik durumlar tespit edilmektedir.

2.4.2. Fundus Fluoresein Anjiyografi (FFA)

Göz hastalıklarının vasküler yapılarını değerlendirmede önemli bir yere sahip olan FFA tedavinin planlaması ve takibinde de çok önemli bir paya sahiptir. Burada kullanılan sodyum floresein denen madde suda çözünebilen %65-85 oranında plazma proteinine bağlanarak böbrek ve karaciğerde çözünerek damaryolu ile olarak kullanılan bir maddedir. Normal bütünlüğü bozulmayan vasküler yapılarda flouresın kaçağı olmaz.Ancak retina damar yapısı bütünlüğü bozulduğunda flouresin kaçağı oluşur (27).Bundan dolayı FFA teşhis ve tedavinin takibinde çok önemli bir yere sahiptir.

2.4.3. Optical Coherence Tomography (OCT)

OCT ilk kez 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji enstitüsünde geliştirilmiştir.Retina,vitreus ve optik sinir başının yüksek çözünürlüklü kesit alan görüntüleri sağlayan invaziv ve kontak olmayan bir görüntüleme sistemidir. Ultrasonografi’den farkı ses dalgaları kızıl ötesine yakın ışık interferometri kullanılır.RVT’ ye bağlı oluşan KMÖ’nin başlangıç ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (28).OCT retina vasküler yapılara bağlı oluşan MÖ tanısı ve takibinde kullanılmaktadır.

2.5. Retina Ven Tıkanıklığı Tedavisi

RVT'ye bağlı oluşan MÖ'nin tedavisinde ilk ve etkili tedavi seçeneğinin grid lazer fotokoagülasyon olduğu bildiren geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur (29)). Farklı bir çalışma ise RVDT'ye bağlı MÖ'si olan olgularda grid lazer tedavisi ile MÖ'nin azaldığı ancak görme düzeyinin artmadığı bildirilmiştir (30).Fakat bunun aksini gösteren çalışmalarda mevcuttur.Literatür araştırmasında RVDT'ye bağlı MÖ olan olgularda lazer fotokuagülasyon tedavisi ile kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (31-32).

RVDT'ye bağlı MÖ'nin tedavisinde göz içi uygulanan triamsinolon asetonid (İVTA)'in de etkili olabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (33). lazer fotokuagülasyon ile yapılan grid tedaviye cevap alınamayan vakalarda İVTA'nın etkili olduğu gösterilmiştir (34-35). Triamsinolon asetonidin (TA) daha fazla biyoyararlanımı için etki etmesi bakımından intravitreal uygulama tekniği kullanılmaktadır . Yapılan birçok çalışmada retina hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artışında ve buna bağlı olarak neovaskülarizasyon gelişmesinde en önemli faktörün VEGF'in olduğu gösterilmiştir (3,17).Anti VEGF ajan olan Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından (FDA) tarafından kolon ve rektum kanserlerinin tedavisinde intravenöz kullanımı için izin alınmış olup bunun retina vasküler hastalıklarda endikasyon dışı kullanımı mevcuttur (14).

Literatür taramalarında İVTA enjeksiyonu tedavisine rağmen gerilemeyen MÖ bulunan SRVT'li olgularda intravitreal bevacizumab (İVB) uygulanması ile OCT GK' de artış MÖ'de azalma olduğunu gösteren olgu çalışması mevcuttur (14).Retina vasküler hastalıklarda özellikle iskemi oluşması sonucunda vitreusta içinde VEGF seviyesinin artışı görülmektedir (10).Bunu destekleyen bir klinik araştırmada RVT'ye bağlı oluşan MÖ

tedavisinde bacavizumab'ın göz içi uygulanması sonrasında MÖ'de azalma ve buna bağlı olarak GK'de artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10,12,13).

Rabena ve ark. RVDT'li olgularda İVB enjeksiyonu ile MÖ'nin azaldığını bildirmişlerdir (36). Benzer çalışmalarında da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir (37). İVB enjeksiyonu sonrası RVT 'li olgularındaki MÖ'de azalma ve GK'de artış elde edilmiştir ve İVB enjeksiyonu erken dönemde hızlı fonksiyonel iyileşme sağladığını ve bu dozun rapel olabıleceğini gösterilmiştir (38-39).RVT'lı tedavisindeki denenmiş seçenekler;

I. Antikoagulasyon

II. Hemodilüsyon

III. Lazer Fotokoagulasyonu

IV. İntravitreal steroid uygulaması

V. Anti-VEGF Tedavisi

VI. Cerrahi Tedavi

I. Antikoagulasyon(Antiagregan ve Fibroniliz tedavisi)

RVT gelişen vakalarda sistemik antikoagulan ajanlarda denenmiştir.Ancak bu ajanların akut dönemde İRH'leri daha da artırabileceğinden dolayı önerilmemiştir(40). Houstmuller ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada tiklopidin adlı ajanın RVT'li vakalarda MÖ'ni düşürdüğü ve GK'de artış yaptığını belirtilmiştir (41). Buna benzer bir çalışmada Glaced-Bernard arkadaşları tarafından troxerutin ile yapılmış olup benzer sonuçlar elde edilmiştir (42).

II.İzovolemik Hemodilüsyon

Yapılan bir çalışmada RVDT'li olan hastalara plazma ekspander olan hydroxyethylstarch verilmiş ve burada hematokrit değerinin yaklaşık üçte bir oranına kadar düşme olduğu tespit edilmiş ve yıllık kontrol sonucu GK'de anlamlı bir düzelme olduğu gösterilmiştir (43). Hansen ve arkadaşlarının da yaptığı bir çalışmada buna benzer sonuçlar elde etmişlerdir (44).Bu tedavi yöntemin yaşlı insanlarda daha iyi tolere edilebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (45).

Bu yöntemle ile tedavi edilen RVT'lı gelişen vakalarda her ne kadar bazı çalışmalarda GK'de artış MÖ'de azalma gösterilmiş olsa da çalışmaların az sayıda hasta gruplarıyla yapılmış olmaları ve yeterli çalışma olmaması nedeniyle bu tedavi yöntemi hala kabul görülmemektedir.

III. Lazer Fotokoagulasyonu

RVDT'ye bağlı gelişen MÖ'nin tedavisinde grid laser fotokoagülasyon kullanımının önemli olduğu anlaşılmaktadır.RVDT gelişen olgular üzerinde yapılan bir çalışmada MÖ'de lazerin grid olarak uygulanmasından sonra makulada anatomik bir iyileşme ve GK'de anlamlı bir artış olduğunu gösterilmiştir (46) .Fakat bunun aksini gösteren bazı çalışmalarda ise sadece makula'da anatomik bir iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (30).

Laser fotokoagülasyonun SRVT'nin tedavisinde tavsiye edilmemesi lazere bağlı skotom oluşturma riski nedeniyle tedaviyi sınırlandıran etkenlerden bazılarıdır (47).Subramanian ve arkadaşları lazer tedavisini özellikle zayıf görmesi olan hastalarda tafsiye etmektedirler (48).

IV. İntravitreal steroid uygulaması

a.İntravitreal Triamsinolon asetonid(IVTA)

Yapılan birçok çalışmada IVTA'nın RVT'ye bağlı gelişen MÖ'de etkin olduğu gösterilmiştir (49,50). Fakat uygulanan tedaviden sonra GK'deki yükseliş ve SFK'daki azalma kalıcı olmayıp rapel göz içi enjeksiyonlara ihtiyaç duyulmakta ve göz içi basınç artışı gibi önemli komplikasyonlara sebep olmaktadır .Ayrıca retina yırtığı,viterus içine kanamalar,lenste kesafet gibi ek komplikasyonlarda bildirilmiştir (50-51).

Ancak yapılan çalışmalar gösteriyor ki İVTA'nın daha çok anti-VEGF ajanlara dirençli MÖ 'de tercih edilmektedir.

b.Uzun salınımlı intravitreal steroid

RVT ilişkili MÖ'nin tedavisinde intravitreal steroidlerin yararlı olduğu anlaşıldıktan sonra ve bunlara bağlı oluşan yan etkileri en aza indirmak için etkin ve uzun salınımlı ilaçlar üretilmeye başlanmıştır.Bu sebeple ilk olarak üveit tedavisinde klinik uygulamaya sokulan uzun süreli etkili intravitreal fluocinolone implanttır (52-53) .Bu ajanın cerrahi yöntemlerle göz içine uygulanması ve etki süresi birkaç yılı bulmasından dolayı bunun yerine altı ay etkili olan deksametazon üretilmiştir(54).Deksametazon göz içine enjektör yardımıyla uygulanmakta olup gün geçtikçe karbondioksit ve su molekülerine kadar çözümlenmektedir. RVT' de uygulanmaya başlanılan bu ajanın maküler ödemi düşürdüğü ve GK'de artma meydana getirdiği gösterilmiştir. Fakat bunların uygulaması konusunda net bir fikir birliği olmadığı bundan dolayı daha yüksek ve uzun zamanlı araştırmalara yer verilmesi gerektiği belirtilmiştir (54-55).

VI. Cerrahi Tedavi

a.Vitrektomi cerrahisi(Arterio-venöz kılıf disseksiyonu)

RVDT daha sıklıkla arter ile venin çaprazlaştığı kısımda meydana gelmektedir.Burada cerrahi tedavisinin amacı vitrektomi ile arterio-venöz bileşkeye ulaşıp arter ile venin

adventisyal kılıfın ayırarak o alanda oluşan tıkanıklığın açılmasını sağmaktır.Burada internan limitan membranın soyulması ile makulada oluşan ödemin seviyesinde azalma ve GK'de artış olduğu gösterilmiştir (56-57).Ancak bu tedavinin zor oluşundan dolayı en son seçenek olarak kullanılmaktadır (58).Bu cerrahi yöntem ile katarak ve vitre içi hemoraji benzeri gibi komplikasyonlar olduğu bildirilmiştir (59).

b.Vitrektomi cerrahisi (Retinakorodial Venöz Anastomoz-RKVA)

Bu yol ile vitrektomi ile özel bıçaklar ile retinal venden başlanılarak skleranın iç katlarına doğru bir insizyon uygulanmakta ve RKVA gelişmektedir . Bununla birlikte MÖ'de azalma ve retina perfüzyonunda iyileşme yolunda olumlu sonuç alınıyor . Bu teknik ilk olarak SRVT'li olan vakalarda kullanılmış olup olumlu sonuç alınmıştır (60).

IV. Anti-VEGF Tedavisi

VEGF İlk olarak 1983 senesinde vasküler geçirgenliği fazlalaştıran tümör etkenlii bir etken olarak gösterilmiştir . Plateled-derivet growt factor (PDGF) ailesinin bir ferdi olup patolojik anjiogenezis ve embriyonik vaskülogeneziste etkin olmaktadır .VEGF-A,VEGF-B,VEGF-C,VEGF-D ve VEGF-E ve ayrıca plasental gelişme etkeni (PIGF) olmak üzere 6 farklı yapıda monoklonal antikor olan VEGF vardır (60). Aminoasit sayılarına göre de VEGF121,VEGF206 vb gibi izoformları vardır. Bunlardan VEGF165 en önemli VEGF'tir (61). VEGF'ler angionezin uyarılması, vasküler geçirgenlikte artış, ve pro- enflamatuar gibi etkileri bulunmaktadır.

VEGF biyolojik aktivitesini üç reseptör üzerinden göstermektedir. Bu reseptörler tirozin kinaz yapısındadır ve bunlar ; VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/KDR/Flk-1, ve VEGFR-3 (62). RVT'nin sonucu olarak retinada oluşan iskemiye sekonder olarak VEGF düzeyleri yükselmektedir (63). Hipoksi sonucu yükselen VEGF seviyeleri damar geçirgenliğini artırarak MÖ'ne ve neovaskülarizasyona sebep olur .Bu bağlamda diyabetik retinopati ve makula degenerasyonun (YBMD) da vasküler retina bariyerinin işlevini kaybetmesi ile vasküler geçirgenliğin arttığı

ve oluşan neovaskülarizasyonun önlenmesinde VEGF etkisinini azaltacak ajanlar üretilmektedir .Yapılan çalışmalar gösteriyorki retina vasküler hastalıklarda bu VEGF'lerin antidonun kullanılması olumlu sonuçlar doğurmaktadır (64).

VEGF- A'nın preklinik ve klinik araştırmalarda neovasküler göz hastalıklarında etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (60).

VEGF kornea da epitel,stroma ve endotel tarafından ,limbusta limbal damarların endotelinden ve yeni gözlenen stromal damarlardan eksprese edilir.Retina da etkin olarak retina pigment epiteli ve müller hücreleri aracılığıyla esprese edilir.buna ilave olarak iris tarafından da salgılandığı saptanmıştır. Anti-VEGF ilaçlar ile VEGF çalışmasının inhibisyonu patolojik anjiogenez sürecinde yararlı etkili olduğu ancak fizyolojik anjiogenez sürecinde zararsız etkilere sebep olabilmektedir.Durum doz bağımlı olan bir nötralizasyon işlemidir (60).

Bevacizumab

Bevacizumab, molekül kütlesi 140kDa olan, VEGF'e spesifik olarak ilişkili ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinant insan monoklonal antikorudur.Anti VEGF ajan olan Bevacizumab FDA tarafından kolon ve rektum kanserlerinin tedavisinde intravenöz kullanımı için izin alınmış olup bunun retina vasküler hastalıklarda endikasyon dışı olarak kullanımı mevcuttur(14,60).Klinik olarak uygulamaya giren ilk anti-anjiogeniktir. Bevacizumab ile ilgili yapılan deneysel çalışmaların sonucunda subretinal açıklığa girebileceği görülmüştür ve bunun hızlı ve etkili klinik cevaplar alınması yaş ile birlikte internan liminan membran (ILM) 'ın fenestrasyonundaki artışa bağlı olduğu ileri sürülmüştür (60). Bevacizumab'ın klinik olarak intravitreal enjeksiyonu uygulanmasında gözlenen klinik düzelmenin bu ilacın bir sekilde ILM'yi geçtigini üzerinde durulmaktadır . Göz içine verilen antikorun yıkılmaması sebebiyle antikorun biyolojik aktivitesi göz içindeki konsantrasyonuna ilişkilidr. Klinik çalışmalarda bevacizumab'ın 1,25mg/0,05ml dozunun yeterli olabileceği

üzerinde durulmuş ve bu da pek çok çalışmada belirtilmiş olup tekrar enjeksiyonun zamanının ise ilacın biyoyararlanım aktivitesi düşünülerek 28-35 gün arası olduğu söylenmiştr (60). Başka çalışmalarda gösteriyor ki Bevacizumab'ın intravitreal uygulanma gereksinimi OCT ile takip edilen SFK ve GK'ne ilişkilidir (65). Bevacizumab'ın göz içi uygulanmasından sonra RVT gelişen vakalarda anatomik olarak MÖ'de azalma ve fonksiyonel GK'de artış olduğunu gösteren pek çok klinik çalışma bulunmaktadır (12,13,66,67). Araştırmalarda bevacizumab'ın uygulanması sonrasında yandaş göz de belirli bir oranda sistemik geçişle geçtiği gözlemlenmiştir .Bevacizumab'ın göz içi uygulanmasından yandaş gözde humour agueusta 14 güne kadar,uygulanan gözde ise 28 güne kadar düzeyleri belirlenmiştir (68,69).

Bevacizumab'ın göz içi uygulanmasında oluşan komplikasyonları değerlendirmek amacıyla çok merkezli yapılan bir araştırmada subkonjonktival hemoraji 838 (%19,4) inra oküler basınç artışı 7 (%0.16) , endoftalmi 7 (%0.16), traksiyonel retina dekolmanı 7 (%0.16) , üveit 4 (%0.09), kalıcı olmayan hipotoni 1 (%0.02), regmatojen retina dekolmanı 1 (%0.02) ,vitreus hemorajisi 1 (%0.02), sistemik etkiler ise 18 (1.5%) vakada görülmüş olup bunların 5 (0.4%) de ex saptanmıştır (70).

Pegaptanip Sodyum

Pegaptanip sodyum yasal düzenler tarafından oküler uygulama için uygun görülen ilk Anti-VEGF'tir. Neovaskülarizasyonda en etkili patojenik izoform olduğu üzerinde durulan VEGF165' i ve büyük oranda daha yüksek izoformları hedefler.Yaşla ilişkili maküler degenerasyonda (YBMD) ve Diabetik maküler ödem (DMÖ)'de tavsiye edilen bir aptamerdir .2004 yılında FDA aracılığıyla kullanıma uygun görülen Ranibizumab (2006) beraber neovasküler YBMD de tedavi izni görülmüş iki anti-VEGF ilaçtandır.Eczanelerde ucunda 27G değiştirilemeyen iğne ile kullanıma uygun bulunmaktadır (60). SRVT'li ilişkili maküle ödeminde tedavi edilen pegaptanip sodyumun hem GK'ni yükselttiği hem de SFK'da

incelme yaptığı görülmüştür (71). Pegaptanip göz içi uygulanması sonrası oluşan komplikasyonlar açısından yapışan bir araştırmda en sık yan etki punktat keratit görülmüştür ayrıca katarak,vitreus hemorajisi vb komplikasyonlarda tespit edilmiştir (72).

Ranibizumab

Ranibizumab tüm aktif VEGF-A izoformlarına ilişkilendirilerek onları yok eden humanize edilmiş bir monoklonal antikor prekürsöründen oluşturulmuştur.Oküler kullanıma özel olarak saptanmış moleküldür .Retina içine penetrasyonu yükseltmek için parça antikor olarak oluşturulmuştur.VEGF-A'nin bütün izoformlarında ortak beliren reseptör ilişkili bölgesine bağlanır. Böylece VEGF-A'ın VEGF reseptörlerine bağlanması oluşmaz ve angiojenik kaskad yok edilir (60).Yapılan bir klinik çalışmada ranibizumab'ın santral ve dal retina ven tıkanıklığında maküler ödemi düşürdüğü anatomik iyileşme sağladığı GK'de artış yaptığı belirtilmiştir. Ayrıca aynı araştırmada bu ilacın tedavide önemli olduğuna ve araştırmada intravitreal yapılan ranibizumab'ın ne oküler nede farklı yan etkiler sebep olmadığı gösterilmiştir (73).Farklı bir çalışmalarda da ranibizumab uygulanması sonrası oluşan komplikasyon ile ilgili aynı sonuçlar gösterilmiştir (74). Bevacizumab ile karşılaştırılmalı yapılan araştımalarda ranibizumab'ın güvenirliği daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür (75-76).

5.MATERYAL ve METOD

Bu retrospektif çalışma ocak 2011 ile ocak 2013 tarihleri arasında T.C Sağlık Bakanlığı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğine başvuran RVT'ı tanısı almış ve MÖ gelişen ve intravitreal 1,25mg/0,05ml bevacizumab (Avastin, Genentech) enjeksiyon işlemi uygulanan 21 hastanın 21 gözü çalışmaya dahil edilmiştir.RVT'ye bağlı MÖ'nin tanısı fundus muayenesi OCT ve FFA ile desteklenerek konulmuştu.İVB enjeksiyonu ilk muayene sonrası, 1. ve 2. ve 3. aylarda yapılmıştı. İntravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullar altında uygulandı. Topikal proparakain HCI %0,5(Alcain) anestezi sonrası göz %5'lik povidone iodine ile yıkanıp 3 dakika beklendikten sonra serum fizyolojik ile yıkandı. 1,25mg/0.05ml bevacizumab vitreus içine temporal kadranda Pars planadan 27 gauge iğne ile uygulandı.

Enjeksiyon sonrası koruyucu amaçlı bir hafta boyunca günde 5 defa kullanılmak üzere moxiflocacin damla verildi.Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ve 3. aylardaki En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve ve SFK kayıtları oluşturuldu.Biyomikroskobik ön segment muayeneleri yapıldı. Fundus muayeneleri 90D lens kullanılarak yapıldı,%10'luk sodyum floresein ile FFA çekilerek makula iskemisi değerlendirilip,Zeiss Cirrus-400 HD OCT cihazı ile SFK ölçüldü.EİDGK Snellen eşeli ile değerlendirilip, GK'leri istatistiksel

olarak analiz yapılabilmesi için logMAR'a çevrildi. Göz içi basıncı ölçümü nonkontak tonometrisi ile ölçüldü.

Çalışmaya dahil etme kriteri RVT'ye bağlı maküler ödem gelişen kontrol ve tedavisini düzenli olarak yapan her yaştaki hasta grubu,

Dışlama kriterleri:korneal hastalığı,şaşılık hastalığı,katarak mevcut olan, glokomu olan,oküler cerrahi veya travma öyküsü olan ve kontrolsüz hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık öyküsünün olması.

Değerlendirme Parametreleri

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası 1. ve 3. ay daki, EİDGK ve SFK incelendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows yazılımının 16.0 versiyonu kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya RVT'ı olan 11'i(% 52,36) erkek, 10'u (% 47,64) kadın olmak üzere 21 hastanın 21 gözü dahil edildi. Hastaların genel yaş ortalaması 62.14±9.4 yıl (46-84).(**Tablo 1)** Takip süresi 3 ay idi. Yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 1.33±0.57 idi.Çalışmaya dahil edilen gözlerin 11'i (% 52,36) sol, 10'u (% 47,64) sağ göz.

Gelişen RVT' nın tipleri SRVT 1 (%4,7),HSRVT 2 (%9,5),ATVDT 7 (33,3),ÜTVDT 11 (52,3).Lensin durumu fakik 15 (%71,4), psödofakik 6 (%28,5)(**Tablo 1**)

Tablo 1. Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödemi Tedavisinde İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Yapılan 21 (21 gözün) olgunun demografik Özellikleri

Cinsiyet, n. (%)	
Erkek	11(52,36)
Kadın	10(47,64)
Yaş (yıl)*	62.14±9.4
RVT gelişen göz, n. (%)	
Sağ	10(47,64)
Sol	11(52,36)
RVT tipi, n. (%)	
Santral	1(4,76)
Hemisantral	2(9,52)
Alt temporal	7(33,32)
Üst temporal	11(52,36)
Lensin Durumu, n. (%)	
Fakik	15(71,4)
Psödofakik	6 (28,5)
Başlangıç Fovea Kalınlığı (μm)*	548±227

Başlangıç EİDGK (Logmar)*	0.7±0.4

*Ort±SD

Tablo 2. Cinsiyete göre yaş karşılaştırması

	Cinsiyet		**p***
	Erkek (n=11) (Ort±SS)	Kadın (n=10) (Ort±SS)	
Yaş	64,5±10,4	59,5±8,0	P > 0,05

* t test

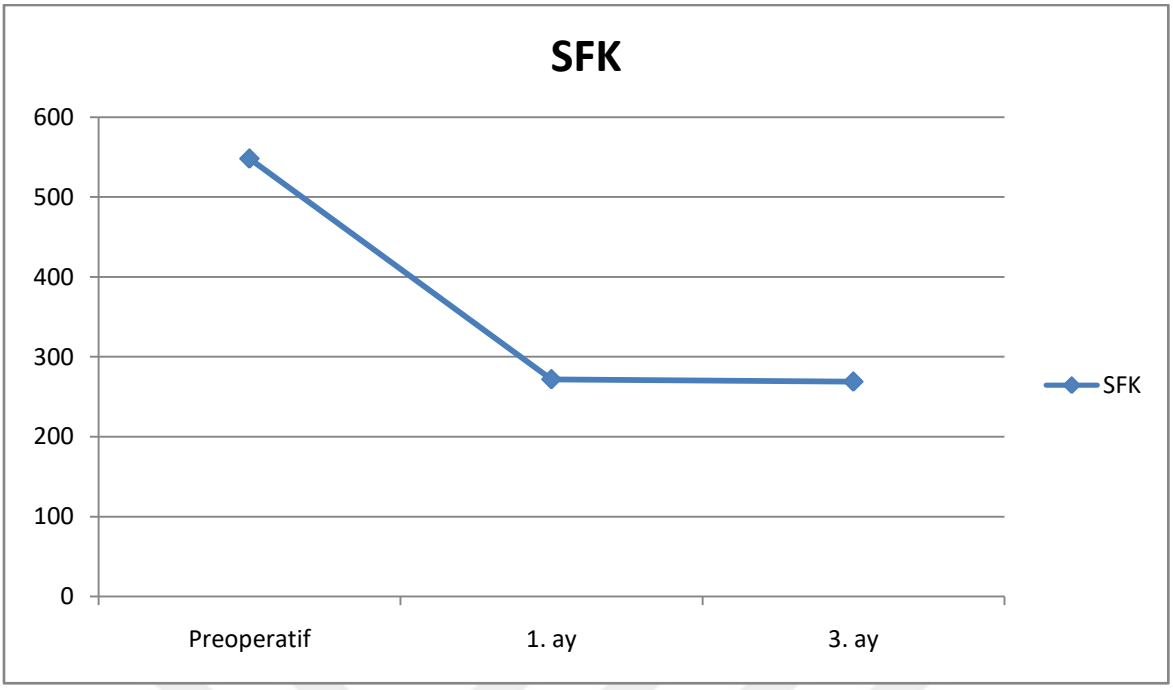
Cinsiyete göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p > 0,05). (Tablo 2)

Tablo 3. Hastaların preoperatif SFK'ı 1.ve 3.ay SFK değerleri ile karşılaştırılması

Tedavi Zamanı	**Santral Fovea Kalınlıgı (µm)** (Ort. ± SS)	**p***
Preoperatif	548,0 ± 227,8	p< 0,05
1.ay	272,8 ± 128,6	
Preoperatif	548,0 ± 227,8	p< 0,05
3.ay	269,6 ± 125,7	

* t test

Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrasındaki SFK değişimlerinin dağılımı

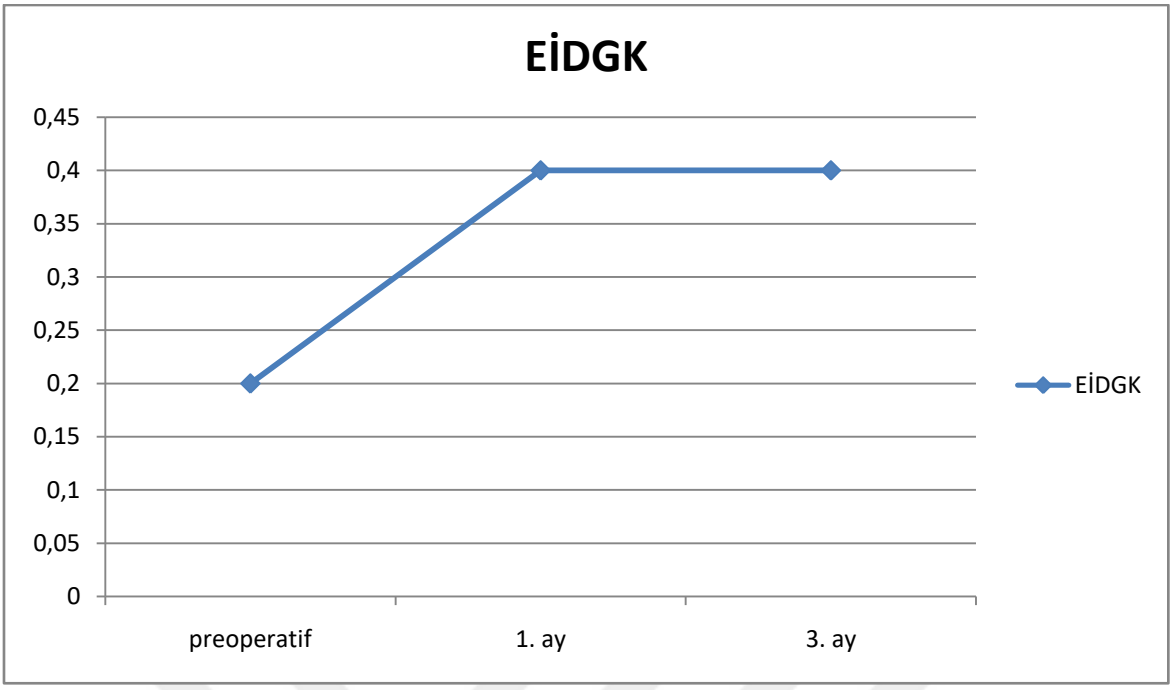


Hastaların enjeksiyon öncesi santral fovea kalınlığı ortalaması 548,0 ± 227,8µm iken, enjeksiyon sonrası 1.ay 272,8 ± 128,6µm ve 3.ay 269,6 ± 125,7µm olarak bulundu (Grafik 1). Preoperatif santral fovea kalınlığına göre, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay santral fovea kalınlıklarında azalma saptanmıştır. SFK'da görülen tüm bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmistir ($p<0,05$). (Tablo 3)

Tablo 4. Preoperatif görme keskinliği değerlerinin 1.ay ve 3.ay En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği(EİDGK) değerleri ile karşılaştırılması(LogMar'a Çevrilmis Görme Keskinligi)

Tedavi zamanı	**EİDGK** (Ort. ± SS)	**p***
Preoperatif	0.72 ± 0.45	p< 0,05
1.ay	0,39 ± 0,41	
Preoperatif	0.72 ± 0.45	p< 0,05
3.ay	0,41 ± 0,38	

Grafik 2. Tedavi öncesi ve sonrasındaki EİDGK'i değişimlerinin dağılımı (Snellen'ne göre)



Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinligi ortalaması 0,72 ± 0.45 logMAR (0.10-2.0) iken, enjeksiyon sonrası 1.ay 0,39 ± 0,41 logMar (0,0- 1,1) ve 3.ay 0,41 ± 0,38 logMar (aralık; 0,0-1,3) olarak bulundu (Grafik2). Hastaların enjeksiyon öncesine göre 1. ayda ve 3. ayda EİDGK'i istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı ($p < 0,05$). (Tablo 4)

TARTIŞMA

RVT retina damar hastalıkları içinden ikinci sıklıkla görülmektedir (1). RVT'de GK'inde azalmanın ana sebebi makulada oluşan ödem sonucu makuladaki nöro vasküler yapılar yeteri kadar perfüze olamaması ile NVE, vitreus içi ve İRH'ler sonucuna bağlı olarak

gelişmektedir (11-12). RVT'de GK'de azalmanın en belirgin sebebi makula oluşan ödemdir. MÖ retinal hipoksi ile GK'deki azalma ise foveadaki hipoksi ile bağlantılıdır. Hipoksinin beklenenden fazla sürmesi halinde kalıcı olarak makulada yapısal farklılıklar oluşmakta ve tedavisi mümkün olmayan görme kaybı oluşmaktadır. Bu olgularda genel olarak retinada NVE ile sonuçlanmaktadır (11,22). Kalıcı olarak fotoreseptör hasarını engellemek için MÖ'nin erken zamanda tespit edilip tedavisine başlanmalıdır (77). RVT'nin tedavisi hakkındaki yapılan literatür çalışmaları ve bunların sonuçları birbirleri ile uyumlu olmadığından farklı tedavi şekillerini oluşturmaktadır (78).

RVT'nin tedavisi için belirtilen sayıca fazla çözüm yolları vardır. Yöntemler içerisinde lazer fotokoagülasyon, kortikosteroidler, Anti-VEGF ve cerrahi tedavileri ile tiklopidin gibi antikoagülanlar ve izovolemik hemodilüsyon öne çıkan tedavilerdir. Literatür çalışmalarına baktığımızda argon lazer ile yapılan grid fotokoagülasyon tedavisinin sonucunda MÖ'nin azaldığı ve bunun sonucu olarakta GK'de iyileştirme olduğu gösterilen çalışmalar mevcuttur (32,46). Yine aynı şekilde argon lazer ile yapılan grid fotokoagülasyonun bu tür hastalarda oluşan MÖ'nin tedavisinda etkin bir tedavi seçeneği olduğunu ve bununda zayıf görme düzeyi olan hastalarda standart bir tedavi olabileceğini klinik çalışmalarda gösterilmiştir (48). Ancak parodi ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada lazer'in görme düzeyi üzerinde önemli olumlu bir katkı yapmayacağını söylemişlerdir (79). Bu tedavinin MÖ'nin çevresinde oluşan kanamalara etkili olmadığı gösterilmiştir (80).Yine aynı şekilde bu tedavi protokolun SRVT'de tavsiye edilmemesi iatrojenik skotom gibi riskler oluşturması nedeniyle ve bazı gözlerin bu tedaviye olan direncinden dolayı grid lazer tedavisinin etkinliğini etkilemektedir (81). Tabiki tedavi seçenekler arasında Cerrahi seçeneklerde mevcut olup bunlardan arterio-venöz kılıf disseksiyonu ile retina korodial venöz anastomoz gibi seçenekler mevcuttur.Ancak anatomik olarak mikro cerrahi gerektirmesi ve cerrahi zorluklardan dolayı ve daha az riskli olan yeni çıkan tedavi yöntemlerinden dolayı cerrahi seçeneklere başvuruda terkedilmiş

durumdadır (60,82). Başka bir tedavi yöntemi olan antikoagülan ve izovolemik hemodilüsyonlar gibi medikal tedaviler için de daha fazla inceleme klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (40,45) İntravitreal uygulanan kortikosteroidler RVT gibi retinal vasküler hastalıklara ilişkili MÖ'nin tedavisinde yan etkilerini minimuma indirgeyerek göz içinde etkili olacak şekilde ilaç konsantrasyonlarını sağlayabilmesi amacıyla ele alınmaktadır. Uygulanan bu yöntemin klinik çalışmalarda etkili olduğunu OCT bulgularında SFK'da oluşan ödemden düzelmeler olduğu ve buna bağlı olarakta GK'de artış olduğu tespit edildiği gösterilmiştir (36-38). Lakin bu uygulanan tedavi yönteminin geçici olduğu ve GK'de artışın devamı için intravitreal rapel enjeksiyona ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (83-84). Şunu da unutmamak gerekir intravitreal olarak uygulanan steroidlerin masum olmadığı bunlarında önemli sayılabilecek yan etkisi söz konusudur. Bu tedavinin uygulanmasından sonra en çok beliren komplikasyon göz içi basınç artışı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.(85).Tabi göz içi basınç artışına ek olarak ta lensin kesifleşmesi, retinada enjeksiyona bağlı olarak yırtık oluşması, vitreus içine hemoraji gelişmesi gibi oküler komplikasyonlar görülebileceği belirtilmiştir (86). Retina vasküler hastalıklarında vasküler endotel tarafından salgılanan ve yeni frajil damarların oluşmasına katkıda bulunan en belirgin faktör VEGF'tir. Son yıllarda belirgin olaran invazif yöntemlerden uzaklaştırdığı için başarı oranı yüksek olduğundan dolayı Anti-VEGF'lerin popüleritesi daha fazla artmaktadır. RVT'ye bağlı olarak damarsal yapılardan VEGF salgılanır (3,17). Bu anlamda Anti-VEGF etkinliği olan pegaptanib, bevacizumab ve ranibizumab'ın çalışmaları incelenmektedir .Pegaptanip yasal otoriteler tarafından oküler kullanım için belirtilenilk Anti-VEGF tir. SRVT ile ilişkili makule ödeminde intravitreal uygulanan pegaptanip sodyumun hem GK'ni artırdığı hem de makuldaki ödemi azaltıp burada anatomik düzeltme yaptığı açısından yararlı olduğu düşünülmektedir(71). Ranibizumab tüm aktif VEGF-A izoformlarına bağlanarak onları nötralize eden humanize edilmiş bir monoklonal antikor prekürsöründen geliştirilmiştir.

Yapılan klinik bir çalışmada ranibizumab'ın santral ve dal RVT'de makuler ödemi azalttığı ve genel olarak anatomik belirginleşme ve GK'de artma olduğu gösterilmiş olup ranibizumab'ın hem oküler hem de sistemik yan etkilerine rastlanılmadığı gösterilmiştir (73). Bevacizumab molekül kütlesi 140kDa olan, VEGF-A'nın tüm izoform yapılarını nötralize eden human monoklonal olan bir antikorudur. Bevacizumab antikorunun MÖ'de ilk kullanımı şöyle olmuştur.RVT' de oluşan MÖ tedavisinde trimsinolon asetatın intravitreal uygulanması sonrasında nüks görüldükten sonrası bevacizumab enjeksiyonu uygulanması ile MÖ'de azalma olduğu tespit edilmiştir.Bunun sonucunda bevacizumab'ın MÖ'de intravitreal olarak uygulanması ile etkin bir tedavi olabileceği gösterilmiştir (36).Iturralde ve ark. yaptığı bir çalışma sonucunda İVTA uygulanması sonrası tedavi olamayan SRVT'li olgularda İVB ile erken dönemde MÖ'de azalma ve GK'de iyileşme olduğunu göstermişlerdir (87). Literatür taramalarına bakıldığında bevacizumab uygulanmaya başlaması ile tedavi edilen RVT'li vakalarda anatomik olarak MÖ de önemli bir derecede azalma ve fonksiyonel GK'de önemli bir artma olduğunu belirleyen pek çok çalışma bulunmaktadır (12,13,15,36,38). İVB ile ilgili yapılan kapsamlı klinik çalışmlarda oküler yan etkileri daha sıklıkla subkonjonktival hemoraji, daha az sıklıkla göz içi basınç artışı, traksiyonel retina dekolmanı, üveit, yırtıklı retina dekolmani, vitreus hemorajisi görülmüştür.Sistemik yan etki olarak ta birkaç vakada ölüm olayı belirlenmiş bununda gelişen kalp krizi ve beyin hastalıkları ile ilgili olduğu saptanmıştır. (70).

incelememizde RVT ile ilişkili MÖ'nin tedavisi için intravitreal 1,25mg/0.05ml bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 21 vakıanın GK ve SFK sonuçları incelenmiştir Hastaların genel olarak değerler ortalamasında SFK'ları enjeksiyon öncesi 548,0 ± 227,8µm iken, enjeksiyon sonrası 1.ay 272,8 ± 128,6µm, 2.ay 340,0 ± 166,8µm ve 3.ay 269,6 ± 125,7µm olarak saptanmıştır.Enjeksiyon yapıldıktan sonraki SFK'ları enjeksiyon yapılmadan önceki 1. ve 3. ay daki SFK'larına göre azalma istatistiksel olarak anlamlıydı.($p<0.05$).

Yaptığımız çalışmada hastalar 3 ay takip edilmiş olup ortalama enjeksiyon sayısı 1.33±0.57 idi. oküler ve sistematik etkiler gözükmedi . Çalışmamızda hastaların göz içine bevacizumab enjeksiyon yapılmadan önceki GK'i ortalaması 0,72 ± 0.45 logMAR (0.10- 2.0) iken, enjeksiyon yapıldıktan sonrasıki 1.ay 0,39 ± 0,41 logMar (0,0- 1,1), 3.ay 0,41 ± 0,38 logMar (aralık; 0,0-1,3) olarak saptanmıştır . Hastaların enjeksiyon öncesine göre 1. ayda ve 3. ayda EİDGK değer olarak anlamlı bir artış vardı ($p < 0,05$). Bizim çalışmamızda aylık uygulanan Becavizum'a ilişkili nüks değeri minimum seviyeye çekilmiş olup 3. ay bitiminde GK'de azalma saptanmamıştır. Sonuç olarak RVT'ye bağlı olarak gelişen MÖ'nin tedavisinde intravitreal olarak kullanılan monoklonal antikor olan bevacizumab'ın kısa dönemde etkili olduğu görülmüştür. Fakat bu tedavinin etkinlik süresinin net olarak saptanabilmesi için çok sayıda olgu içeren uzun vadeli çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı çalışmalar çoğaltılmalıdır. Çalışmamızın eksik kalan yanları hasta sayısının fazla olmaması ve takip edilen süresinin fazla olmaması idi. Ayrıca bevacizumabın ruhsatsız ilaç olması ve kontrol grubunun eksik olması incelemeyi etkileyen etkenlerden biri olmuştur .

SONUÇLAR

Sonuç olarak RVT'ye bağlı gelişen makuler ödem tedavisinde literatür tarandığında değişik tedavi yöntemleri uygulanmıştır.Bu tedavi seçenekleri arasında hem anatomik hemde vizüel sonuçlar açısından Anti-VEGF ajanlar daha fazla benimsenmiş olup kendi çalışmamızda bir Anti-VEGF ajan olan intravitreal kullanımı endikasyon dışı olan bevacizumab'ı intravitreal olarak kullandık.RVT'de hastalarımızın preoperatif SFK'sına göre tedavi sonrası 1.ve 3.ay SFK'da azalma saptanmıştır. SFK'da görülen tüm bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmistir ($p<0,05$).Hastaların enjeksiyon öncesine göre 1.

ve 3. ayda EİDGK istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür(p<0,05).Takip süresinde hastaların hiçbirinde sistemik ve oküler yan etkiler görülmemiştir. Sonuç olarak RVT'ye bağlı MÖ'nin tedavisinde İVB enjeksiyonunun erken dönemde etkili ve güvenilir olduğunu düşündük. RVT'de Anti-VEGF etkinliği birçok klinik çalışma ile ispatlanmış olsada standart bir tedavi protokolü henüz oluşmamıştır ve ilacın güvenirliğini konusunda ise halen geniş çalışmar sürmektedir.Bu çalışmalardan biri 2013 yılında sonuçlanan (4 merkezli,1185 hasta) olan CATT çalışması olup burada YBMD'de ranibizumab ile bevacizumab karşılaştırılmış olup hem oküler hemde sistemik yan etkiler açısından Becavizabın üstünlüğü mevcut olduğu görülmüştür (88). ilacın güvenirliği hakkında diğer çalışmaların sonucu da beklenmelidir diye düşünmekteyiz.

ÖZET

Amaç: Retina ven tıkanıklığına bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde göz içi bevacizumab uygulanması sonrası görme keskinliği ve santral fovea kalınlığı değişiklikleri incelemek.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tanısı alarak takip edilen bevacizumab'ın göz içi enjeksiyonu

uygulanan 21 hastanın 21 gözü incelendi.Olgulara birer ay aralıklarla izlenerek 3 doz göz içi 1.25mg/0.05ml bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. Görme keskinliği(GK),Santral fovea kalınlıkları (SFK) ve komplikasyonlar kayıt edildi. Verilerin karşılaştırılmasında t-test kullanıldı, p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya RVT'li olan 11'i (% 52,36) erkek, 10'u (% 47,64) kadın olmak üzere 21 hastanın 21 gözü dahil edildi. Hastaların genel yaş ortalaması 62.14±9.4 yıl(46-84) idi. Hastaların enjeksiyon öncesi santral fovea kalınlığı ortalaması 548,0 ± 227,8µm iken, enjeksiyon sonrası 1.ay 272,8 ± 128,6µm ve 3.ay 269,6 ± 125,7µm olarak bulundu. Preoperatif santral fovea kalınlığına göre, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay santral fovea kalınlıklarında azalma saptanmıştır. SFK'da görülen tüm bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmistir ($p<0,05$). Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinligi ortalaması 0,72 ± 0.45 logMAR (0.10- 2.0) iken, enjeksiyon sonrası 1.ay 0,39 ± 0,41 logMar (0,0- 1,1) ve 3.ay 0,41 ± 0,38 logMar (aralık; 0,0-1,3) olarak bulundu.Hastaların enjeksiyon öncesine göre 1. ayda ve 3. ayda EİDGK istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı ($p < 0,05$).

KAYNAKLAR

1. Turello M, Pasca S, Daminato R, Dello Russo P, Giacomello R, Venturelli U,Barillari G. Retinal vein occlusion: evaluation of "classic" and "emerging" risk factors and treatment. J Thromb Thrombolysis. 2010 May;29(4):459-64.

2.Sekiryu T, Iida T, Sakai E, Maruko I, Ojima A, Sugano Y. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in branch retinal vein occlusion. J Ophthalmol. 2012;2012:638064.

3. Von Hanno T, Kinge B, Fossen K. Retinal artery occlusion following intravitreal Anti-VEGF therapy. Acta Ophthalmol. 2010 Mar;88(2):263-6.

4. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. 2008;126(4):513–518.

5. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Ophthalmology. 2007;114(5):835–854.

6.Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion Am J Ophthalmol. 1990 Mar 15; 109(3):298-302.

7. Bowers DK, Finkelstein D, Wolff SM, Green WR. Branch retinal vein occlusion. A clinicopathologic case report. Retina. 1987;7(4):252–259.

8. Chan CK, Ip MS, Vanveldhuisen PC, Oden NL, Scott IU, Tolentino MJ, Blodi BA;SCORE Study Investigator Group. SCORE Study report #11: incidences of neovascularevents in eyes with retinal vein occlusion.Ophthalmology. 2011 Jul;118(7):1364-72.

9.Arnarsson A, Stefánsson E Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Mar; 41(3):877-9.

10.Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, Mishima HKGraefes Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Mar; 244(3):309-15.

11. Lee YJ, Kim JH, Ko MK. Neovascularization in branch retinal vein occlusion combined with arterial insufficiency. Korean J Ophthalmol. 2005 Mar;19(1):34-9.

12 Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Yadav NK, Shetty BK, Babu RB, Narayana KM Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion Am J Ophthalmol. 2007 Apr; 143(4):601-6.

13 Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion retina. 2007 Apr-May; 27(4):419-25.

14. Tsimberidou AM, Fu S, Ng C, Lim JA, Wen S, Hong D, Wheler J, Bedikian AY, Eng C, Wallace M, Camacho LH, Kurzrock R. A phase 1 study of hepatic arterialinfusion of oxaliplatin in combination with systemic 5-fluorouracil, leucovorin, and bevacizumab in patients with advanced solid tumors metastatic to the liver Cancer. 2010 Sep 1;116(17):4086-94.

15. Manayath GJ, Narendran V, Al-Kharousi N, Wali UK. Bevacizumab therapy formacular edema in central retinal vein occlusion: Long-term results. Oman JOphthalmol. 2009 May;2(2):73-8.

16. Kelkar AS, Sayyad MG, Kelkar JA, Kelkar SB, Narvankar R, Shaikh A. Comparison of single injection of intravitreal triamcinolone versus single injection ofintravitreal bevacizumab in macular edema secondary to branch retinal veinocclusions with regard to

changes in best corrected visual acuity and centralmacular thickness in the short term. Indian J Ophthalmol. 2009 May-Jun;57(3):243-4.

17. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble f-receptor chimeric proteins. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Nov 7;92(23):10457-61.

18. 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.

19. Effects of hypoxia on glial cell expression of angiogenesis-regulating factors VEGF and TGF-beta.Behzadian MA, Wang XL, Al-Shabrawey M, Caldwell RBGlia. 1998 Oct; 24(2):216-25.

20. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of fovealphotoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol. 2011 Feb;89(1):e35-40.

21. Farahvash MS, Farahvash MM, Moradimogadam M, Mohammadzadeh S. Long-term effect of dalteparin in the prevention of neovascularization of iris in recent-onsetcentral retinal vein occlusion. Arch Iran Med. 2008 Sep;11(5):539-43.

22. Akova Y.Kanski Klinik Oftalmoloji Sistematik Yaklaşım.Güneş Kitabevi,Ankara 7. Baskı 2012 ;Bölüm 13.

23. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: aprospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. Retina.1981;1(1):27-55.

24. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: aprospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. 1981. Retina.2005Jul-Aug;25(5 Suppl):27-55.

25.Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1983;90:458–474.

26. Wallow IH, Danis RP, Bindley C, Neider M. Cystoid degeneration in experimental branch vein occlusion. Ophthalmology. 1988;95:1371–1379.

27. Matsuyama M. [Fluorescein studies on occlusion of the retinal central vein].Nihon Ganka Kiyo. 1969 Mar;20(3):270-81.

28. Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. Am J Ophthalmol. 2005;139:18–29.

29. The Branch Vein Occlusion Study Group Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. Am J Ophthalmol. 1984;98 3:271–282.

30. Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2004;350(1):48–58.

31. Arnarsson A, Stefánsson E. Laser treatment and the mechanism of edemareduction in branch retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Mar;41(3):877-9.

32. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group.Am J Ophthalmol. 1984 Sep 15; 98(3):271-82.

33. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocularoedematous and neovascular diseases. Acta Ophthalmol Scand. 2005 Dec;83(6):645-63.

34.Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. Arch Ophthalmol. 2009;127 9:1115–1128.

35. Jonas JB, Kreissig I, Kamppeter B, Degenring RF. [Intravitreal triamcinoloneacetonide for the treatment of intraocular edematous and neovascular diseases Ophthalmologe. 2004 Feb;101(2):113-20.

36. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL.Intravitrealbevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Retina. 2007 Apr-May;27(4):419-25.

37. Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, Nasir M, See R, Norton T, Sanchez A,Risard S, Avery RL. Ranibizumab for the treatment of macular edema associatedwith perfused central retinal vein occlusions. Ophthalmology. 2008Oct;115(10):e47-54.

38. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, Cooney MJ, Ferrara DC, Yannuzzi LA. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. Retina. 2007;27(4):426–43.

39. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. Am J Ophthalmol. 2008;146(4):508–512.

40.Feltgen N, Junker B, Agostini H, et al. Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study. Ophthalmology. 2007;114:716–723.

41. Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Klompe M, Zahn KJ, Henkes HE, Baarsma GS, Tijssen The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. JAgents Actions Suppl. 1984; 15():219-29.

42.Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. Am J Ophthalmol. 1994 Oct 15; 118(4):421-9.

43. Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al. Effect of isovolaemic haemo-dilution on visual outcomein branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 1998; 82: 162-167.

44.Hansen LL, Wiek J, Arntz R Randomized study of the effect of isovolemic hemodilution in retinal branch vein occlusion Fortschr Ophthalmol. 1988; 85(5):514-6.

45.Janvrin SB, Davies G, Greenhalgh RM Br Postoperative deep vein thrombosis caused by intravenous fluids during surgery J Surg. 1980 Oct; 67(10):690-3.

46.Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial Ophthalmologica. 1993; 206(1):1-14.

47. Ogino K, Tsujikawa A, Murakami T, Muraoka Y, Kurashige Y, Yoshimura N. Grid photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab for recurrent macular edema associated with retinal vein occlusion. Clin Ophthalmol. 2011;5:1031-6.

48.Subramanian ML, Heier JS, Esrick E, Devaiah AK, Topping TM, Frederick AR, Morley MG Preoperative visual acuity as a prognostic indicator for laser treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2006 Nov-Dec; 37(6):462-7.

49. Brand CS. Management of retinal vascular diseases: a patient-centric approach.Eye (Lond). 2012 Apr;26 Suppl 2:S1-16.

50. Saleh M, Gaucher D, Letsch J, Bourcier T, Speeg-Schatz C. [Efficacy of earlyinjection of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) versus delayed injectionfor macular edema resulting from retinal vein occlusion J Fr Ophtalmol. 2011 Jun;34(6):355-61.

51.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;341:309–315.

52. Taylor SR, Isa H, Joshi L, Lightman S. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. Ophthalmologica. 2010;224 Suppl 1):S46–S53.

53. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118(4):626–635.

54. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:80.

55. Chan A, Leung LS, Blumenkranz MS. Critical appraisal of the clinical utilityof the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion.Clin Ophthalmol. 2011;5:1043-9.

56.Osterloh MD, Charles .Surgical decompression of branch retinal vein occlusions SArch Ophthalmol. 1988 Oct; 106(10):1469-71.

57.Mandelcorn MS, Nrusimhadevara Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases.RK Retina. 2004 Jun; 24(3):348-55.

58. Arevalo JF, Garcia RA, Wu L, Rodriguez FJ, Dalma-Weiszhausz J, Quiroz-Mercado H, Morales-Canton V, Roca JA, Berrocal MH, Graue-Wiechers F, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion - results of the pan-American collaborative retina study group (PACORES) Retina-J Ret Vit Dis. 2008;28(8):1044–1052.

59.Han DP, Bennett SR, Williams DF, Dev S Arteriovenous crossing dissection without separation of the retina vessels for treatment of branch retinal vein occlusion Retina. 2003 Apr; 23(2):145-51.

60. Kan Koizumi, Masatoshi Nishiura, Takami Yamamoto, Teruyo Machida, Tomiko NakamuraMasayuki Ouchi, Shigeru Kinoshita Intentional complete interruption of a retinal vein after vitrectomy might improve the rate of successful chorioretinal venous anastomosis formation in central retinal vein occlusion..Graefe's Archive for Clinical and Experimental OphthalmologyOctober 2002, Volume 240, Issue 10, pp 787-794.

61. David IR Holmes1 and Ian ZacharyThe vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease Genome Biology 2005, 6:209 doi:10.1186/gb-2005-6-2-209.

62. Ann Hoeben, Bart Landuyt, Martin S. Highley, Hans Wildiers,Allan T. Van Oosterom, and Ernst A. De Bruijn.. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis.doi: 10.1124/pr.56.4.3Pharmacological ReviewsDecember 2004 vol. 56no. 4 549-580.

63. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1996; 114:1219 1228

64. Braithwaite T, Nanji AA, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion.Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10) .

65. Manayath GJ, Narendran V, Al-Kharousi N, Wali UK. Bevacizumab therapy for macular edema in central retinal vein occlusion: Long-term results. Oman J Ophthalmol 2009;2:73-8.

66. 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: 419-425.

67. Florian Rensch, Jost B. Jonas, Ulrich H. M. Spandau.. Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic central retinal vein occlusion Acta OphthalmologicaVolume 87, Issue 1, pages 77–81, February 2009.

68. T. Miyake, None; O. Sawada, None; M. Kakinoki, None; T. Sawada, None; H. Kawamura, None; K. Ogasawara, None; M. Ohji, None.Pharmacokinetics of Bevacizumab and Its Effect on Vascular Endothelial Growth Factor after Intravitreal Injection of

Bevacizumab in Macaque Eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.March 2010 vol. 51 no. 31606-1608.

69. Christos I Sinapis, John G Routsias,Angelos I Sinapis, Dimitrios I Sinapis, George D Agrogiannis,Alkistis Pantopoulou, StamatisTheocharis, Stefanos Baltatzis, Efstratios Patsouris, and Despoina PerreaPharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin®) in rabbits.Clin Ophthalmol. 2011; 5: 697–704.

70. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Pan American Collobarative Retina Group (PACORES) Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the PanAmerican Collaborative Retina Study Group (PACORES). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246:81-87.

71. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Adamis AP, Buggage RR, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Altaweel MM; Pegaptanib in Central Retinal Vein Occlusion Study Group Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusionArch Ophthalmol. 2009 Apr;127(4):374-80.

72. L J Singerman, H Masonson, M Patel, A P Adamis, R Buggage, E Cunningham, M Goldbaum, B Katz, and D Guyer Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial..Br J Ophthalmol. 2008 December; 92(12):1606–1611.

73. Alfredo Pece, Vincenzo Isola, Stefano Piermarocchi, Giliola Calori.. Efficacy and Safety of Anti-vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Therapy with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Naive Retinal Vein Occlusion Br J Ophthalmol. 2011;95(1):56-68.

74. Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, Douvali M, Ladas I, Vergados I Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study Retina. 2010 Jun;30(6):893-902.

75. Johnson D, Sharma SOcular and systemic safety of bevacizumab and ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degenerationCurr Opin Ophthalmol. 2013 May;24(3):205-12.

76. Sharma S, Johnson D, Abouammoh M, Hollands S, Brissette A.Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections Can J Ophthalmol. 2012 Jun;47(3):275-9.

77. Larsson J, Bauer Andreasson S. The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring theearly course of central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78: 187-190.

78. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders.Prog Retin Eye Res 2005;24:493–519.

79.Battaglia Parodi M, Saviano S, Ravalico G Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1999 Dec; 237(12):1024-7.

80.Arvas S, Ocakoglu O, Ozkan S. The capillary blood flow in ischaemic typecentral retinal vein occlusion: the effect of laser photocoagulation. Acta Ophthalmol Scand. 2002 Oct;80(5):490-4.

81.The Central Vein Occlusion Study Group M report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular oedema in central vein occlusion. Ophthalmology. 1995;102:1425-1433.

82.Asensio Sánchez VM, Rodríguez Bravo I, Botella Oltra G Adventitial sheathotomy in branch retinal vein occlusion with non ischemic macular edema..Arch Soc Esp Oftalmol. 2004 Jul;79(7):347-52.

83.Krepler K, Ergun E, Sacu S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. Acta Ophthalmol Scand 2005;83:600–4.

84.Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Sadaba-Echarri LM, Belzunce-Manterola A.Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone. Arch Soc Esp Oftalmol 2005;80:463–5.

85. Young S, Larkin G, Branley M, at el.Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. Clin Exp Ophthalmol. 2001;29:2-6.

86.Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH; SCORE Study Research Group. A randomized trialcomparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinalvein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion(SCORE) study report 5. Arch Ophthalmol. 2009 Sep;127(9):1101-14.

87.Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL,Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Cooney M, Fine HF. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: ashort-term study. Retina. 2006 Mar;26(3):279-84.

88. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE,Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results Ophthalmology. 2012 Jul;119(7):1388-9.