



Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal Deksametazon İmplantın Etkinliği ve Güvenirliği: Bir Türk Toplumunda Gerçek Hayat Verileri ve Prognostik Faktörler

The Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema Related to Retinal Vein Occlusion: Real-life Data and Prognostic Factors in a Turkish Population

Ayşe Yağmur Kanra*, Aylin Ardagil Akçakaya**, Sevil Arı Yaylalı**, Meltem Güzin Altınel***, Neslihan Sevimli****

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

****Sultanbeyli Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Gerçek hayat koşullarında retina ven tıkanıklığına (RVT) bağlı maküla ödemi için tek başına veya kombine olarak uygulanan deksametazon (DEKS) implantın etkinlik ve güvenirliliğinin değerlendirilmesi ve son görme keskinliğini etkileyen faktörlerin saptanması.

Gerçek ve Yöntem: RVT'ye bağlı maküla ödemiye sahip 25 gözde en az bir DEKS implant sonrasında 4-8 haftalık aralıklarla yapılan takiplerde santral maküla kalınlığı (SMK), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve optik koherens tomografideki görünümde meydana gelen değişiklikler ile ortaya çıkan yan etkiler değerlendirilmeye alındı.

Bulgular: Retina ven dal tıkanıklığı için 17 göz, santral RVT için 8 göz çalışma için uygundu. Ortalama takip süresi 17 aydı (minimum 12, maksimum 26). Takip süreci sonunda hem EİDGK ($p=0,009$) hem SMK ($p=0,006$) anlamlı bir şekilde düzeldi, ≥ 3 sıra görme kazancı olan gözlerin oranı %32 ve ≥ 2 sıra ve üzeri görme kazancı olan gözlerin oranı ise %52 idi. Son görme keskinliğini etkileyen en güçlü göstergenin bazal EİDGK olduğu ($r^2=0,611$, $p<0,001$, adimsal çoklu regresyon analizi), etkili modelin ise elipsoid zon (EZ) bütünlüğü ve bazal EİDGK kombinasyonunun ($r^2=0,766$; $p<0,001$, adimsal çoklu regresyon analizi) olduğu saptandı. Tekrarlayan DEKS implantları sonrası komplikasyon oranı oldukça düşüktü.

Sonuç: DEKS implant olumsuz gerçek hayat faktörlerine rağmen RVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavidir ve görsel sonuçlar bazal görme keskinliği ve EZ bütünlüğü ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü, intravitreal deksametazon implant, maküler ödem, retinal ven tıkanıklığı

Abstract

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of dexamethasone (DEX) implants as mono or combination therapy for macular edema in retinal vein occlusion (RVO) with real-life conditions, and to detect factors that influence final visual acuity.

Materials and Methods: Twenty-five eyes with macular edema secondary to RVO underwent assessments for central macular thickness (CMT), best-corrected visual acuity (BCVA), adverse events, and also morphologic changes in optical coherence tomography at an interval of 4-8 weeks after at least one DEX implant.

Results: Seventeen eyes with branch RVO and 8 eyes with central RVO were eligible for the study. The mean follow-up duration was 17 months (range, 12-26 months). Both mean BCVA ($p=0.009$) and CMT ($p=0.006$) improved significantly, and visual gains of ≥ 3 lines were achieved in 32% and ≥ 2 lines in 52% at the end of the follow-up period. The most powerful individual predictor of final visual acuity was baseline BCVA ($r^2=0.611$, $p<0.001$, stepwise multiple regression), but the most efficient model was the combination of the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Yağmur Kanra, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 554 588 49 45 E-posta: ygurturk@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6804-5510

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.05.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

ellipsoid zone (EZ) integrity and baseline BCVA ($r^2=0.766$, $p<0.001$, stepwise multiple regression). Complication rates were very low after repeated DEX implants.

Conclusion: DEX implant seems to be an effective and safe treatment for macular edema in RVO despite negative real-life factors, and visual outcomes are associated with baseline visual acuity and EZ integrity.

Keywords: Anti-vascular endothelial growth factor, intravitreal dexamethasone implant, macular edema, retinal vein occlusion

Giriş

Retina ven tıkanıklığı (RVT), retinanın yaygın bir vasküler hastalığıdır ve endüstrileşmiş ülkelerde diyabetik retinopatiyi takiben görme kaybının ikinci en sık nedenidir.¹ Maküla ödemi, iskemik gelişen veya gelişmeyen retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve santral RVT'nin (SRVT) ortak bir komplikasyonudur.^{2,3}

RVT'de maküla ödeminin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak daha önceki çalışmalar artan venöz basıncın hidrostatik etkilerini ve interlökin-6 ve prostaglandinlerin yanı sıra vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi enflamatuvar sitokinlerde görülen artışın rolü olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler vasküler geçirgenlikte artışa, vazodilatasyona ve endotelial sıkı bağlantılardaki proteinlerinin regülasyonunda bozukluğa bağlı olarak kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olur.^{4,5,6}

RVDT'de ortaya çıkan maküla ödemi için standart tedavi, grid lazer fotokoagülasyon ve neovaskülarizasyon durumunda panretinal lazer fotokoagülasyonu; SRVT'de ise maküla ödemi için tek seçenek izlemidir. Bununla birlikte, retinal görüntüleme ve ilaç endüstrisindeki gelişmeler, son on yılda tedavi standartlarını kökten değiştirmiştir.^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}

Steroidlerin güçlü anti-enflamatuvar etkileri vardır; prostaglandin ve lökotrienlerin oluşumunu engellerler ve intraselüler ve ekstraselüler ödemi makrofaj aktivitesini baskılayarak, lenfokin üretimini azaltarak, VEGF üretimini downregüle ederek ve vazokonstriktif etki yoluyla azaltırlar.¹³ SCORE çalışmasında, SRVT'ye sekonder maküla ödemi olan hastalarda intravitreal triamsinolon asetonid tedavisinin kısa dönemde görme keskinliğini arttırdığı ve santral maküla kalınlığını (SMK) azalttığı bildirildi. Bu veriler ışığında SRVT'ye sekonder maküla ödeminde izlem artık kabul edilebilir bir seçenek değildi. Triamsinolon, grid lazer fotokoagülasyon ile karşılaştırıldığında, RVDT'ye sekonder maküla ödemi tedavisinde benzer etkinliğe sahiptir.^{8,9} Ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept gibi anti-VEGF ajanlar ve özellikle dekzametazon (DEKS) implantlar gibi steroidler, RVT'li hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve triamsinolon ile maküla ödemi tedavisinde yeni bir dönemi işaret etmektedir. Bevacizumab tedavisi ruhsat dışı bir kullanım olmaya devam etse de, DEKS implantları, ranibizumab ve yakın zamanda aflibercept onay almıştır.

DEKS implantı, zamanla karbondioksit ve suyla parçalanarak, biyolojik olarak parçalanabilir polilaktik-ko-glikolik asit kopolimerinde, 0,7 mg mikronize prezervansız DEKS içerir. Retinaya en çok 6 ay süre ile ilaç ulaştırmak üzere tasarlanmıştır. Aralıklı salım, vitreusta pik ilaç konsantrasyonlarının ve sık tekrarlayan enjeksiyonların önlenmesine yardımcı olur, bu nedenle implant istenmeyen steroidle ilişkili oküler yan etkileri

(katarakt formasyonu ve göz içi basıncında [GİB] yükselme) ve enjeksiyonla ilgili komplikasyon riskini muhtemelen azaltabilir.¹⁴ Bir faz III klinik araştırmada, sham tedaviye kıyasla DEKS implantının görme keskinliğini arttırmada ve görme kaybı riskini azaltmada etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur.¹⁰ Tekrarlanan DEKS implantlarının etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek ve RVT'de görülen maküler ödem için nihai görme keskinliğini etkileyen faktörleri araştırmak için, gerçek hayatı yansıtan veriler toplamayı tercih ettik.

Gereç ve Yöntem

Bu girişimsel retrospektif olgu serisinde, tek bir üçüncü basamak vitreoretinal tedavi merkezine Aralık 2013 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında RVT'ye bağlı maküla ödemi ile başvuran ve DEKS implantları ile tedavi edilen 84 gözün verileri değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; iskemik makülopati, kortikosteroide cevap verenler, optik koherens tomografide (OKT) epiretinal membran görülmesi, naif gözler, diğer makülopati/retinopatilerin (örneğin; yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, üveit) varlığı veya öyküsü, görsel olarak anlamlı opasiteleri (katarakt veya kornea kesafeti), DEKS implantı enjeksiyonundan 1 ay önce intravitreal anti-VEGF tedavisi ve DEKS implantı enjeksiyonlarından önceki 3 ay içinde maküler fotokoagülasyonudur. Bu nedenle, son değerlendirme çalışma kriterlerine uyan 25 gözden elde edilen verileri ile yapıldı. Tüm gözler RVT'ye sekonder maküla ödemi için mono veya kombinasyon şeklinde DEKS implantı tedavisi aldı ve en son DEKS enjeksiyondan sonra en az 3 ay olmak üzere en az 12 ay süre ile takip edildi. Tekrar tedavi kriterleri OKT'de rekürrens gözlenmesi veya EİDGK'de en az bir satır azalma idi. Tedavi tekrarı, bu hastalık için yılda iki DEKS implantına izin veren Türk Ulusal Sağlık Sigortası kısıtlamalarına uygun olarak gerçekleştirildi. Bu kriteri karşılamayan hastalar tekrar DEKS implantı alana kadar intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ve/veya fokal maküler lazer tedavisi ile tedavi edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara tam bir oftalmolojik muayene yapıldı: EİDGK, 4 m mesafeden Erken Tedavi Gören Diyabetik Retinopati Çalışması eşeli ile ölçüldü ve istatistiksel analiz için minimum rezolüsyon açısının logaritması (logMAR) birimine dönüştürüldü. Demografik veriler, sistemik hastalıklar, DEKS implantı öncesi uygulanan tedaviler, ön segment ve fundus muayene bulguları ve GİB ölçümleri hasta dosyalarından elde edildi. Maküler ve periferik iskemik varlığı başlangıçta değerlendirildi ve izlem süresince florese anjiyografi ile iskemik olmayan tipten iskemik tipe dönüşme ve ilave fokal maküler lazer tedavisini gerektirecek sızıntı varlığı değerlendirildi. İskemik RVT tespit edilen gözlerde neovaskülarizasyon ya da neovaskülarizasyon gelişim riski yüksek olan periferik retinada

perfüzyonun olmadığı bölgelere (SRVT için en az 10 disk alanı büyüklüğünde ve RVDT için 5 disk alanı büyüklüğünde retinal kapiller tıkanıklık alanı görülmesi) lazer fotokoagülasyon yapıldı. Maküler OKT, Topcon 3D OCT-2000 sistemi kullanılarak yapıldı; SMK ölçümleri ve özellikli maküler morfoloji (subfoveal eksüda plakları, seröz maküla dekolmanı ve RPE değişiklikleri varlığı) başlangıçta ve her enjeksiyondan sonra her 4-8 haftada bir kez iki retina uzmanı tarafından değerlendirildi. Elipsoid zon (EZ) durumu son izlemde aşağıdaki şekilde değerlendirildi: (1) fovea alanda intakt olarak görüldü; (2) foveanın altında bozulmuş bir çizgi olarak saptandı; (3) foveada kayboldu.¹⁵

Sonuç değerlendirmeleri, son izlemde bazala göre EİDGK ve SMK'daki iyileşmeler, EİDGK'de en az 3 sıra iyileşme olan gözlerin oranı, EİDGK'de ≥ 3 sıra kötüleşme olan gözlerin oranı ve tekrarlanan DEKS implantlarını takiben gelişen yan etkilerin insidansını içermektedir. Lens opasitelerinin varlığı ve progresyonu biyomikroskop muayenesi ile değerlendirildi. Diğer lokal veya sistemik yan etkiler ayrıca kaydedildi.

Tüm hastalara ameliyathanede subkonjonktival anestezi altında DEKS implantı enjeksiyonu yapıldı. Hastalara enjeksiyondan sonraki ilk hafta boyunca günde dört kez topikal moksifloksasin göz damlası başlandı ve postoperatif 1. günde görme keskinliği, ön kamera reaksiyonu, GİB ve indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirmesi yapıldı.

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü ve yerel etik kuruldan onay alındı. Tüm hastalardan enjeksiyondan önce bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz SPSS sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normalliğini test etmek için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Değerlendirilen tüm parametrelerin (EİDGK, SMK, GİB) implanttan önce ve sonra elde edilen değerleri arasındaki ortalama farkları karşılaştırmak için eşleştirilmiş t-testi ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Son izlemde EZ ve RPE değişikliklerinin bütünlüğü gibi spektral domain-OKT bulguları, başlangıçta seröz maküla dekolmanı varlığı, ilk ölçülen EİDGK ve SMK ve uygulanan kombine tedaviler gibi çeşitli değişkenlerin göreceli katkısı adimsal çoklu regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. P değerlerinin 0,05'den küçük olması klinik olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 17 RVDT'li göz ve 8 SRVT'li göz dahil edildi. Hastaların 10'u (%40) erkekti. Çoğu hastada (%68) RVT için en sık görülen risk faktörlerinden biri olan hipertansiyon vardı. Etiyoloji araştırılırken SRVT'li bir hastaya kronik miyeloid lösemi tanısı kondu ve dahiliye kliniği tarafından imatinib tedavisine başlandı. Hemen hemen tüm hastalar RVT'nin komplikasyonları için daha önce tedavi görmüşlerdir: On iki göze anti-VEGF enjeksiyonu (ranibizumab veya bevacizumab) ve lazer, 7 göze sadece anti-VEGF (ranibizumab veya bevacizumab) enjeksiyonu ve 6 gözde maküler ödem için sadece lazer yapıldı. Çalışma popülasyonunun tedaviye başlanmadan önceki özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

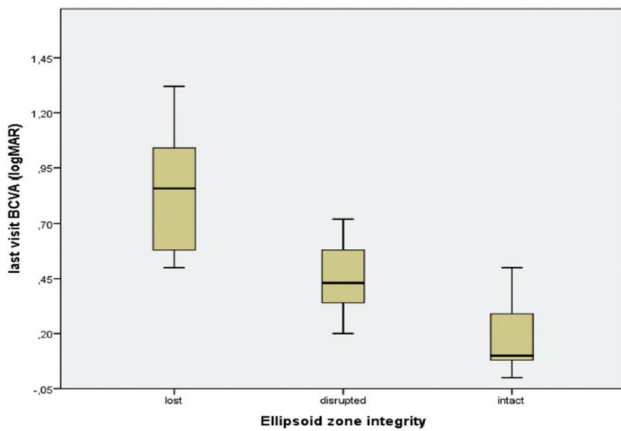
Cinsiyet (Erkek/Kadın), n	10/15
Yaş, yıl	
Ortalama \pm SD	63,5 \pm 9,7
Aralık	50-84
RVT tipi (Dal/Merkezi)	17/8
Lens (Fakik/Psödo fak)	23/2
Sistemik hastalıklar, n	
Hipertansiyon	17
Diyabet	5
Hiperlipidemi	4
Diğerleri	3
Yok	4
Önceki tedaviler, n	
Anti-VEGF enjeksiyonu + maküler lazer	12
Anti-VEGF enjeksiyonu	7
Maküler lazer	6
Bazal EİDGK, logMAR	
Ortalama \pm SD	0,72 \pm 0,27
Aralık	1,30-0,30
Başlangıç SMK, μ m	
Ortalama \pm SD	539 \pm 165
Aralık	249-904
SD: Standart deviasyon, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, RVT: Retina ven tıkanıklığına, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, LogMAR: Minimum rezolüsyon açısının logaritması	

	EİDGK (LogMAR)	P*	SMK (μ)	P*
Bazal (n=25)	0,72 \pm 0,27	-	539 \pm 165	-
1. DEKS (n=25)	0,49 \pm 0,30	<0,001	284 \pm 125	<0,001
2. DEKS (n=22)	0,53 \pm 0,29	0,004	261 \pm 140	0,001
3. DEKS (n=11)	0,63 \pm 0,28	0,010	248 \pm 99	0,008
Son izlem	0,59 \pm 0,32	0,009	246 \pm 118	0,006
*Eşleştirilmiş t-testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. p<0,05 anlamlı klinik sonuç olarak kabul edildi. SMK: Santral maküla kalınlığı, DEKS: Deksametazon, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği				

Ortalama izlem süresi $17,3 \pm 5$ ay (aralık, 12-26 ay) idi. Çalışma süresince toplam 64 DEKS enjeksiyonu (1 implant: 3 göz, 2 implant: 11 göz, 3 implant: 7 göz, 4 implant: 2 göz ve 5 implant: 2 göz) yapıldı. Ortalama enjeksiyon sayısı $2,6 \pm 1,1$ idi. Ortalama rekürrens süresi birinci tedavi için $16,3 \pm 5,1$ hafta (aralık, 12-28 hafta), ikinci tedavi için $13,5 \pm 2,8$ hafta (aralık, 8-17 hafta) ve üçüncü tedavi için $13,5 \pm 2,6$ (aralık, 12-17) haftaydı. Üç gözde (%12) tek bir DEKS implantında sonra izlem süresinde nüks izlenmedi. İskemi için periferik fotokoagülasyon SRVT grubunda 3 göze ve RVDI grubunda 2 göze yapıldı. On göze ranibizumab ve fokal maküler lazer ve 8 göze ise sadece ranibizumab enjeksiyonu ek tedavi olarak yapıldı. Ranibizumab enjeksiyonlarının ortalama sayısı $1,8 \pm 1,5$ (maksimum 5) idi. Yedi göz DEKS implantı monoterapisi ile tedavi edildi.

Son izlemede ortalama EİDGK ($p=0,009$) ve SMK'nın ($p=0,006$) anlamlı düzeyde iyileştiği görüldü. Ameliyat öncesi ortalama SMK 539 ± 165 μm iken bu değer 246 ± 118 μm 'ye düştü. OKT değişiklikleri ile uyumlu olarak preoperatif ortalama EİDGK $0,72 \pm 0,27$ (logMAR) iken tedavi ile $0,59 \pm 0,32$ 'ye yükseldi (Tablo 2). Birinci enjeksiyondan dördüncü enjeksiyona kadar, 3 ay içinde EİDGK'de en az 3 satır iyileşme sırasıyla; %52, %36, %27 ve %33 gözde görüldü. İzlem süresinin sonunda, görmede ≥ 3 satır iyileşme gösteren gözlerin oranı %32 iken %52 gözde ≥ 2 satır iyileşme oldu. Hiçbir gözde ≥ 3 satır kötüleşme olmadı. İki gözde, bazal değere göre EİDGK'de yaklaşık 1 satır azalma görüldü.

RVT'ye sekonder maküla ödemi olan hastalarda nihai EİDGK'nin en güçlü bireysel belirteci, bazal EİDGK değeri idi ($r^2=0,611$, $p<0,001$, adimsal çoklu regresyon analizi). Bununla birlikte, en etkin model EZ bütünlüğü ve bazal EİDGK'nin kombinasyonuydu ($r^2=0,766$, $p<0,001$, adimsal çoklu regresyon analizi). EZ'nin sadece 7 gözde intakt, 10 gözde bozulmuş ve uzun süreli ödem nedeniyle 8 gözde kaybedildiği görüldü (Şekil 1). Bu, bazal veya son izlemede ölçülen SMK değerleri ile ilişkili değildi ($p=0,20$); nihai EİDGK ile ilişkili başka bir faktör yoktu.

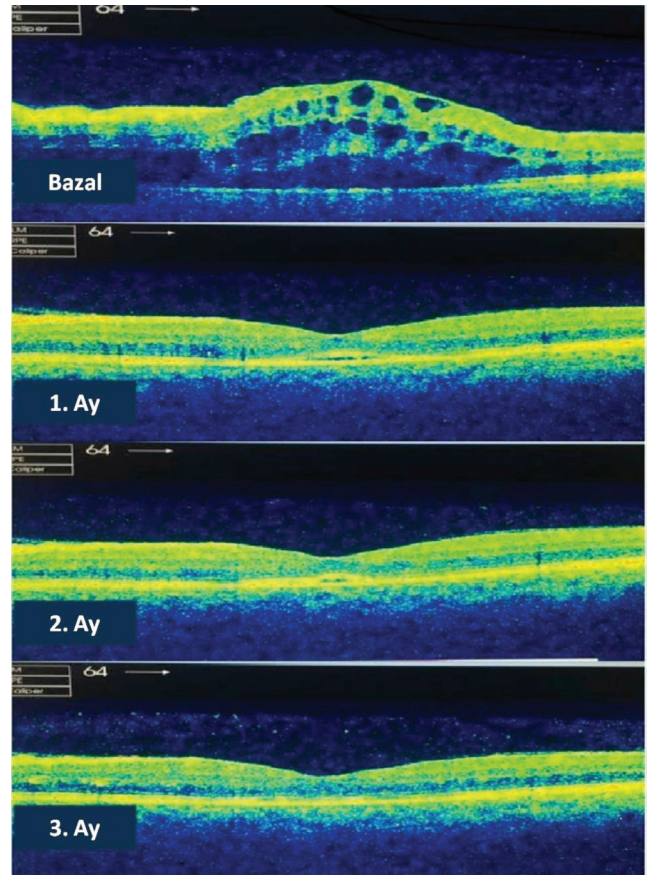


Şekil 1. Elipsoid zon bütünlüğü ile görme sonuçları arasındaki ilişki; nihai en iyi düzeltilmiş görme keskinliği bütünlüğün kaybolduğu gözlerde diğer iki gruba göre daha kötüydü

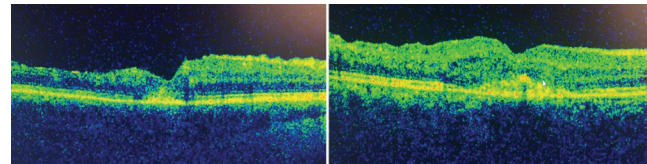
BCVA: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, LogMAR: Minimum rezolüsyon açısının logaritması

Tedaviden önce 11 gözde submaküler dekolman (SMD) vardı (Şekil 2). Bu 7 gözde nüks gelişirken genel olarak SMD yüksekliği daha düşük olma eğilimi gösterdi ve daha kısa sürdü. Başlangıçta 3 gözde yaygın subfoveal eksüda plakları vardı ancak tekrarlanan DEKS implantlarıyla takip sırasında EİDGK'de gelişmelere bağlı olarak geriledi. EZ'nin bozulduğu veya kaybolduğu 7 gözde OKT'de subfoveal RPE değişiklikleri (atrofi veya hipertrofi) vardı (Şekil 3). İzlem sırasında, 2 hastanın diğer gözünde yeni RVT geliştiği bulundu.

Üçüncü ve 4. aylarda 4 gözde SMK'de bazal değere göre aşırı bir artışı olarak tanımlanan bir rebound etkisi meydana geldi. Yalnızca DEKS implantı yapılan gözler için rebound etkisi değerlendirildi ancak kombine tedavi alanlar



Şekil 2. Üç ay içinde santral retinal ven tıkanıklığı olan bir hastada tek bir deksametazon implantasyonu sonrası maküla ödemi ile görülen submaküler dekolmanın tamamen gerilediğini gösteren optik kohorens tomografi görüntüleri



Şekil 3. İki farklı hastada deksametazon implantları ile maküla ödemi geriledikten sonra görülen ve kronik durumun bir sonucu olan foveada retina pigment epiteli değişiklikleri görülmektedir

için değerlendirilmedi. Rebound fenomeni, tekrar tedavi yapıldığında işlevsel veya anatomik iyileşme açısından negatif bir faktör değildi.

Tekrarlanan DEKS implantlarından sonra ciddi oküler veya sistemik yan etki gözlenmedi. Bir RVDT gözde DEKS implantının fragmente olduğu izlendi, ancak bu klinik olarak anlamlı etkilere neden olmadı. Tüm hastaların GİB değerleri ilk izlemde normal sınırlar içerisindeydi (<21 mmHg). Çalışma süresi boyunca gözlerin %36'sında GİB 25 mmHg'dan (en fazla 32 mmHg) yüksek bulundu ve %32'sinde 1 veya daha fazla izlemde GİB'nin en az 10 mmHg yükseldiği görüldü. Tüm olgular, en çok üç GİB düşürücü ilaç kullanılarak tedavi edildi ve GİB kontrol altında tutuldu. İlave tedavi (lazer veya ameliyat) gerekmedi. GİB'de yükselmeler, iki olgu (%8) dışında, geçiciydi. Bu iki hastadan birinde Psödoeksfolyasyon sendromu ve diğer hastada ise glokom aile öyküsü vardı. Neovasküler glokoma bağlı iskemik SRVT'li bir hastada GİB sadece Ahmed Glokom kapağı implate edilerek ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonları yapılarak kontrol altında tutulabildi. İkinci ya da üçüncü implanttan sonra 8 (%32) gözde anlamlı katarakt progresyonu gözlemlendi; hekim ve hastanın isteği doğrultusunda 7 çalışma gözünde katarakt operasyonu yapıldı. Endoftalmi veya retina yırtığı veya dekolmanı gibi enjeksiyonla ilgili komplikasyon gelişmedi.

Tartışma

Randomize kontrollü çalışmalar, RVT'ye sekonder maküla ödem tedavisinde ilk seçenek olarak anti-VEGF ajanlar ve DEKS implantlarının kullanılabilceğini işaret etmektedir.^{10,11,12} Buna ek olarak, lazer fotokoagülasyon uygun durumlarda intravitreal enjeksiyon sayısını azaltarak katkıda bulunabilir. Örneğin; Pichi ve ark.¹⁶, RVDT'li 50 hastada monoterapi ve makülanın grid lazer fotokoagülasyon ile kombine edilmesinin etkinliğini araştırmıştır. Kombine tedavi grubunun görme keskinliği sonuçları ($0,32 \pm 0,29$ logMAR) açısından monoterapi grubundan ($0,18 \pm 0,14$ logMAR) daha iyi olduğunu ve daha az implant ile enjeksiyonlar arasında daha uzun süre olduğunu bildirmişlerdir.

Tedavi edilmesi en zor hastalarda kombinasyon tedavileri uygulamak zorundayız, çünkü Türk Sosyal Güvenlik Sistemi DEKS implantlarını hasta başına yılda iki kez ile, anti-VEGF ajanlarını her hastanın ömrü boyunca yedi kez ile sınırlamaktadır. Klinik olarak anlamlı anatomik ve fonksiyonel sonuçların elde edilmesinin, tedavi görmemiş gözlerle karşılaştırıldığında, uzun süreli ve tekrarlanan tedavi alan gözlerde daha zor olduğu bildirilmiştir.^{15,17} Bu retrospektif olgu serisinde, önceki yayınlar ile benzer şekilde, son izlemde preoperatif ortalama EİDGK, retinanın kalınlığında eş zamanlı bir azalma ile birlikte, 0,72'den 0,59 logMAR'a azalarak belirgin şekilde iyileşme gösterdi.^{10,17,18,19} Tekrarlanan DEKS implantlarının her ikisi üzerine olumlu etkisi tutarlıydı ve tekrar enjeksiyonlara göre daha kalıcıydı (Tablo 2). İzlemin süresinin sonunda, görmede ≥ 3 satır iyileşme gösteren gözlerin oranı %32 iken %52 gözde ≥ 2 satır iyileşme oldu. Bu bulgu, RVT'ye sekonder maküla ödemi için birden fazla DEKS implantı ile tedavi edilen 285 hastanın

dahil edildiği, ilk 6 implant enjeksiyonunun her birinden sonra gözlerin %34'ünde EİDGK'de en az 3 satır ve %46'sında en az 2 satır iyileşme bildirilen Shasta çalışmasının sonuçları ile uyumluydu. Çalışmamızda hiçbir gözde ≥ 3 satır kötüleşme gözlenmedi; ancak iki gözde, bazal seviyeye kıyasla EİDGK yaklaşık 1 satır kötüleşti. Bu hastalarda tekrarlanan DEKS implantlarından sonra SMK değerlerinde azalma elde edilmiş olsa da, EZ bütünlüğünün kaybı ve fovea atrofi nihai görme keskinliğini olumsuz etkilemiştir.

GENEVA çalışmasında, RVT'ye sekonder maküla ödemi olan gözlerde enjeksiyonlar 6 aydan önce yapılmamıştır ve çalışmada öncelikle 12 ay içinde yapılacak 1 veya 2 DEKS implantının güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilmek istendiği için tedavi aralıkları net değildir. Gerçek yaşam ile uyumlu klinik çalışmalarda, Coscas ve ark.¹⁷ DEKS enjeksiyonunun ortalama aralığının ilk enjeksiyondan sonra 5,9 ay, ikinci enjeksiyondan sonra ise 8,7 ay olduğunu bildirmiştir. Bu süre Shasta çalışmasında 5,6 ay olarak bildirilmiştir.¹⁸ Joshi ve ark.¹⁹ tedavi tekrarı için RVDT'de 17 hafta, SRVT'de 18 hafta süre geçtiğini, ve tekrarlanan enjeksiyonlarla bu sürenin 10 haftaya düştüğünü bildirmiştir. Hastalarımızda uygulanan kombine tedavi yaklaşımı nedeniyle, sadece DEKS enjeksiyonundan sonra nüks süresi değerlendirildi, enjeksiyon tekrarı aralıkları değerlendirilmedi. Daha önce belirtilen çalışmayla uyumlu olarak, ilk implanttan sonra 16 hafta, ikinci ve üçüncüden sonra 13,5 hafta olmak üzere aralığın kısaldığını gözlemledik. Bu seyrin taşiflaksi ile ilişkili olmadığını, ancak düzenli DEKS implantasyonu yapamadığımız için daha agresif bir tabloda tedaviye başlandığı ve sigorta sorunları nedeniyle ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Son ölçülen EİDGK ile son izlemde EZ ve RPE değişiklikleri, başlangıçta seröz maküla dekolmanı varlığı, ilk ölçülen EİDGK ve SMK, ve uygulanan kombine tedavi yaklaşımı arasındaki ilişki değerlendirildi. Elde edilen sonuç göstermenin ilk ölçülen EİDGK ve EZ durumu ile ilişkili olduğunu gözlemledik. Fotoreseptör fonksiyonunun önemli bir göstergesi olan EZ bütünlüğünün nihai görme keskinliği ile yakın ilişkisi olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.^{20,21} Çalışmamıza dahil edilen gözlerin sadece %28'inde EZ intakt olması uzun süreli maküla ödemi ve geri dönüşümsüz doku hasarına bağlı olabilir.

SMD'nin gelişme mekanizması belirsizdir ancak diyabetik maküla ödemden farklı olduğu düşünülmektedir. Retinal damarlardaki hidrostatik basınç artışı ile bağlantılı olduğu ve bunun drenajı bozduğu ileri sürülmektedir. Bu Müller hücrelerinde gerilmeye neden olur ve oluşan iç traksiyon kuvveti dekolmana yol açar.²² Ayrıca, olasılıkla OKT cihazlarının çözünürlüğüne bağlı olarak, daha önceki çalışmalarda farklı SMD oranları bildirilmiştir. Bu çalışmada Topcon 3D OCT-2000 Sistemi kullanıldı ve ilk muayenede SMD oranı yüksek (%44) idi. Maggio ve ark.¹⁵, SMD'nin negatif bir prognostik faktör olduğunu, ancak maküla ödeminin gerilemesini engellemediğini bildirmiştir. Olgu serimizde SMD varlığı nihai EİDGK için prognostik faktör değildi. Ek olarak, DEKS enjeksiyonlarından sonra tekrarlayan SMD, daha düşük yüksekliğe sahipti ve daha kısa süreli olma eğilimindeydi.

Ödemin kronik olması, fundus muayenesinde atlanan RPE değişikliklerine neden olabilir, ancak OKT'de foveanın altında hiperreflektif odak olarak açıkça görülebilir. Çoğunlukla EZ defektleri ile birliktedir ve RVT için ranibizumab veya DEKS implantları ile tedavi edilen hastaların uzun dönem izleminde EZ gibi prognostik bir faktör olduğu ileri sürülmektedir.^{23,24} Farinha ve ark.²³, bazal EİDGK değeri ve RPE hasarının nihai EİDGK değeri için belirleyici olduğunu bulmuşlardır. RVT'ye sekonder maküla ödemi için SMD ve RPE değişikliklerinin prognostik etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla sayıda gözün dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oküler kortikosteroid tedavisinin sık görülen komplikasyonları GİB artışı ve katarakt oluşumu/progresyonudur. DEKS, flusosinolon asetonidden daha az lipofiliktir ve lens, trabeküler ağda daha az sekestrasyon gösterir. Dolayısıyla DEKS implantının GİB artışı ve katarakt açısından daha düşük risk taşıdığı düşünülmektedir.²⁵ GİB artışı orta şiddette, GİB düşürücü ilaçlarla kolaylıkla kontrol edilen ve genelde geçici karakterdedir. İlave lazer tedavisi veya cerrahi gerekli değildir.

GENEVA çalışmasında, 12 ayda iki kez 0,7 mg DEKS implant enjeksiyonu yapılan hastalarda %29,8 katarakt progresyonu görülürken, sham tedavisi alan fakik gözlerde bu oran %5,7 idi. DEKS ile tedavi edilenlerin %1,3'ü ve sham tedavi alan gözlerin %1,1'inde katarakt cerrahisi yapılmıştı.¹⁰ Bununla birlikte, MEAD çalışmasında, 3 yılda %60 oranında lens cerrahisi yapılmıştır ve yazarlar, GENEVA çalışmasında katarakt cerrahisinin eksik değerlendirildiğini ileri sürmüştür.²⁶ Katarakt cerrahisi çoğu çalışmada Irvine-Gass sendromunu veya maküla ödemi sonuçlarını ve çalışma seyrini etkileyebilecek diğer olası nedenleri dışlamak için ertelenmiş olabilir. Çalışmamızda tekrarlanan implantlardan sonra kataraktın aşamalı olarak progresyon gösterdiği ve hekim ve hastanın takdiri doğrultusunda gözlerin %28'inde kataraktın çıkartıldığı bulundu. Bu yüksek katarakt oranı fakik gözlü hastalarda endişelere yol açabilir. Bununla birlikte, modern katarakt ekstraksiyonunun güvenli bir prosedür olduğu için RVT'li hastalarda tekrarlanan DEKS implantı kullanımından kaçınılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın, retrospektif doğası ve RVDT ile SRVT sonuçlarının ayrılmadığı sınırlı çalışma popülasyonu gibi kısıtlı olduğu yönleri vardır. Ayrıca, sigorta kısıtlamaları endike olduğu anda DEKS implantı uygulamamıza engel oldu ve bizi farklı tedavi stratejileri seçmeye zorladı. Bununla birlikte, bu çalışmanın Türk kohortunda değerli gerçek yaşam klinik verileri sunduğunu düşünüyoruz. Birçok olguda görme korundu ve hatta görmeye iyileşme sağlandı. Nihai görme sonuçlarını etkileyen prognostik faktörler ve OKT'de morfolojik bulgular değerlendirildi.

Sonuç

OKT'de EZ bütünlüğü ve bazal görme keskinliği, RVT'ye sekonder maküla ödeminin DEKS implantı ile tedavisinde görme sonuçları hakkında ipucu verebilir. Kombinasyon tedavileri, gerçek hayatta klinik ortamda DEKS monoterapisi ile eş değer fonksiyonel ve anatomik sonuçlar sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik kurulu, Karar no: 2016/0031.

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ayşe Yağmur Kanra, Aylin Ardagil Akçakaya, Sevil Arı Yaylalı, Meltem Güzin Altinel, Neslihan Sevimli, **Konsept:** Ayşe Yağmur Kanra, Aylin Ardagil Akçakaya, Sevil Arı Yaylalı, **Dizayn:** Ayşe Yağmur Kanra, Sevil Arı Yaylalı, Neslihan Sevimli, **Veri Toplama veya İşleme:** Ayşe Yağmur Kanra, Meltem Güzin Altinel, Sevil Arı Yaylalı, **Analiz veya Yorumlama:** Ayşe Yağmur Kanra, Aylin Ardagil Akçakaya, Neslihan Sevimli, **Literatür Arama:** Ayşe Yağmur Kanra, Meltem Güzin Altinel, **Yazan:** Ayşe Yağmur Kanra, Aylin Ardagil Akçakaya.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117:313-319.
2. No authors listed. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:486-491.
3. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*. 2008;33:111-131.
4. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, Quinlan E, Zimmer-Galler I, Haller JA, Solomon SD, Sung JU, Hadi Y, Janjua KA, Jawed N, Choy DE, Arron JR. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther*. 2008;16:791-799.
5. Chen KH, Wu CC, Roy S, Lee SM, Liu JH. Increased IL-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2627-2632.
6. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyr BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-1487.
7. No authors listed. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:34-41.
8. 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 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;127:1101-1114.
9. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M; 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;127:1115-1128.
10. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion: twelve month study results. *Ophthalmology.* 2011;118:2453-2460.
 11. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117:1124-1133.
 12. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117:1102-1112.
 13. Abe T, Hayasaka S, Nagaki Y, Kadai C, Matsumoto M, Hayasaka Y. Pseudophakic cystoid macular edema treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25:1286-1288.
 14. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1321-1335.
 15. Maggio E, Polito A, Guerriero M, Pertile G. Intravitreal dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion: 12-month follow-up and prognostic factors. *Ophthalmologica.* 2014;232:207-215.
 16. Pichi F, Specchia C, Vitale L, Lembo A, Morara M, Veronese C, Ciardella AP, Nucci P. Combination therapy with dexamethasone intravitreal implant and macular grid laser in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:607-615.
 17. Coscas G, Augustin A, Bandello F, de Smet MD, Lanzetta P, Staurengi G, Parravano MC, Udaondo P, Moisseiev E, Soubrane G, Yatziv Y, Loewenstein A. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24:1-9.
 18. Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG, Dreyer RF, Oh KT, Roth DB, Walt JG, Scott LC, Hollander DA. 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;34:342-351.
 19. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, Lightman S, Lindfield D, Liolios V, Menezo V, Shao E, Taylor SR. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:1040-1044.
 20. Coscas G, Coscas F, Zucchiatti I, Glacet-Bernard A, Soubrane G, Souied E. SD-OCT pattern of retinal venous occlusion with cystoid macular edema treated with ozurdex. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21:631-636.
 21. Wong IY, Iu LP, Koizumi H, Lai WW. The inner segment/outer segment junction: what have we learnt so far? *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23:210-218.
 22. Özdemir H. Serous macular detachment in retinal vascular disease. *Ret-Vit.* 2011;19:79-82.
 23. Farinha C, Marques JP, Almeida E, Baltar A, Santos AR, Melo P, Costa M, Figueira J, Cachulo ML, Pires I, Silva R. Treatment of Retinal Vein Occlusion with Ranibizumab in Clinical Practice: Longer-Term Results and Predictive Factors of Functional Outcome. *Ophthalmic Res.* 2015;55:10-18.
 24. Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. Hyperreflective foci as an independent visual outcome predictor in macular edema due to retinal vascular diseases treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab. *Retina.* 2016;36:2319-2328.
 25. Thakur A, Kadam R, Kompella UB. Trabecular meshwork and lens partitioning of corticosteroids: implications for elevated intraocular pressure and cataracts. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:914-920.
 26. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1904-1914.