

# Retinal Ven Tıkanıklığı Tedavisinde İntravitreal Deksametazon İmplant ile Ranibizumab: Altı Aylık Sonuçlar

Halil İbrahim BİKE\*, Özkan SEVER\*, Fatih HOROZOĞLU\*

## ÖZET

**Amaç:** Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon veya ranibizumab enjeksiyonu sonrası maküla kalınlığı, görme keskinliği ve göz içi basıncı değişikliklerinin belirlenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisi için intravitreal deksametazon veya ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 61 hastanın 61 gözü incelendi. Deksametazon implantın etki süresi 6 ay olarak değerlendirildiği için tek doz deksametazon olarak uygulanan hastalar incelendi. Ranibizumab enjeksiyonları ise ilk 3 ay birer doz olacak şekilde yükleme dozu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, maküla kalınlığı ve göz içi basıncı değişiklikleri, demografik verileri ve komplikasyonlar değerlendirildi.

**Bulgular:** Retina ven tıkanıklığı olgularının intravitreal deksametazon ve ranibizumab uygulaması öncesi ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve ortalama maküla kalınlıkları ile 1.ay, 3.ay, 6.ay ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasında istatistiksel anlamlı artış, ortalama maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit edildi. ( $p < 0,05$ ). Her iki grup arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve ortalama maküla kalınlığındaki değişiklikler benzer bulundu ve istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. İntravitreal deksametazon implantı uygulanan hastaların göz içi basınç ölçümleri ile 1.ay sonunda ranibizumab enjeksiyonu yapılan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). Diğer aylarda göz içi basınç ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Retina ven tıkanıklığı hastalarında tekrarlanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonları ve intravitreal deksametazon implantı ile görme keskinliğinde ve maküla ödeminde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye görülmüştür. İki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bununla birlikte, göz içi basınç artışı oranının deksametazon grubunda 1. ayda diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle, ranibizumab tedavisi, aynı etkiye sahip olan deksametazon tedavisine göre oküler hipertansiyon gelişiminde daha güvenli bir yöntem gibi gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Retina ven tıkanıklığı, İntravitreal ranibizumab, Deksametazon

## Intravitreal Dexamethasone Implant and Ranibizumab in the Treatment of Retinal Vein Occlusion: Six-month Results

### ABSTRACT

**Objective:** The objectives were to evaluate visual acuity, macular thickness and intraocular pressure after intravitreal ranibizumab or dexamethasone injection for macular edema due to retinal vein occlusion.

**Material and Method:** We retrospectively studied 61 eyes of 61 patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion, who were treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab. Since the duration of the Dexamethasone implant was assessed as 6 months, patients treated with single dose dexamethasone were studied. Ranibizumab injections were included in the study of patients who were given doses in the first 3 months as dosing doses. Each patient had ophthalmological examination including best corrected visual acuity, central macular thickness and intraocular pressure measurement before and after the injections. One month, 3 month and 6 month visit was recorded. Retinal vein occlusion complications and change in visual acuity, central macular thickness and intraocular pressure were recorded.

**Results:** Repeated intravitreal ranibizumab injections and intravitreal dexamethasone implantation in retinal vein occlusion patients resulted in a statistically significant improvement in visual acuity and macular edema at each follow-up. The intraocular pressure should be closely followed after dexamethasone implantation.

**Conclusion:** According to the results of our study, both dexamethasone implantation and ranibizumab injections were effective in treating macular edema. There was no significant difference between the groups. However, the newly developed intraocular pressure rate in the dexamethasone group is significantly higher at 1 month than the other group. Therefore, ranibizumab treatment seems to be a safer method in terms of ocular hypertension development than dexamethasone treatment, which has the same efficacy.


**Keywords:** Retinal vein occlusion, Macular edema-cystoid, Intravitreal ranibizumab, Dexamethasone

\* Namık Kemal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tekirdağ

Yazışma Adresi: Halil İbrahim Bike, Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, Kütahya

e-posta: hibrahimbike@hotmail.com

Geliş Tarihi: 22.12.2017 Kabul Tarihi: 10.08.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: <a href="http://www.medicalnetwork.com.tr">http://www.medicalnetwork.com.tr</a> • e-posta: <a href="mailto:oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr">oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr</a>
	<i>Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Bike Hİ. Sever Ö. Horozoğlu F. Retinal Ven Tıkanıklığı Tedavisinde İntravitreal Deksetazon İmplant ile Ranibizumab: Altı Aylık Sonuçlar. MN Oftalmoloji 2018;25(3):152-159</i>

## Giriş

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retina damar hastalığıdır ve ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir.<sup>1</sup> 2010 yılında yapılan Beaver Dam çalışmasına göre %2'ye varan prevalans oranına sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Retina ven tıkanıklığı temelde iki alt grupta incelenmektedir; retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT). Retinal ven dal tıkanıklıkları (RVDT, %0,6-1,6) santral retinal ven tıkanıklıklarından (SRVT, %0,1-0,4) daha sık karşımıza çıkmaktadır. RVDT'de görme kaybının en önemli nedenlerinden biri maküla ödemi. RVDT'ye bağlı maküla ödemi, iç kan retina bariyerinin bozulması ve artmış venöz basınca bağlı hidrostatik basınç, prostoglandinler ve interlökin-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımı, endotelial sıkı bağlantı proteinlerinde harabiyet ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi vasküler geçirgenliği artırıcı faktörlerin artması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir.<sup>3</sup>

Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde tedavinin temel amacı spontan regresyon olmadığı durumlarda ödemin süresini azaltarak fotoreseptör hasarının en aza indirilmesidir.<sup>4</sup> Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu sonuçlarına göre RVDT'ye bağlı maküla ödeminde ilk ve etkili tedavi seçeneğinin grid lazer fotokoagülasyon olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup> Günümüzde ise intravitreal anti-VEGF ve/veya steroid enjeksiyonlarının retinal ven oklüzyonlarının tedavisinde yaygın kullanılmakla birlikte, lazer fotokoagülasyon hala belirli durumlarda endikedir. Neovaskularizasyon gelişen gözlerde önceliğini korumakta iken maküla ödeminde lazer tedavisi daha ikincil planda kalmıştır.<sup>5</sup>

Kortikosteroidler hücre membranında, prostaglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araziidonik asit yolunu inhibe ederek anti-enflamatuvar etki göstermektedirler. Ayrıca lökosit migrasyonunu inhibe ederek TNF-alfa ve vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEGF üretimini de azaltmaktadırlar.<sup>6</sup> İntravitreal deksetazon implantı (İVD) olan Ozurdex (Allergan Inc., Irvine, California) yavaş salımlı, laktik asit ve glikolik asit içeren biyoçözünür bir kopolimer olup, biyolojik yarı ömrü uzatılmış deksetazon preparatıdır ve aynı zamanda suda çözünen, etkili ve intravitreal boşluğa verilebilen bir steroiddir. İntravitreal deksetazon sistemik dolaşıma geçmeden, kan retina bariyerini kullanmadan vitreusta yoğunlaşmakta ve kuvvetli anti-enflamatuvar ve anti-VEGF etki göstermektedir. İVD implantı ile yapılan çalışmalarda, İVD uygulanan görme keskinliğinin arttığı ve maküla kalınlığının azaldığı gösterilmiştir. Farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar implantın etkinliğini altı ay olarak belirtse de, implantın klinik etkinliği ikinci aydan itibaren düşmeye başlamaktadır.<sup>7,8</sup>

Retina hastalıklarında göz içi neovaskularizasyonun gelişmesi ve vasküler geçirgenliğin artmasında rol oynayan en önemli anjiyojenik faktörün vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup> SRVT ve RVDT hastalarının oküler sıvı örneklerinde VEGF ve IL-6 konsantrasyonunun artmış olduğu bulunmuştur.<sup>10</sup> Retinal ven tıkanıklığının önemli komplikasyonları olan neovaskularizasyon ve maküla ödemi VEGF seviyeleri ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular ışığında anti-VEGF tedavilerinin retina ven tıkanıklıklarının tedavisinde önemi artmıştır.<sup>11</sup> BRAVO ve CRUISE çalışmaları ile intravitreal ranibizumabın retinal ven-ven dal tıkanıklığına sekonder gelişen maküla ödemi tedavisinde etkili olduğu gözlenmiştir.<sup>12,13</sup> Ayrıca RVT'ye bağlı maküla ödemi olgularında intravitreal deksetazon implantın sham grubuna üstün olduğu ve düşük yan etki profiline sahip olduğu GENEVA çalışmasında gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Bu çalışmada retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal deksetazon ve ranibizumab enjeksiyonunun görme keskinliği, santral maküla kalınlığı ve göz içi basıncındaki değişiklikler üzerindeki etkileri incelenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Bu geriye dönük çalışmamızda Ekim 2014 - Ekim 2016 tarihleri arasında hastanemiz göz kliniği retina birimine başvuran, tedavi naif retinal ven tıkanıklığına (RVT) bağlı maküla ödemi olan olgular dahil edildi. Hasta popülasyonunun ortak özelliği mevcut şikayetleri sonucu ilk olarak kliniğimize başvuran ya da ikinci basamak sağlık merkezlerinden kliniğimize sevk edilen hastalardan oluşmasıydı. Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun şekilde, çalışmaya dahil tüm hastaların aydınlatılmış onamaları alındı. Çalışmanın etik kurulu onayı Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Komitesi'nden alındı. Çalışmaya, tedavi naif, RVT tanısı almış, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)  $\leq$  20/32 (Snellen Eşeli) ve  $>$ 250  $\mu$ m santral maküla kalınlığı (SMK) olan ve tedavi için intravitreal deksetazon (Ozurdex intravitreal implant 0,7mg, Allergan) veya ranibizumab (Lucentis, Novartis, Pharma AG, İsviçre) enjeksiyonu uygulanan 61 hastanın 61 gözü dahil edildi. Çalışmamızdaki hastaların 30'u ranibizumab grubuna ve 31'i deksetazon grubuna dahil edildi. En az 6 ay boyunca retina biriminde düzenli olarak takip edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranıp bulgular kaydedildi. Oftalmoskopik muayenede retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin görülmesi ve optik koherans tomografi (OKT) (Straus III OCT, Carl Zeiss, Dublin, CA) analizinde fovea kalınlığının  $>$ 250  $\mu$ m ölçülmesi, başlangıç görme keskinliği Snellen  $\leq$  20/32 olması çalışmaya alınma ölçütleri idi. Aktif neovaskularizasyonu olan, katarakt ve primer açık açılı glom gibi görmede azalma yapabilecek göz

hastalığı olan, kontrolsüz hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık öyküsü olan, kontrollere düzenli olarak gelmeyen, daha öncesinde RVT tanısı olan fakat herhangi bir intravitreal anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, aflibercept), kortikosteroid (triamsinolon) ve lazer fotokoagülasyon uygulanmış olan hastalar ile 5 disk çapından büyük retinal iskemisi olan hastalar, retinal ven tıkanıklığı olan veya olmayan diğer gözde diyabetik retinopati bulgusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 61 RVT tanısı almış hastanın 61 gözünün takip süresince enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda oftalmolojik muayene sonuçları ve EİDGK (Snellen eşeli) kaydedildi. Yarıklı ışık biyomikroskopisi ile ön segment, +90D'lik lens ile dilate gözde yapılan fundus muayeneleri dosyalardan kaydedildi. Göz içi basınç (GİB) ölçümleri non kontakt tonometre ile yapıldı. Tüm olguların tanı anında intravenöz flöresein (Fluorescite 10 mg/5 mL) verilerek fundus flöresein anjiyografisi (FFA) çekildi, tedavi öncesi ve sonrası takip dönemlerinde OKT (Straus III OCT, Carl Zeiss, Dublin, CA) ile SMK'ları kaydedildi. OKT analizleri enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda yapıldı. İntravitreal enjeksiyon deksametazon implantın etki süresi 6 ay olarak değerlendirildiği için tek doz deksametazon olarak uygulanan hastalar incelendi. Ranibizumab enjeksiyonları ise ilk 3 ay birer doz olacak şekilde yükleme dozu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Enjeksiyonlar öncesinde %0,5 propakain damla ile topikal anestezi yapıldı. Sonrasında göz %5'lik povidone iodin solüsyonu enjeksiyon öncesi kapak kenarına, kirpiklere ve konjonktivaya uygulandı. Steril örtü ve steril spekulum kullanıldı. İntravitreal deksametazon enjeksiyonu yapılırken konjonktiva penseti yardımıyla glob stabilizasyonu sağlandı. Limbusa psödo fakik gözlerde 3,5 mm, fakik gözlerde 4 mm mesafeden glob merkezine dik olacak şekilde ilaç pars planadan vitreus içine verildi. Enjeksiyon sonrası steril aplikatör ile vitreus ve ilacın reflüsü engellendi. Birinci gün hastaların EİDGK ve GİB'leri kontrol edildi, fundus muayeneleri yapıldı. Enjeksiyonlardan sonra üç gün boyunca topikal antibiyotik (azitromisin) göz damlası günde 2 kez koruyucu amaçla kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası takip dönemlerinde, tüm hastaların Snellen eşeli ile ölçülen EİDGK, SMK, GİB ölçümleri, OKT bulguları kaydedildi.

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Her iki grup hastada enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve göz içi basıncı (GİB) değerlerindeki değişimler incelendi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma,

medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simironov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya retinal ven tıkanıklığı olan 61 hastanın 61 gözü alınmıştır. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların toplam takip süresi ortalama  $6,2 \pm 2,09$  aydır.

Ortalama yaşı  $64,3 \pm 10,1$  yıl (43-90 yıl) olan 61 olgunun 30'u (%49,2) erkek, 31'i (%50,8) kadın idi. Ranibizumab grubunun yaş ortalaması  $65,6 \pm 9,9$ ; deksametazon grubunun yaş ortalaması ise  $63 \pm 10,3$ 'tür.

19 hastada (%31,1) santral retinal ven tıkanıklığı, 42 hastada (%68,9) ise retinal ven dal tıkanıklığı mevcuttu. 42 hasta (%68,9) fakik, 19 hasta (%31,1) ise psödo fakik idi. Ranibizumab uygulanan gruba 8 (%42) santral retinal ven tıkanıklığı olan hasta ve 22 (%52) retinal ven dal tıkanıklığı olan hasta dahil edilmiştir. Deksametazon grubuna ise 11 (%58) santral ven tıkanıklığı olan hasta ile 20 (%42) retinal ven dal tıkanıklığı olan hasta dahil edilmiştir.

Enjeksiyon sonrası göz içi basıncı değerlendirilmesi yaptığımızda 10 hastada (%16,4) göz içi basıncı yükseldiği gözlendi, 51 hastada (%83,6) ise ciddi bir değişiklik gözlenmedi. Her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında ise deksametazon grubunda 8 hastada (%25,8), ranibizumab grubunda ise 2 hastada (%6,7) göz içi basıncı arttığı görüldü ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi ( $p = 0,044$ ). Ranibizumab grubundaki göz içi basıncı artışı anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Hastaların takip süresi boyunca katarakt gelişip gelişmediği incelendi. 6 ay boyunca yapılan kontrollerde sadece 1 hastada (%1,6) katarakt gelişti. Bu hasta deksametazon implantı sonrası 3. ayda katarakt cerrahisi uygulanarak tedavi edildi.

Çalışmamızdaki başlangıç ortalama görme keskinliği (logMAR)  $0,9 \pm 0,5$  ( $0,2-2,1$ ) bulundu. Ranibizumab grubunun ortalama görme keskinliği (logMAR)  $1,0 \pm 0,5$  (medyan: 0,9); deksametazon grubunun  $0,9 \pm 0,5$  (medyan: 0,7) düzeyinde idi (Tablo 1).

Tablo 1: Enjeksiyon öncesinde ranibizumab ve deksametazon tedavi gruplarının değerlendirme parametreleri açısından karşılaştırılması

	Ranibizumab		Deksametazon		p
	Ort.±ss.	Medyan	Ort.±ss.	Medyan	
Görme Keskinliği (logMAR)	1,0±0,5	0,9	0,9±0,5	0,7	0,412 <sup>m</sup>
Santral Maküla Kalınlığı (µm)	481,8±139,3	472,5	481,9±138,3	435,0	0,914 <sup>m</sup>
Göz İçi Basınç (mmHg)	15,2±3,2	15,0	14,7±3,0	14,0	0,378 <sup>m</sup>

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, LogMAR: Minimum açı rezolüsyonunun logaritmik değeri, m: Mann-whitney u test  $p < 0,05$

Çalışmaya alınan hastaların ortalama santral maküla kalınlığı  $481,9 \pm 137,7$  (232-815)  $\mu\text{m}$  idi. Ranibizumab grubunun ortalama santral maküla kalınlığı  $481,8 \pm 139,3$ ; deksametazon grubunun ortalama santral maküla kalınlığı  $481,9 \pm 138,3$   $\mu\text{m}$  idi (Tablo 1).

Enjeksiyon tedavisi öncesi hastaların ortalama göz içi basıncı  $15 \pm 3,1$  (11-26) mmHg idi. Ranibizumab grubunun ortalama göz içi basıncı  $15,2 \pm 3,2$ ; deksametazon grubunun ortalama göz içi basıncı  $14,7 \pm 3,0$  mmHg idi (Tablo 1).

Enjeksiyon öncesinde her gruptaki görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve GİB değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi (Tablo 1) ( $p > 0,05$ ).

Görme keskinliği değerlerinin grup içi analizi yapıldığında; ranibizumab ve deksametazon grubunda enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda enjeksiyon öncesine göre görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptandı (Tablo 2) ( $p < 0,05$ ).

Ranibizumab ve deksametazon grupları karşılaştırıldığında preop, postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay görme keskinliğindeki artış anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık göstermedi (Tablo 2).

Santral maküla kalınlığı değerlerinin grup içi analizi yapıldığında; ranibizumab ve deksametazon grubunda enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda enjeksiyon öncesine göre merkezi maküla

kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptandı (Tablo 3) ( $p < 0,05$ ).

Ranibizumab ve deksametazon grupları karşılaştırıldığında preop, postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay santral maküla kalınlığındaki azalma anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık göstermedi.

Santral maküla kalınlığı değerlerinin fakik ve psödo fakik gözler arasında alt grup analizi yapıldığında; ranibizumab ve deksametazon grubunda enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda enjeksiyon öncesine göre merkezi maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptandı fakat gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmedi (Tablo 4).

Göz içi basıncı değerlerinin grup içi analizi yapıldığında; ranibizumab grubunda postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay göz içi basıncı preop döneme göre anlamlı ( $p > 0,05$ ) değişim göstermedi (Tablo 5).

Deksametazon grubunda postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay göz içi basıncı preop döneme göre anlamlı ( $p < 0,05$ ) artış gösterdi (Tablo 5).

Ranibizumab ve deksametazon grubunda preop, postop 3. ay, postop 6. ay göz içi basıncı anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık göstermedi. Deksetazon grubunda postop 1. ay göz içi basıncı ranibizumab grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 5).

Tablo 2: Her iki grupta enjeksiyon öncesi ve sonrasında görme keskinliği değerleri

	Ranibizumab		Deksametazon		p
	Ort.±ss.	Medyan	Ort.±ss.	Medyan	
<b>Görme Keskinliği (logMAR)</b>					
Preop	1,0 ± 0,5	0,9	0,9 ± 0,5	0,7	0,412 <sup>m</sup>
1. Ay	0,6 ± 0,4	0,5	0,6 ± 0,5	0,4	0,805 <sup>m</sup>
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>		<b>0,000<sup>w</sup></b>		
3. Ay	0,6 ± 0,4	0,5	0,6 ± 0,5	0,5	0,896 <sup>m</sup>
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>		<b>0,000<sup>w</sup></b>		
6. Ay	0,6 ± 0,4	0,5	0,7 ± 0,5	0,5	0,669 <sup>m</sup>
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>		<b>0,000<sup>w</sup></b>		

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, LogMAR: Minimum açı rezolüsyonunun logaritmik değeri, m: Mann-whitney u test  $p < 0,05$ , w: Wilcoxon test

Tablo 3: Her iki grupta enjeksiyon öncesi ve sonrasında santral maküla kalınlığı değerleri

	Ranibizumab		Deksametazon		p
	Ort.±ss.	Medyan	Ort.±ss.	Medyan	
<b>Santral Maküla Kalınlığı(μm)</b>					
Preop	481,8 ± 139,3	472,5	481,9 ± 138,3	435,0	0,914 <sup>m</sup>
1. Ay	281,5 ± 88,7	255,0	297,5 ± 100,7	250,0	0,692 <sup>m</sup>
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>		<b>0,000<sup>w</sup></b>		
3. Ay	306,6 ± 97,0	277,0	313,2 ± 103,8	273,0	0,948 <sup>m</sup>
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>		<b>0,000<sup>w</sup></b>		
6. Ay	315,3 ± 86,1	295,0	361,7 ± 143,4	300,0	0,415 <sup>m</sup>
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>		<b>0,000<sup>w</sup></b>		

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, m: Mann-whitney u test  $p < 0,05$ , w: Wilcoxon test

Tablo 4: Alt grup analizinde enjeksiyon öncesi ve sonrasında santral maküla kalınlığı değerleri

	Ranibizumab		Deksetazon	
	Fakik Ort.±ss.	Psödo fak Ort.±ss.	Fakik Ort.±ss.	Psödo fak Ort.±ss.
<b>Santral Maküla Kalınlığı(µm)</b>				
<b>Preop</b>	481,8 ± 139,3	477,4 ± 133,2	481,8 ± 139,3	408,6 ± 80,6
1.Ay	273,1 ± 95,9	294,3 ± 74,3	273,1 ± 95,9	267,1 ± 52,5
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>		<b>0,000<sup>w</sup></b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>
3.Ay	295,3 ± 95,2	325,2 ± 96,1	295,3 ± 95,2	284,5 ± 99,3
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>		<b>0,000<sup>w</sup></b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>
6.Ay	309,3 ± 79,1	323,2 ± 101,2	309,3 ± 79,1	341,8 ± 160,4
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>		<b>0,000<sup>w</sup></b>	<b>0,000<sup>w</sup></b>

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, w: Wilcoxon test

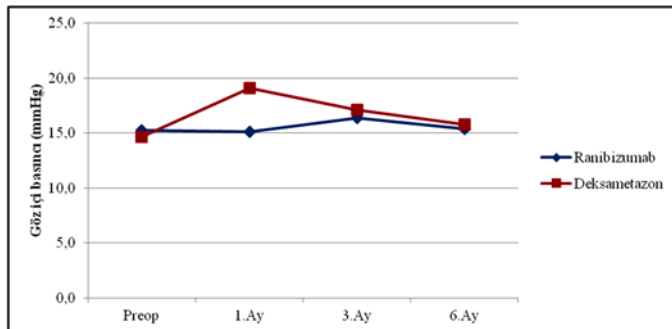
Tablo 5: Her iki grupta enjeksiyon öncesi ve sonrasında göz içi basıncı değerleri

	Ranibizumab		Deksetazon		p
	Ort.±ss.	Medyan	Ort.±ss.	Medyan	
<b>Göz İçi Basıncı(mmHg)</b>					
<b>Preop</b>	15,2 ± 3,2	15,0	14,7 ± 3,0	14,0	0,378 <sup>m</sup>
1. Ay	15,1 ± 2,7	15,0	19,1 ± 5,4	18,0	0,001 <sup>m</sup>
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,943<sup>w</sup></b>		<b>0,000<sup>w</sup></b>		
3. Ay	16,4 ± 4,3	16,0	17,1 ± 4,1	17,0	0,408 <sup>m</sup>
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,055<sup>w</sup></b>		<b>0,001<sup>w</sup></b>		
6. Ay	15,4 ± 2,9	15,0	15,8 ± 2,2	15,0	0,478 <sup>m</sup>
<b>Preop'a Göre Değişim p</b>	<b>0,528<sup>w</sup></b>		<b>0,006<sup>w</sup></b>		

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, m: Mann-whitney u test p<0,05, w: Wilcoxon test

Ranibizumab ve deksetazon grubunda enjeksiyon sonrası 1. ayda, 3. ayda ve enjeksiyon sonrası 6. ayda enjeksiyon öncesine göre görme keskinliğindeki artış ve santral maküla kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 2, 3) (p<0,05).

Grafik 1'de her iki gruptaki göz içi basıncı değerlerinin değişimi verilmiştir.



Grafik 1: Ranibizumab ve deksetazon gruplarında göz içi basıncı değişimleri

Gruplar arası analiz için her iki grupta 1. ayda, 3. ayda ve 6. ayda elde edilen farklar hesaplandı ve değerlendirme bu farklar üzerinden yapıldı.

İnjeksiyon sonunda elde edilen değerler direkt olarak gruplar arasında karşılaştırıldığında; görme keskinliği ve merkezi maküla kalınlığı parametreleri açısından ölçüm yapılan 1. ay, 3. ay ve 6. ayda anlamlı bir fark bulunamadı.

Yapılan GİB ölçümleri, tüm kontrollerde deksetazon grubunda, ranibizumab grubuna göre daha yüksekti ve 1. ayda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Enjeksiyon yapılan hiçbir hastada endoftalmi, retina dekolmanı, üveit, skleral perforasyon, konjonktival nekroz ve vitreus hemorajisi rastlanmadı. Deksetazon grubunda bir hastada katarakt gelişti. Hastaya katarakt cerrahisi uygulandı. Enjeksiyon sonrasında deksetazon grubunda 8 hastada yeni gelişen oküler hipertansiyon tespit edilirken, ranibizumab grubunda 2 hastada yeni gelişen oküler hipertansiyon tespit edildi. Bu hastalara antiglokomatöz ilaç başlandı.

## Tartışma

Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde uzun yıllar BVOs sonuçlarına göre argon lazer standart tedavi olarak uygulanmıştır. Bu çalışmaya göre lazer tedavisi alan gözlerde almayanlara göre 36. ayda en az 10 harflik kazanım elde edildiği

gösterilmiştir. Ancak lazer tedavisine rağmen %12 hastada görme keskinliğinde azalma gözlenmiştir.<sup>1</sup> Bu nedenle daha etkin tedavi arayışlarına gidilmiştir. Günümüzde RVDT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde anti-VEGF ajanlar ve kortikosterooidlerin kullanımı yaygınlaşmıştır.

Bu çalışmada retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ranibizumab ve deksametazon implantının görsel ve anatomik sonuçları ve olası komplikasyonları değerlendirilmiştir.

Suda çözünen, potent bir kortikosteroid olan deksametazon uzun süreli ilaç salınımı yapan bir implant şeklinde uygulanabilir. İmplant 0,7 mg deksametazon içerir ve etki süresi yaklaşık 6 aydır. Fakat yapılan çalışmalar laboratuvar şartlarında implantın etkinliğini 6 ay olarak belirtse de, implantın klinik etkinliği ikinci aydan itibaren düşmeye başlar.<sup>15</sup> GENEVA çalışmasında sham grubuna göre deksametazon implantı yapılan grupta belirgin derecede görme kazanımı ve anatomik düzelmeye olduğu ve 6. aya kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Buna göre 6 aylık tedavi protokolleri önerilmiştir.<sup>14</sup> Daha sonra yapılan çalışmalarda ise deksametazon etkisinin 6 aya kadar uzun sürmediği ve tekrar enjeksiyonlara 4. ve 5. aylar arasında ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.<sup>7</sup> SOLO çalışmasında 54 göze deksametazon implantı uygulanmış ve 3. aydan sonra etkinin azaldığı ve %40,7 göze erken enjeksiyon yapıldığı bildirilmiştir.<sup>16</sup> Bizim çalışmamız da bu çalışmaları destekler nitelikte olup, deksametazon implantı sonrası görme keskinliğinde ilk 2 ay hızlı bir artış gözlemlendiği ikinci aydan itibaren artışın yavaşladığı ve altıncı aya doğru gittikçe azaldığı gözlemlendi. Tek doz implantın görme keskinliğine etkisi 2. aydan itibaren azalsa da, 6. ayda hala enjeksiyon öncesine daha yüksek seviyede idi. Bu sonuçlar retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde deksametazon implant enjeksiyonunun görsel ve anatomik sonuçlar için etkili olduğunu göstermektedir.

Elli olgu ile yapılan bir çalışmada RVT ve diyabete bağlı maküla ödemi olgularında intravitreal deksametazon ile tüm hastalarda santral maküla kalınlığında azalma tespit edilmiştir. SMK'daki en fazla azalma görme keskinliği artışı ile uyumlu olarak 2. ayda tespit edildi. Benzer şekilde maküla kalınlığındaki azalma 2. aydan itibaren azaldı ve 6. ayda başlangıç seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmadı.<sup>17</sup> GENEVA çalışmasında da implantın görme keskinliği ve maküla ödemi üzerine olan etkisinin 3-4 aydan sonra azaldığı bilinmektedir. Ancak 6 aydan daha sık deksametazon implant uygulamasına steroide bağlı yan etkileri arttıracığı bildirilmektedir.<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda birinci ay sonunda başlayan maküla kalınlığındaki azalma altıncı ay sonuna kadar azalarak devam etti ve 6. ay dahi başlangıç seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İntravitreal deksametazon implantı uygulamasında beklenen yan etkilerin başında katarakt gelişimi ve göz içi basıncı artışı gelmektedir. Çok merkezli ve yaklaşık 1.200 hastayla yapılan GENEVA çalışmasında hastaların %16'sından azında 25 mmHg'nin üzerinde bir göz içi basıncıyla karşılaşılmış ve ilk 6 ay içinde %25,5 hastada antiglokomatöz damla tedavisi uygulanmıştır. Bu durum

medikal tedavi ile rahatlıkla kontrol altına alınmıştır. İntraoküler basınç yükselmesi en sık deksametazon implantasyonundan 60 gün sonra görülmüştür.<sup>14</sup> CHROME çalışmasında ise %17,5 oranında antiglokomatöz ilaç kullanımı bildirilmiştir.<sup>20</sup> Bizim çalışmamızda da 8 (%25,8) hastada göz içi basınç artışı görmemize rağmen basınç artışının daha erken dönemde ortaya çıktığını ve antiglokomatöz ilaçlarla ikinci aydan sonra düştüğünü ve stabilize olduğunu gözlemledik. İntraoküler hipertansiyonun 60. günden sonra normale dönmesi de diğer çalışmaları destekler nitelikteydi.

Deksametazon implantın en önemli oküler yan etkilerinden birisi de katarakt gelişimidir. GENEVA çalışmasında tek bir enjeksiyondan sonra katarakt gelişiminde anlamlı bir risk gözlenmemişse de 2 enjeksiyondan sonra kontrol grubunda %5,7 olan katarakt oranı; deksametazon grubunda %29,8'dir.<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda da tek doz deksametazon implant sonrası hastalarımızın 1 (%3,2) tanesinde katarakt gelişimi izlendi ve hastaya katarakt cerrahisi uygulandı. Literatüre göre katarakt cerrahisi gerektiren hastamızın düşük oranda olmasını hastalarımızın enjeksiyon sonrası takip süresinin 6 ay olmasına ve tek doz implant uygulanmasına bağlayabiliriz.

Sonuç olarak, intravitreal deksametazon implant RVT'de maküla ödeminde bağlı görme kaybının azaltılmasında ve santral maküla kalınlığını azaltmada etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olup, steroid ihtiva etmesi nedeni ile göz içi basınç takibinin dikkatle yapılması gerekmektedir.

Ranibizumab, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş, bütün VEGF izoformlarını inhibe eden bir antikordur. Campochiaro ve ark.nın<sup>3</sup> yaptığı çalışmada SRVT ve RVDT tanımlı 40 hastanın olduğu bir çalışmada maküla ödeminin %90 olarak azaldığı bildirilmiştir. Kinge ve ark.<sup>18</sup> tarafından yapılan, 6 aylık, çift kör, prospektif, sham kontrollü bir çalışma olan ROCC çalışmasında, ranibizumab tedavisi ile EİDGK ve santral maküla kalınlığı sonuçlarında görülen iyileşmeler sham tedavisinde gözlenenlerden anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da 3 enjeksiyon sonrasında görme keskinliği önce hızlı bir artış göstermiş sonrasında altıncı aya kadar herhangi bir ek enjeksiyona gerek kalmadan düzeyini korumayı başarmıştır.

BRAVO ve CRUISE çalışmasında RVT hastalarında 6 aylık takip süresince vitre içi ranibizumab enjeksiyonlarının görme keskinliğinde ve maküler ödemde hızlı bir iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Ayrıca oküler ve sistemik güvenilirlik yönünden olumlu sonuçlar bildirilmiştir.<sup>12,13</sup> BRAVO çalışmasında hastalara aylık 0,3 ve 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. 6. ayda sham grubuna göre ranibizumab enjeksiyonu yapılan her iki grupta da EİDGK istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiş ve maküla kalınlıklarında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Ranibizumab tedavisi etkin bir yöntem olmasına karşılık aylık bir takip gerektirmesi ve enjeksiyon sayısının fazla olması nedeni ile hekim ve hasta arasında uyum problemlerine neden olmakta ve göz ardı edilemez bir mali yük getirmektedir.<sup>12</sup>

İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalarda oluşabilecek göz içi basınç artışlarının değerlendirildiği bir çalışmada

göz içi basınç artışlarının %7 civarına kadar çıkabileceğini ve ileri yaşın bir risk faktörü olduğunu ifade etmektedir.<sup>25</sup> Bizim çalışmamızda da ranibizumab tedavisi alan grupta göz içi basınç artışı olan hastaların her ikisi de 70 yaş üstü hastalar idi. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası daha nadir olarak bildirilmiş olan ani inme, trombovasküler patolojiler, ölümlü sonuçlanan kardiyak şok gibi komplikasyonlar anti-VEGF'lere bağlı sistemik yan etkiler olarak değerlendirilmiştir.<sup>19</sup> Çalışmamıza dahil olan hiçbir olguda sistemik yan etki izlenmedi.

Retina ven dal tıkanıklığına bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde kullanılan ajanların çeşitliliği hangi ajanın tercih edileceği konusunda sorular uyandırmıştır. Bu nedenle anti VEGF ajanlar ve kortikosterooidler ile yapılan geniş kapsamlı çalışmalar karşılaştırılmış ve meta-analizleri yapılmıştır. Mayer ve ark.<sup>21</sup> ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi gelişen 29 göze 12 ayda ortalama 1,5 deksametazon implantı, 25 göze ortalama 3,9 kez 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulamışlar ve iki ajani karşılaştırmışlardır. 12. ayda her iki grupta da santral maküla kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde artış gözlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ranibizumab yapılan gözlerde görme keskinliğindeki artışın daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup> Buffet ve ark.<sup>22</sup> ranibizumab ve deksametazon implantı uygulanan gözleri geriye dönük olarak incelemişlerdir. Her iki tedavi yönteminin de etkili olduğu gösterilmiş ancak birbirine olan üstünlükleri tartışılmamıştır. Randomize kontrollü 14 çalışmanın incelendiği bir derlemede ranibizumab ve intravitreal deksametazon implantı uygulamalarının retina ven dal tıkanıklığı tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>23</sup>

COMRADE-C çalışmasında ise ranibizumab 0,5 mg (PRN) ile deksametazon implantın bire bir karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. 6 aylık bu çalışmada farmakolojik etkinlik ve güvenliliğin karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmanın 6. ayında ranibizumab PRN uygulanan hasta grubunda, deksametazon implant grubuna göre

EİDGK kazancı daha yüksek ve SMK'daki azalma da daha belirgin olarak saptanmıştır.<sup>24</sup> Bizim çalışmamızda ise her iki grup arasında EİDGK artışı ve santral maküla kalınlığında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda 6 aylık sonuçlar verilmiştir. Ranibizumab ve deksametazon implantı sonrası görme keskinliklerinde artış izlenmiştir. Santral maküla kalınlık ortalamalarına bakıldığında her iki tedavi de etkin bulunmuştur. Görme keskinliğindeki artış ve maküla kalınlığındaki azalma karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Deksetazon implantın etkisinin 2. aydan sonra azaldığı gözlenmiştir. Yapılan GİB ölçümleri, tüm kontrollerde deksametazon grubunda, ranibizumab grubuna göre daha yüksektir ve 1. ayda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlayıcı tarafları; hasta sayısının az olması ve çalışmanın geriye dönük olarak dizayn edilmesidir. Çalışmamız gerçek yaşam verilerinden alındığı için 6 aylık süre içerisinde yapılan maksimum ranibizumab enjeksiyon sayısının 3 enjeksiyonun üzerine çıkmadığı görülmüş ve daha fazla enjeksiyon yapılabilen hastaların ise istatistiksel analizlere katkısı olmadığı için çalışmaya dahil edilememiştir.

Sonuç olarak, RVT'ye bağlı maküla ödeminde belirli bir süre boyunca 3 yükleme doz uygulanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonları ve tek doz deksametazon implantının görme keskinliği ve santral maküla kalınlığındaki azalma üzerine etkileri benzer bulunmuştur. Her iki tedavi ile de anatomik sonuçların ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlerinin anlamlı iyileşmelerle sonuçlandığını ve iki tedavinin de etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu söylenebilir. Ancak intravitreal ranibizumab tedavisinin intraoküler hipertansiyon gelişiminde deksametazon implanta göre daha güvenilir olduğunu söyleyebiliriz.

## Kaynaklar

1. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon Laser Photocoagulation for Macular Edema in Branch Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:133-41
3. Campochiero PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16(4):791-9.
4. Özmen MC, Özdek Ş. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı gelişen maküla ödeminde güncel tedavi yöntemleri. *Retina-Vitreus* 2008;16(1):1-8
5. Saatci Ali O. Laser applications formacular edema due to retinal vein occlusions. *T Klin J Ophthalmol-Special Topics* 2013; 6(1): 136-9
6. Ferris FL III, Patz A. Macular Edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28:452-61.
7. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol.* 2013 Aug;97(8): 1040-4.
8. Querques G, Cascavilla ML, Cavallero E, et al. Changes in macular function after ozurdex for retinal vein occlusion. *Optom Vis Sci* 2014 Jul;91(7):760-8.
9. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased Vascular Endothelial Growth Factor Levels in the Vitreous of Eyes with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118: 445-50.
10. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al.: Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol.*2002;120:1644-50.
11. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Tatsugawa M, Shimada K, Eguchi S. Vitreous inflammatory factors and serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2012;32(1):86-91.
12. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al; 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(6):1102-12.
13. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al; 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(6):1124-33.
  14. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1134-46
  15. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:80-86.
  16. Beztas A, Spital G, Höhn F et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow up-The SOLO study. *Acta ophthalmologica*, 2013 91:340-7.
  17. Taner Kar, Yavuz Cakir, Yildiray Yildirim, Ali Ayata. Results of dexamethasone implant in macular edema of variable etiologies. *Medicine Science* 2016;5(3):761-6
  18. Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion:results from the sham-controlled ROCC study. *Am J Ophthalmol* 2010;150(3):310-4.
  19. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Gambicorti E, Romano MR, Costagliola C. Thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for neovascular age-related macular degeneration: an overview. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13:785-802.
  20. Wai-Ching L, Albani D, Yoganathan P et al. Real- World assessment of intravitreal dexamethasone implant in patients with macular edema: the ChrOMEe study. *Clinical Ophthalmology* 2015; 9:1255.
  21. Mayer WJ, Hadjigoli A, Wolf A, et al. Comparison of intravitreal dexamethasone implant versus intravitreal ranibizumab as a first-line treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Klin Mobil Augenhelkd* 2015 Nov;232(11):1289-96
  22. Buffet S, Fajnkuchen F, Buffet M, Ayrault S, et al. *Ophthalmologica*. 2014;232(4):216-22. doi: 10.1159/000365639. Epub 2014 Nov 19.
  23. Glanville J, Patterson J, McCool R, et al. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmol*. 2014 Jan 21;14:7. doi: 10.1186/1471-2415-14-7. Review.
  24. Hoerauf H, Feltgen N, Eter N, et al. Efficacy and Safety of 0.5 mg Ranibizumab Compared with Intravitreal Implant Containing 0.7 mg Dexamethasone in Patients with Central Retinal Vein Occlusion Over 6 Months: The COMRADE-C Study. *Ophthalmologica*. 2014;232 Suppl 2:1-98.
  25. Reis GM, Grigg J, Chua B, Lee A, Lim R, Higgins R, Martins A, Goldberg I, Clement CI. Incidence of Intraocular Pressure Elevation following Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Age-related Macular Degeneration. *J Curr Glaucoma Pract*. 2017 Jan-Apr;11(1):3-7.)