

# Santral Retina Ven Tıkanıklıklarındaki Makula Ödemi Tedavisinde Deksametazon İmplant Uygulamaları: Altı Aylık Sonuçlar

## Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: Six Months Results

Elvan Alper ŞENGÜL,<sup>a</sup>  
Özgür ARTUNAY,<sup>b</sup>  
Esra TÜRKSEVEN KUMRAL,<sup>c</sup>  
Melda YENEREL,<sup>c</sup>  
Rifat RASİER,<sup>a</sup>  
Nazlı Gül YALÇIN,<sup>a</sup>  
Erdal YÜZBAŞIOĞLU,<sup>a</sup>  
Tomris ŞENGÖR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>b</sup>Göz Hastalıkları Kliniği,  
Medicine Hospital Güneşli,  
<sup>c</sup>Göz Hastalıkları Kliniği,  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 01.11.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Elvan Alper ŞENGÜL  
Şişli Florence Nightingale Hastanesi,  
Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ealper\_sengul@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Santral retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminde kullanılan intravitreal deksametazon implantın tek bir uygulama sonrası altı aylık sonuçlarının değerlendirilmesi. **Gereç ve Yöntemler:** Santral retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi tanısı alan ve intravitreal deksametazon implant uygulanan 22 hastanın 22 gözüne ait bulgular geriye dönük değerlendirildi. Hastalar enjeksiyonlardan sonra 1, 7, 30, 90 ve 180. günlerde kontrol edildi. Hastaların en iyi görme keskinliği her vizitte Snellen eşeli ile ölçüldü ve sonuçlar ETDRS harf skorlamasına çevrildi. Hastalara her vizitte biyomikroskopik muayene, göz içi basıncı ölçümü, fundoskopik muayene ve optik koherens tomografi yapıldı. **Bulgular:** Hastaların görme keskinliği artışı 1. gün 1,1±1,5; 7. gün 2,9±1,8; 30. gün 8,5±1,9; 60. gün 9,8±4,7; 90. gün 8,0±1,8 ve 180. gün 4,0±1,3 harf olarak saptandı. Hastaların en fazla görme keskinliği yanıtı ikinci ayda tespit edildi ve görme keskinliği artışı üçüncü aydan itibaren azalmaya başladı. Makula kalınlığındaki azalma, 1. gün -14±7,8; 7. gün -71±12,8; 30. gün -132±11,4; 60. gün -205±5,4; 90. gün -140±6,6 ve 180. gün -120±7,6 µm olarak ölçüldü. Makula kalınlığında üçüncü aydan sonra tekrar artış eğilimi saptandı. **Sonuç:** Tek doz uygulanan intravitreal deksametazon ile klinik olarak anlamlı görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma sağlanmaktadır. Kazanılan bu pozitif etki üçüncü aya kadar en yüksek seviyeye ulaşmakta ve altıncı aya kadar azalmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İntravitreal enjeksiyon; makula ödemi; retinal ven tıkanıklığı

**ABSTRACT Objective:** To determine six-month results after a single application of dexamethasone intravitreal implant used in macular edema following central retinal vein occlusion (CRVO). **Material and Methods:** The findings of 22 eyes of 22 patients diagnosed (ME) macular edema following control retinal vein occlusion CRVO were evaluated retrospectively. Patients were examined in 1, 7, 30, 90 and 180 days after injection. The best visual acuity of patients was measured by Snellen chart at each visit, and the results were converted to ETDRS letters scoring. Biomicroscopy, tonometry, funduscopy and optic coherence tomography (OCT) were made in every visit. **Results:** Visual acuity increase was 1.1±1.5, 2.9±1.8, 8.5±1.9, 9.8±4.7, 8.0±1.8, 4.0±1.3 letters in 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup> and 180<sup>th</sup> day respectively. The maximum response of the patients visual acuity was observed in the second month and visual acuity increase began to decline from the third month. The reduction in macular thickness in patients was 14±7.8, 71±12.8, 132±11.4, 205±5.4, 140±6.6, 120±7.6 µm in day 1, 7, 30, 60, 90 and 180 respectively. Macular thickness showed an increase trend after third months. **Conclusion:** Clinically significant improvement in visual acuity and macular thickness reduction is provided with single application of dexamethasone intravitreal implant IVD. This positive effect reached the maximum level in third months and started to decrease by sixth months.

**Key Words:** Intravitreal injections; macular edema; retinal vein occlusion

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2016;25(1):30-5

doi: 10.5336/ophthal.2015-46854

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), retina ven dal tıkanıklığından (RVDT)'dan daha az görülmesine rağmen, görme keskinliğinde azalma yapan ve sık görülen bir retina damarsal hastalığıdır.<sup>1-4</sup> SRVT'ye bağlı

görme keskinliği azalmasının en sık sebebi makula (MÖ) ödemidir.<sup>5,6</sup>

Retina ven tıkanıklıklarında oluşan MÖ patogenezi tam olarak anlaşılmasa da artmış venöz basınca bağlı artmış hidrostatik basınç, prostaglandinler ve 'nterl,k'n IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı, endotelial sıkı bağlantı proteinlerinde harabiyet ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi vasküler geçirgenliği artırıcı faktörlerin artması gibi faktörlerin bir veya birkaçının birarada bulunduğu düşünülmektedir.<sup>7,8</sup>

SRVT'ye bağlı MÖ tedavisinde intravitreal ranibizumab, bevasizumab, triamsinolon veya deksametazon enjeksiyonu kullanılmıştır.<sup>8-16</sup> Lipofilik bir kortikosteroid olan triamsinolonun aksine suda çözünen deksametazonun intravitreal kullanımının, göz içi basıncını daha az artırdığı ve katarakt oluşumunu daha az uyardığı bildirilmiştir.<sup>17-21</sup>

Deksametazon, suda çözünen, etkili ve intravitreal boşluğa verilebilen bir steroiddir. İntravitreal deksametazon implantı (İVD) olan Ozurdex (OZURDEX, Allergan, Inc., Irvine, California), yavaş salınımlı ve laktik asit ve glikolik asit içeren biyodözünür bir kopolimerdir. Pars planadan 22 G tek kullanımlık enjektörü ile uygulanır. İçeriğindeki deksametazon, sistemik dolaşıma geçmeden, kan retina bariyerini kullanmadan vitreusta yoğunlaşmakta ve kuvvetli antiinflamatuvar ve anti-VEGF etki göstermektedir. İVD implantı ile yapılan çalışmalarda, İVD uygulanan MÖ bulunan hastalarda görme keskinliğinin arttığı ve makula kalınlığının azaldığı gösterilmiştir. Farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar implantın etkinliğini altı ay olarak belirtse de, implantın klinik etkinliği ikinci aydan itibaren düşmeye başlamaktadır.<sup>20-24</sup>

Bu çalışmada, SRVT'ye bağlı MÖ tedavisinde uyguladığımız tek doz 0,7 mg deksametazon implantının klinik etkinliği ve bu etkinliğin süresinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Nisan 2013-Eylül 2013 tarihleri arasında SRVT'ye bağlı MÖ tanısı alan ve İVD uygulanan 22 hastanın 22 gözüne ait bulgular geriye dönük olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza dâhil edilme kriterleri; SRVT'ye bağlı MÖ sebebiyle görme azalması bulunması, enjeksiyon anında MÖ'nün altı aydan eski olmaması ve hastaların MÖ sebebiyle başka bir tedavi almamış olmasıdır. Makula ödemi, optik koherens tomografi ile ölçülen makula kalınlığının  $\geq 250 \mu\text{m}$  olmasıdır.

Çalışmamıza dâhil edilmeme kriterleri; izlemi altı aydan kısa olanlar, epiretinal membranı olanlar, aktif retinal ve optik disk neovaskülarizasyonu bulunanlar, aktif veya geçirilmiş koroid neovaskülarizasyonu bulunanlar, rubeoz iridisi bulunanlar, afak olanlar, ön kamara lensi bulunanlar, arka kapsüler defekti bulunanlar, oküler hipertansiyon veya glokom sebebiyle tedavi alanlar, kataraktı bulunanlar, diyabet veya başka bir sistemik hastalığı bulunanlar, daha önce MÖ sebebiyle tedavi edilenler, görme keskinliğini azaltacak herhangi bir hastalığı bulunanlar, flresein anjiyografisi (FA) makula iskemisi bulunanlar ve herhangi bir hastalık sebebiyle sistemik steroid veya antikoagülan kullananlar olarak belirlendi.

Göz içi enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında gerçekleştirildi. Topikal uygulanan propakaini takiben göz kapakları, kirpikler ve konjonktiva %5'lik povidon iyotla temizlendi. Kapakları açık tutmak için yerleştirilen spekulum takıldıktan sonra topikal veya subkonjonktival anestezi altında, standart 22 G 0,7 mg İVD uygulandı. Psödo fakik gözlere limbustan 3,5 mm, fakik gözlere de 4 mm uzaktan alt temporal kadrandan intravitreal olarak yapıldı. Enjeksiyon sonrası hastalara yedi gün süre ile topikal lomefloksasin (Okacin, Alcon) günde dört kez kullanılmak üzere verildi.

Hastalar enjeksiyonlardan sonra 1, 7, 30, 60, 90 ve 180. gün kontrol edildi. Hastaların en iyi görme keskinliği her vizitte Snellen eşeli ile ölçüldü ve sonuçlar ETDRS harf skorlamasına çevrildi. Ayrıca hastalara her muayenede biyomikroskopik muayene, göz içi basıncı ölçümü, göz dibi muayenesi ve OKT (Optovue Inc., Fremont, California) yapıldı. Foresein anjiyografisi enjeksiyon öncesi, 90. ve 180. günlerde yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmamıza Nisan 2013- Eylül 2013 tarihleri arasında SRVT tanısı alan, 0,7 mg İVD uygulanan ve altı aylık izlemlerini tamamlayan hastalar dâhil edildi.

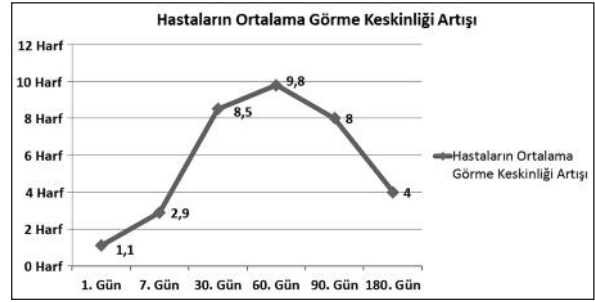
Çalışmaya dahil edilen hastaların kadın/erkek oranı 12/10 (%55/%45). Hastaların ortalama yaşları ise 64,9±5,4 yıldır (59-71 idi). On beş (% 68) hasta psö-dofakik, 7 (%32) hasta fakik idi. Hastaların başlangıç ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 44,2 harf ( $20/125^{-1}$ ) (35-52 harf) ve ortalama merkezi makula kalınlığı 515,4 µm (495-598) olarak saptandı.

Hastaların ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliği artışı 1. gün 1,1±1,5 (0-5); 7. gün 2,9±1,8 (0-10); 30. gün 8,5±1,9 (3-13); 60. gün 9,8±4,7 (5-17); 90. gün 8,0±1,8 (4-18) ve 180. gün 4,0±1,3 (2-16) harf olarak saptandı. Tek doz İVD uygulanan hastalarda görme keskinliğinde artış tespit edildi ve bu artışın en fazla ikinci ayda olduğu görüldü. Görme keskinliğindeki artış üçüncü aydan itibaren azalmaya başladı (Şekil 1).

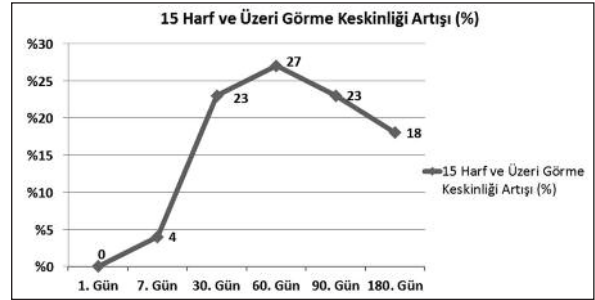
Yüz seksen gün sonunda, İVD uygulanan 20 gözün 15 (%75)'inde görme keskinliğinde artış saptanırken, İVD uygulanan 5 (%25) hastada görme keskinliği azaldı. Dört (%20) hastada 15 harf ve üzeri görme keskinliği artışı saptanırken, 2 (%10) hastada 15 harf ve üzeri görme keskinliği azalması.

On beş harf ve daha üzeri görme keskinliği artışı olan göz sayısı 1 günde 0 (%0), 7. günde 1 (%4,5), 30. günde 5 (%23); 60. günde 6 (%27); 90. günde 5 (%23) ve 180. günde 4 (%18) olarak bulundu. Uygulanan tek doz İVD'ye en fazla yanıt ilk üç ayda saptandı (Şekil 2). Enjeksiyon öncesinde 5 (%23) hastada ve 180. günde 2 (%9) hastada 15 harf ve üzeri görme keskinliği azalması tespit edildi. 180. günde 15 harf ve üzeri görme keskinliği azalması olan her iki hastada da 90. günde yapılan FA'da floresein anjiyografide makula iskemisi saptandı.

Hastaların makula kalınlığındaki azalma 1. gün 14±7,8 µm (0-47); 7. gün 71±12,8 µm (10-124); 30. gün 132±11,4 µm (50-214); 60. gün 205±5,4 µm (50-322); 90. günde 140±6,6 µm (40-312) ve 180. günde 120±7,6 µm (20-205) olarak ölçüldü. Makula



ŞEKİL 1: Hastaların intravitreal enjeksiyon sonrası ortalama görme keskinliği artışı 60. gün en yüksek seviyede iken, bu artış 180. güne kadar azalmaktadır.



ŞEKİL 2: 15 harf ve üzeri görme keskinliği artışı 60. güne kadar bir artış gözlerken, bu pozitif etki 180. güne kadar azalmaktadır.

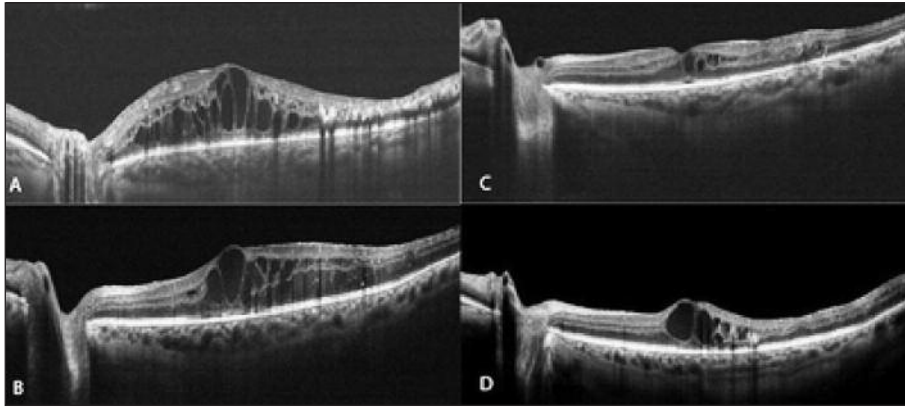
kalınlığında üçüncü aydan sonra tekrar artış eğilimi saptandı (Resim 1, Şekil 3).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 7 (%32)'si fakik idi. Altı aylık izlem esnasında hastaların hiçbirinde katarakt gelişimi izlenmedi. Fakik ve psö-dofakik hastalar arasında görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p < 0,001$ ).

Hastalarda göz içi basıncı yüksekliği en sık 60. gün görüldü. Göz içi basıncında, 4 (%18) hastada  $< 5$  mmHg, 2 (%9) hastada  $< 10$  mmHg ve 2 (%9) hastada  $\geq 10$  mmHg artış tespit edildi. Bir (%4,5) hastada topikal glokom damlası verildi. Hiçbir hastada 180 günden sonra glokom damlası tedavisine gerek kalmadı.

## TARTIŞMA

SRVT'ye bağlı MÖ tek taraflı görme keskinliği azalmasının sık nedenlerinden biridir. Hâlen SRVT'de yapılmış en büyük çok-merkezli çalışma olan "Santral Retina Ven Tıkanıklığı Çalışması"nda, ön segment neovaskularizasyonunu önlemek için uygula-



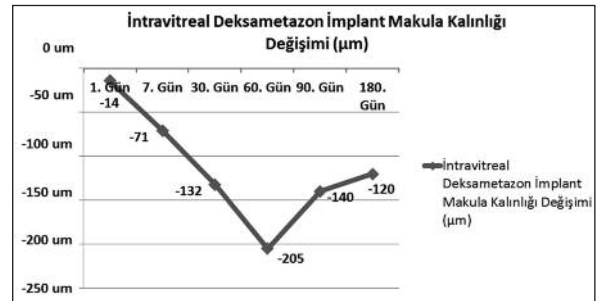
**RESİM 1:** a) Enjeksiyon öncesi optik koherens tomografideT'de santral retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi görülmekte. b) Enjeksiyon sonrası 1. hafta makula kalınlığında 71 µm'luk azalma c) Enjeksiyon sonrası 60. gün makula kalınlığında en fazla azalma görülmekte (205 µm) d) Enjeksiyon sonrası 180. günde makula kalınlığının bir miktar arttığı görülmekte (120 µm).

nan panretinal fotokoagülasyon dışında herhangi bir tedavinin etkinliği olmadığı bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada SRVT'ye bağlı MÖ tedavisinde ve artmış hidrostatik basıncın azaltılmasında ranibizumab, bevacizumab, intravitreal triamsinolon ve İVD gibi medikal yöntemler ile beraber optik sinir kılıf dekompresyonu ve radial optik nörotomi gibi çeşitli cerrahi tedavi yöntemleri de tanımlanmıştır.<sup>8-16,25-27</sup> Özellikle cerrahi yöntemlerin etkinliği gösterilemediğinden ve yüksek komplikasyon oranları sebebi ile yaygın kullanım alanı bulamamışlardır.<sup>28-30</sup>

Anti-VEGF antikoru olan ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma AG, İsviçre) ve çözünebilir VEGF reseptörü olan afliberceptin (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Almanya) SRVT hastalarında MÖ azalttığı ve görme keskinliğini artırdığı gösterilmiştir. Anti-VEGF'lerin tedavide yararlılığı gösterilmiş olmasına rağmen, hastaların psikolojik ve finansal sorunlarını azaltmak için uygulanan enjeksiyon sayısını azaltma ihtiyacı doğmuştur.<sup>31,32</sup>

SRVT'ye bağlı MÖ bulunan ondört hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada hastalara yavaş salınımlı fluosinolon asetonid intravitreal implant (Retisert; Bausch and Lomb, Rochester, NY, ABD) uygulanmıştır. Birinci yılın sonunda hastalarda görme keskinliğinde artış ve OKT'de makula kalınlığında azalma saptansa da fakik hastaların hep-



**ŞEKİL 3:** İntravitreal enjeksiyon sonrası makula kalınlığında benzer bir etki görülmekte. Makula kalınlığındaki bu azalma en fazla 60. güne denk gelmektedir.

sinde katarakt ve hastaların %92'sinde glokom gelişmiştir.<sup>33</sup>

İVD implantın RVDT ve SRVT'ye bağlı MÖ bulunan hastalarda görme keskinliğini artırmada ve makula kalınlığını azaltmada etkili olduğu saptanmıştır. İVD implant grubunda, görme keskinliğinde 15 harf artış olan hasta sayısı ve OKT'de MÖ'de azalma "Sham grubu"na göre anlamlı olarak bulunmuştur.<sup>19,24,34,35</sup> Bizim çalışmamızda, 15 harf ve daha üzeri görme keskinliği artışı olan göz sayısı en fazla 60. günde tespit edildi (%27) ve bu etki azalarak 180. günde %18 seviyesine geriledi.

GENEVA çalışmasında, SRVT ve RVDT'ye bağlı MÖ bulunan 1.267 hastada 0,35 mg ve 0,7 mg İVD tedavisi ile "Sham grubu" karşılaştırılmıştır. Tek İVD uygulaması sonrasında, 15 harf ve üzeri görme keskinliği artışı olan hasta sayısı her iki İVD grubunda "Sham grubuna" göre anlamlı olarak yüksek bulun-



muştur ( $p<0,001$ ). Bu etki 30-90 gün arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmıştır. İntravitreal deksametazon tedavisi alan hastaların kontrol grubuna göre 180 günün sonunda 15 harf ve üzeri görme keskinliği kaybını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az yaşadıkları tespit edilmiştir. SRVT hastalarında 60. gün elde edilen ortalama görme keskinliği artışı 8,7 harfiken 180 günün sonunda ortalama görme keskinliği artışı 0 harftir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda, hastaların ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliği artışı 60. günde  $9,8\pm 4,7$  harf ile en fazla tespit edilmiştir. Bu etki 60. günden itibaren azalarak, 180. günde  $4,0\pm 1,3$  harf seviyesine gerilemiştir.

Retinal ven tıkanıklığına bağlı MÖ olan hastalarda uzun dönem İVD sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların sadece %23,5'inde OKT'de devam eden MÖ saptanmıştır. Hastaların ortalama merkezi makula kalınlığı azalması %44,2 olarak ölçülmüştür. Hastaların ortalama merkezi makula kalınlığı  $496\pm 162$   $\mu\text{m}$ 'den  $277\pm 143$   $\mu\text{m}$ 'ye gerilemiştir.<sup>19</sup> Bizim çalışmamızda, hastaların makula kalınlığındaki azalma 30. günde  $132\pm 11,4$ ; 60. günde  $205\pm 5,4$  ve 180. günde  $150\pm 7,6$  olarak ölçülmüştür. Makula kalınlığında 3. aydan sonra tekrar artış eğilimi saptanmıştır.

Almanya'da 2009-2012 yılları arasında 0,7 mg İVD uygulanan retinal ven tıkanıklığı hastalarının geriye dönük tarandığı bir çalışmada, İVD'nin iyi tolere edilen ve etkili bir tedavi olduğu bildirilmiştir. SRVT hastalarında ortalama 4,52 ayda tekrar enjeksiyona ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. Hastaların %20'sinde göz içi basıncı 25 mmHg'nin üzerine çıkmıştır ve göz içi basıncı yükselen hastaların %34'üne glokom ilacı başlanmıştır.<sup>36</sup> Bizim çalışmamızda, %15 hastamızda göz içi basıncı artışı saptanırken, bu hastaların sadece %5'inde ilaç tedavisine gerek duyulmuştur. Hiçbir hastada 180 günden sonra ilaç tedavisine gerek duyulmamıştır. Çalışma sonunda hiçbir hastamızda katarakt gelişmemiştir.

## SONUÇ

Tek doz uygulanan İVD implant SRVT'ye bağlı makula ödeminde etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. İlacın etkinliği 90. günde en yüksek seviyede, etkinlik 90. günden itibaren azalmaya başlar. İntravitreal deksametazon implant SRVT hastalarında, makula kalınlığını azaltmada ve görme keskinliğini arttırmada etkili olan bir tedavi yöntemidir.

## KAYNAKLAR

1. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008; 33(2):111-31.
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. Özbayrak AN, Gündüz K, Zengin N, Özbayrak H, Okka M, Okudan S. [Clinical findings in retinal vein occlusions]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1995;4(3):203-9.
4. Özyol E, Atmaca LS. [Retinal vein occlusion]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007;16(1):56-66.
5. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115(4):486-91.
6. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1113-23.e15.
7. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. *Penn State Retina Research Group. Diabetes* 1998;47(12):1953-9.
8. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16(4):791-9.
9. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, 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.
10. Eken V, Batioğlu F, Özmert E. [Efficacy of intravitreal ranibizumab (Lucentis®) injection for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion]. *Ret-Vit* 2011;19(2):108-12.
11. Küsbeci T, İnan ÜÜ, Yavaş G, İnan S, Tümer E, Ermiş SS. [Long-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion]. *Ret-Vit* 2009;17(2):88-92.
12. Pai AS, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramanian G, Yadav NK, Shetty BK, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):601-6.
13. Dink X, Li J, Hu X, Yu S, Pan J, Tang S. Prospective study of intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31(5):838-45.

14. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone acetate for the treatment of central retinal vein occlusion in young patients. *Retina* 2004;24(2):324-7.
15. Haller J, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117(6):1134-46.e3.
16. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125(3):309-17.
17. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, Barile GR, Weissman H, Del Priore LV, et al. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 2005;25(7):846-50.
18. Karacorlu M, Özdemir H. [Intravitreal triamcinolone acetate in the treatment of macular edema secondary to the central retinal vein occlusion]. *T Oft Gaz* 2003;33(6):742-9.
19. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, Barak A, Loewenstein A. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2013;27(1):65-71.
20. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, Lightman S, Lindfield D, Liolios V, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol* 2013;97(8):1040-4.
21. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, Kuppermann BD, Wong TY, Mitchell P, et al. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology* 2012;119(6):1190-8.
22. Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, Lin T, Orilla WC, Ghosn CR, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4605-9.
23. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):80-6.
24. Querques G, Cascavilla ML, Cavalero E, Triolo G, Querques L, Lattanzio R, et al. Changes in macular function after ozurdex for retinal vein occlusion. *Optom Vis Sci* 2014;91(7):760-8.
25. Dev S, Buckley EG. Optic nerve sheath decompression for progressive central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30(3):181-4.
26. Weizer JS, Stinnett SS, Fekrat S. Radial optic neurotomy as treatment for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):814-9.
27. Williamson TH, Poon W, Whitefield L, Strothoudis N, Jaycock P. A pilot study of pars plana vitrectomy, intraocular gas, and radial neurotomy in ischaemic central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003;87(9):1126-9.
28. Yamamoto S, Takatsuna Y, Sato E, Mizunoya S. Central retinal artery occlusion after radial optic neurotomy in a patient with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):206-7.
29. Takaya K, Suzuki Y, Nakazawa M. Massive hemorrhagic retinal detachment during radial optic neurotomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(2):265-7.
30. Strauss RW, Priglinger SG, Alge CS, Grueterich M, Haritoglou C. Persistent serous retinal detachment after radial optic neurotomy [letter]. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(7):718-20.
31. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. 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.e1.
32. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012;119(5):1024-32.
33. Ramchandran RS, Fekrat S, Stinnett SS, Jaffe GJ. Fluocinolone acetate sustained drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. *Am J Ophthalmol* 2008;146(2):285-91.
34. Gado AS, Macky TA. Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomized comparison. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42(7):650-5.
35. Pichi F, Specchia C, Vitale L, Lembo A, Morara M, Veronese C, et al. Combination therapy with dexamethasone intravitreal implant and macular grid laser in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):607-15.
36. Augustin AJ, Holz FG, Haritoglou C, Mayer WJ, Bopp S, Scheuerle AF, et al. Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2015;233(1):18-26.