



## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.  
2019; 33 (2): 89 - 93  
http://www.fusabil.org

Yavuz ORUÇ<sup>1,a</sup>  
Berrak ŞEKERYAPAN GEDİZ<sup>1,b</sup>

<sup>1</sup> Fethi Sekin Şehir Hastanesi,  
Göz Kliniği,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Ulucanlar Göz Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Göz Kliniği,  
Ankara, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0002-0146-4718

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0002-3456-1178

### Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Gelişen Maküla Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Sonuçları

**Amaç:** Retina ven tıkanıklığına bağlı oluşan maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ve santral fovea kalınlığı değişikliklerini incelemek.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tanısı olarak takip edilen intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 21 hastanın 21 gözü incelendi. Olgulara birer ay aralıklarla izlenerek 3 doz intravitreal 1.25 mg/0.05 mL bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. Görme keskinliği (GK), santral fovea kalınlıkları (SFK) ve komplikasyonlar kayıt edildi. Verilerin karşılaştırılmasında t-test kullanıldı, P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların genel yaş ortalaması 62.14±9.4 yıl (46-84) idi. Hastaların enjeksiyon öncesi santral fovea kalınlığı ortalaması 548.0±227.8 µm iken, enjeksiyon sonrası 1.ay 272.8±128.6 µm ve 3.ay 269.6±125.7 µm olarak bulundu. Preoperatif santral fovea kalınlığına göre, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay santral fovea kalınlıklarında azalma saptanmıştır. SFK'da görülen tüm bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (P<0.05). Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliği ortalaması 0.72±0.45 logMAR (0.10–2.0) iken, enjeksiyon sonrası 1.ay 0.39±0.41 logMar (0.0–1.1) ve 3.ay 0.41±0.38 logMar (aralık; 0.0–1.3) olarak bulundu.

**Sonuç:** Hastaların enjeksiyon öncesine göre 1. ayda ve 3. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı (P<0.05).

**Anahtar Kelimeler:** Retina ven tıkanıklığı, maküla ödemi

#### The Results of Intravitreal Bevacizumab Injection by Macular Edema Associated with Retina Ven Obstruction

**Objective:** To evaluate visual acuity and central foveal thickness changes after bevacizumab intravitreal injection in the treatment of macular edema due to retinal vein occlusion.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, 21 eyes of 21 patients who underwent bevacizumab intravitreal injection with diagnosis of macular edema due to retinal vein occlusion were examined. Three doses of intravitreal 1.25mg / 0.05ml bevacizumab injection was applied to the patients with one month intervals. Visual acuity (VA), central foveal thickness (CFT) and complications were recorded. The t-test was used to compare the data and P<0.05 was considered as statistically significant.

**Results:** The mean foveal thickness of the patients before injection was 548.0±227.8 µm, while it was 272.8±128.6 µm in the first month and 269.6±125.7 µm in the third month after injection. When compared with preoperative central foveal thickness, a decrease in the thickness of the central fovea was observed in the 1st and 3rd month after the treatment. All these reductions in CFT were statistically significant (P<0.05). The mean visual acuity of the patients before the injection was found as 0.72±0.45 logMAR (0.10–2.0) and 0.39±0.41 logMar (0.0–1.1) at the 1st month after injection and 0.41±0.38 logMar at the 3rd month (range: 0.0–1.3).

**Conclusion:** There was a statistically significant increase in best corrected visual acuity (BCVA) at the 1st and 3rd months after injection when compared with pre-injection values (P< 0.05).

**Key words:** Retinal vein occlusion, macular edema

Geliş Tarihi : 14.05.2019  
Kabul Tarihi : 30.07.2019

#### Yazışma Adresi Correspondence

Yavuz ORUÇ  
Fethi Sekin Şehir  
Hastanesi,  
Göz Kliniği,  
Elazığ - TÜRKİYE

yvzddr@mynet.com

#### Giriş

Retina ven tıkanıklığı (RVT) görme kaybı yapan sebeplerin önemli bir kısmını oluşturan retinal damar hastalığıdır (1). RVT'nin tespiti çoğu zaman poliklinik şartlarında biyomikroskop aracılığı ile midriyatik pupilden yapılan retina muayenesi ile konulabilmektedir. Retinada oluşan hemorajiler, venlerde tortosite artışı, yumuşak veya sert eksuda oluşumu ve retina ödemi RVT için karakteristiklerdir (2).

RVT'ı gelişen olgularda görme keskinliğinde (GK) azalmanın düzeyi makulada oluşan ödeme ve kapiller tıkanıklığın sonucu oluşan retinal hemorajilerin düzeyine bağlı olarak değişmektedir. Retina ve vitreus içinde oluşan hemorajilere bağlı olarak GK'de azalma meydana gelmektedir (3-4). RVT genellikle unilaterale olup yaş ilerledikçe insidansı artmaktadır (5).

RVT'ye bağlı olarak tıkanan damarların distalinde vasküler endotel büyüme faktör (VEGF) salgılanmakta ve bunun sonucunda göz içinde VEGF düzeyinde artma meydana gelmektedir (6). Artan VEGF düzeyleri kan-retina arasındaki bariyerlerinin

işlevini yitirmesine, vasküler yapıların geçirgenliğini artırarak makuler ödeme ve vasküler endotel hücrelerinde kontrolsüz artışa bağlı olarak retinada yeni damar (NVE) oluşumunu sebep olmaktadır (7-8). Klinikte kullanılan Anti-VEGF ajanların RVT'ı gelişmiş olgularda azalmış olan GK'de tedavi sonrası anlamlı artışlar yaptığı gösterilmiştir (9). Anti-VEGF ajanlardan biri olan bevacizumab metastatik kolon ve rektum kanserlerin tedavisinde intravenöz olarak kullanılmak amacıyla Amerika FDA (Food and Drug Administration) tarafından onay verilmiş ve ruhsatlandırılmış monoklonal human antikordur (10). RVT gelişen hastalarda bevacizumab'ın intravitreal enjeksiyon uygulanması ruhsatlandırılmamış olup ancak endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Endikasyon dışı kullanılan bevacizumab'ın makulada oluşan ödemin seviyesini düşürdüğü ve buna bağlı olarakta GK'nin düzeyinde önemli artış yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur (11). Bu çalışmadaki amaç RVT'ye bağlı oluşan makula ödemi tedavisinde bevacizumab'ın intravitreal uygulanmasının GK ve Santral Fovea kalınlığı (SFK) üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

### Gereç ve Yöntem

Göz Hastaklıkları Kliniğine başvuran RVT tanısı almış ve buna bağlı olarak makula ödemi gelişen intravitreal 1.25 mg/0.05 mL bevacizumab enjeksiyon işlemi uygulanan 21 hastanın 21 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Bu retrospektif bir çalışma olup RVT'ye bağlı gelişen makula ödeminin tanısı fundus muayenesi, Optik Koherans Tomografi (OCT) ve Fundus Floresine Angiografi (FFA) ile desteklenerek konulmuştu. Fundus muayeneleri 90D lens kullanılarak yapıldıktan sonra %10'luk sodyum floresein ile FFA ile makula iskemisi değerlendirildi. Daha sonra Zeiss Cirrus-400 HD OCT cihazı ile SFK'ları ölçüldü. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu tanı konulduktan sonra 1., 2. ve 3. aylarda yapıldı. İntravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullar altında uygulandı. Bu işlem öncesi göz cerrahisi için uygulanan rutin cerrahi prosedürü uygulandı. Bu adımlar sırası ile topikal proparakain HCl %0.5 ile anestezi sağlanıp sonrasında antiseptik ajan olan %5'lik povidone iodine uygulanıp üç dakika beklendikten sonra serum fizyolojik ile göz yıkandı. 1.25 mg/0.05 mL intravitreal bevacizumab temporal kadranda pars planadan 27 gauge iğne ile göz içine uygulandı.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandıktan sonra gözde enfeksiyon oluşumunu engellemek amacıyla günde beş defa bir hafta kullanılmak moksifloksasin damla verildi. Hastaların enjeksiyon öncesi ile yapıldıktan sonraki 1. ve 3. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve SFK değerleri kayıt altına alındı. EİDGK Snellen eşeli

ile değerlendirilip, GK'leri istatistiksel olarak analiz yapılabilmesi için logMAR'a çevrildi.

RVT'ye bağlı makuler ödem gelişen her yaştaki hasta grubu çalışmaya dahil edilirken kornea patolojisi, glokom, travma öyküsü, retina patolojisi (retinal skar, makula degenerasyonu vb.) ile hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık gibi sistemik hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

**Değerlendirme Parametreleri:** Hastaların demografik verileri kaydedildi. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi ile yapıldıktan sonraki 1. ve 3. ay da oluşan EİDGK'ı ile SFK'ları incelendi.

**İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows yazılımının 16.0 versiyonu kullanıldı. Tüm değişkenler normal dağılmış ve ortalama standart sapma olarak ifade edilmiştir (Ort±SS). Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık P<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen vakaların yaş ortalaması 62.14±9.4 yıl (46-84) olup, bunların takip süresi 3 ay ile sınırlıydı. RVT gelişen vakaların gözlere göre simetrik dağılımı sol göz 11, sağ göz ise 10 olup aralarında önemli bir fark tespit edilmedi (Tablo1).

Yine aynı şekilde vakaların cinsiyetleri açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo1).

RVT'ı gelişen vakaların tıkanıklık alanına göre retina anatomik olarak incelendiğinde; santral RVT 1 (%4.76), hemisantral RVT 2 (%9.52), alt temporal RVT 7 (33.33), üst temporal RVT 11 (52.36) olup en fazla etkilenen anatomik alan retinanın üst temporal bölgesidir. Etkilenen gözlerde vakaların 15 'i katarak ameliyatı olmadığı sadece 6 vakada katarak ameliyatı olduğu görüldü (Tablo 1).

SFK'da meydana gelen değişiklikleri değerlendirme açısından bakıldığında hastaların intravitreal enjeksiyon öncesi 1. ve 3. ay sonu ile karşılaştırıldığında SFK'da 1. ve 3. ayda anlamlı azalma olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı Ancak 1. ve 3. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo1, Şekil 1).

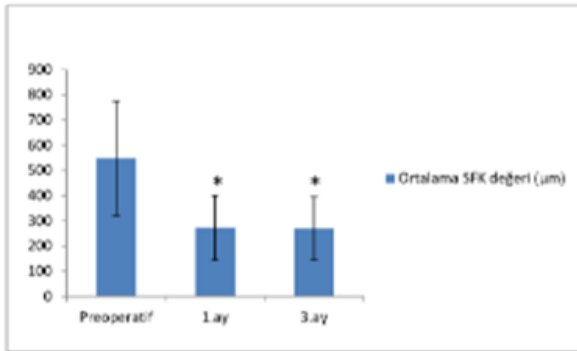
EİDGK'de düzelmenin intravitreal enjeksiyon öncesine göre 1. ve 3. ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen bir artış mevcuttu. Ancak 1. ve 3. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo1, Şekil 2).

**Tablo 1.** Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan 21 (21 adet göz) olgunun demografik ve klinik özellikleri

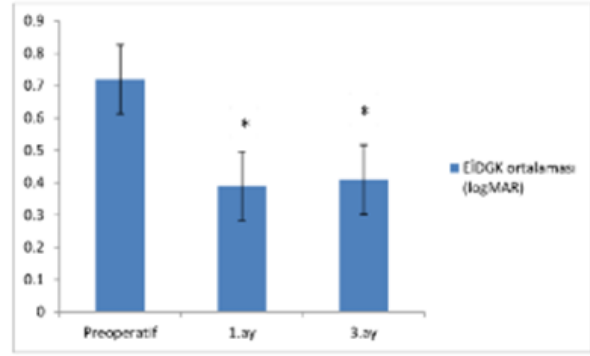
Değişken	Sayı, n (%)	P Değeri
Cinsiyet		
Erkek	11(52.36)	
Kadın	10(47.64)	
Yaş (Ort±SS)	62.14±9.4	#
Erkek (n=11)	64.5±10.4	
Kadın (n=10)	59.5±8.0	
RVT gelişen göz		
Sağ	10 (47.64)	
Sol	11(52.36)	
RVT tipi		
Santral	1(4.76)	
Hemisantal	2(9.52)	
Alt temporal	7(33.32)	
Üst temporal	11(52.36)	
Lensin tipi		
Fakik	15(71.4)	
Psödo fakik	6 (28.5)	
Preoperatif santral fovea kalınlığı (SFK) (µm) (Ort±SS)	548±227	
1. ay SFK değeri	272.8±128.6	*
3. ay SFK değeri	269.6±125.7	*
Preoperatif EIDGK (Logmar)	0.7±0.4	
1. ay EIDGK değeri	0.39 ± 0,41	*
3. ay EIDGK değeri	0.41 ± 0,38	*

RVT (Retina Ven Tıkanıklığı), SFK (Santral Fovea Kalınlığı), EIDGK (En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği), Ort±SS (Ortalama Standart Sapma)

# P>0.05 \* P<0.05



**Şekil 1.** Ortalama SFK (Santral Fovea Kalınlığı) değeri (µm), \* : P<0.05



**Şekil 2.** EIDGK (En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği) ortalaması (logMAR), \* : P<0.05

## Tartışma

RVT görme kaybı oluşturan hastalıkların en önemli grubunu oluşturmaktadır (1). RVT'da intraretinal hemorajiler ve makulada ödem oluşmakta olup ödeme bağlı olarak iskemi ve bunun sonucunda hipoksi oluşmaktadır. Hipoksi sonucunda foveada fotoreseptörlerin etkilenmesine bağlı olarak GK'de azalmalar meydana gelmektedir. Hipoksi sonucunda foveada fotoreseptör hasarını kalıcı olarak engellemek için makula ödemi erken zamanda tespit edilmeli ve tedavisine başlanmalıdır (12). RVT ile ilgili olarak farklı tedavi modelleri uygulandığından ve bunların sonuçları birbirleri ile uyumlu olmadığından farklı tedavi şekilleri oluşmaktadır (13).

Literatür araştırmalarına bakıldığında argon lazer ile yapılan grid fotokoagülasyon tedavisinin sonucunda makula ödeminin azaldığı ve bunun sonucu olarak da GK'de iyileşme olduğunu gösterilen yayınlar mevcuttur (14). Ancak Parodi ve ark. (15)'nin yaptığı randomize klinik bir çalışmada argon lazer'in GK'i üzerinde olumlu katkı yapmayacağını belirtmişler. Lazer tedavisinin makula ödemi tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu fakat GK'nin artırılması konusunda Anti-VEGF tedavilerin gerisinde olduğu konusunda çalışmalar mevcuttur (15, 16). Tedavi seçenekleri arasında olan cerrahi uygulamalar mevcut olup arterio-venöz kılıf disseksiyonu ile retina koroidal venöz anastomoz bunlardan bazılarıdır. Ancak anatomik olarak mikro cerrahi gerektirmesi, cerrahi zorluklardan ve daha az riskli olan yeni çıkan tedavi yöntemlerinden dolayı cerrahi seçeneklere başvuruda terk edilmiş durumdadır (17, 18). Başka bir tedavi yöntemi olan antikoagülan ve izovolemik hemodilüsyonlar gibi medikal tedaviler için daha fazla inceleme ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (19, 20). İntravitreal uygulanan kortikosteroidler RVT gibi retina vasküler hastalıklarda makulada oluşan ödemi azalttığı ve buna bağlı olarak GK'de pozitif yönde düzelmeye olduğu gösterilmiştir (21). Fakat bu uygulanan tedavi yönteminin geçici olduğu ve GK'nin artışının devamı

için belli periyotlarda intravitreal enjeksiyona ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (22, 23). İntravitreal uygulanan bu kortikosteroidler göz içi basınç artışı ve katarak oluşumu gibi yan etkiler meydana getirmekte olup ancak Anti-VEGF ile yapılan tedaviye dirençli vakalarda ikinci seçenek olarak kullanılmaktadır (24). Retina vasküler hastalıklarda vasküler endotel tarafından salgılanan ve yeni damarların oluşmasına katkıda bulunan en belirgin faktör VEGF'tir (3). Bu anlamda Anti-VEGF etkinliği olan pegaptanib, bevacizumab ve ranibizumab ile ilgili literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Pegaptanip yasal otoriteler tarafından oküler kullanım için üretilen ve santral RVT'de oluşan makula ödemi tedavisinde intravitreal uygulanması sonucunda hem GK'yi artırdığı hem de makuldaki oluşan ödemi azaltıp burada anatomik düzeltme yaptığı gösterilmiştir (25). Ranibizumab tüm aktif VEGF-A izoformlarına bağlanarak onları nötralize eden humanize edilmiş bir monoklonal antikor prekürsöründen geliştirilmiştir. Rahimy ve ark. (26)'nın yaptıkları bir çalışmada Ranibizumab'ın RVT'de makulada oluşan ödemi azalttığı ve GK'de anlamlı artış meydana getirdiğini göstermişler. Bir diğer Anti-VEGF olan bevacizumab ise molekül kütlesi 140 kDa olan VEGF-A'nın tüm izoform yapılarını nötralize eden kolorektal kanser tedavisinde intravenöz olarak kemoterapi ilaçlarla kombine şekilde kullanılmaktadır. Bevacizumab RVT gibi retina vasküler hastalıklarda intravitreal olarak endikasyon dışı şeklinde kullanılmaktadır. Literatür taramalarına bakıldığında bevacizumab uygulanmaya başlanması ile retina vasküler tıkanıklığa bağlı oluşan makula ödeminde belirgin azalmalar yaptığı ve anatomik olarak düzelmeler meydana getirdiği gösterilmiştir. Bunun sonucunda makulada hasar oluşmasını engelleyerek GK'de pozitif yönde düzeltmeler yaptığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9, 21). Yine aynı şekilde bevacizumab'ın retina vasküler hastalıklarda meydana gelen dirençli makula ödeminde de etkili olduğu bilinmektedir. Iturralde ve ark. (27) yaptığı bir çalışmada intravitreal triamsinolon asetonid uygulanması sonrasında tedavi olamayan santral RVT'li olgularda intravitreal bevacizumab ile erken dönemde makula ödeminde azalma ve GK'de iyileşme

olduğunu göstermişlerdir. Anti-VEGF olan bevacizumab'ın intravitreal olarak uygulanması ile ilgili olarak nadir yan etkiler bildirilmiştir (28).

Bu çalışmada RVT'ye bağlı olarak gelişen makula ödemi tedavisi için uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesine göre SFK'da 1. ve 3. ayda azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P<0.05$ ). Yine aynı şekilde hastaların enjeksiyon öncesine göre 1. ve 3. ayda EİDGK'de kayda değer şekilde anlamlı bir artış vardı ( $P<0.05$ ). Bu çalışmada aylık uygulanan bevacizumab ile ilişkili makula ödeminde oluşan nüks değeri minimum seviyede görülmüş olup 3. ay bitiminde EİDGK'de azalma saptanmamış olup makula ödeminde de anlamlı sayılabilecek bir artış görülmemiştir. Rabena ve ark. (29)'nın RVT gelişen hastalar ile ilgili yaptıkları bir çalışmada 5 ay takip ettikleri hastalarda bu çalışmaya benzer şekilde 1. ve 3. ay sonunda GK'de anlamlı bir artış ve SFK'da anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Demir ve ark. (30)'nin yaptığı bir çalışmada RVT gelişen olguları 12 ay boyunca izlemişler ve bu hastalar makulada oluşan ödeme bağlı olarak ortalama 5.3 intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar. Bu hastalarda enjeksiyon öncesine göre 12.ayın sonunda GK'de artış, SFK'da ise anlamlı azalma olduğunu belirtmişler. Bu çalışmada da görülüyor ki nüksleri önleme adına rapel enjeksiyonlar gerekmektedir. Farklı bir çalışmada ise 12 aylık takip edilen hastalara ortalama 3.3 bevacizumab enjeksiyonu uygulanmıştır (31). Yine aynı şekilde Cinal ve ark. (32)'nin yaptığı bir çalışmada 21.6 ay boyunca takip ettikleri hastalara ortalama 5.9 intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar. Takip sürenin sonunda bu hastalarda hem GK'de hem de SFK'larında anlamlı düzelmeler olduğunu belirtmişler.

Sonuç olarak, RVT'ye bağlı olarak gelişen makula ödeminin tedavisinde intravitreal olarak kullanılan monoklonal antikor olan bevacizumab'ın kısa dönemde etkili olduğu görülmüştür. Fakat bu tedavinin etkinlik süresinin net olarak saptanabilmesi için çok sayıda olgu içeren uzun süreli, çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı çalışmalar gereksinim vardır.

## Kaynaklar

1. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: Natural history of visual out come. *Retin Eye Res* 2014; 41: 1-25.
2. Sekiryu T, Iida T, Sakai E, et al. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 638064.
3. Sogawa K, Nagaoka T, Ishibazawa A, et al. En-face optical coherence tomography angiography of neovascularization elsewhere in hemicentral retinal vein occlusion. *Int Med Case Rep J* 2015; 8: 263-266.
4. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 513-518.
5. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2007; 114: 835-854.
6. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 309-315.
7. Arnarsson A, Stefánsson E. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 877-879.
8. Vogl WD, Waldstein SM, Gerendas BS, Schmidt-Erfurth U, Langs G. Predicting macular edema recurrence from spatio-temporal signatures in optical coherence tomography images. *IEEE Trans Med Imaging* 2017; 36: 1773-1783.

9. Noh D, Ryu G, Lee J, Sagong M. Impact of early anatomical and functional responses to bevacizumab in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2018; 239: 194-204.
10. Tsimberidou AM, Fu S, Ng C, et al. A phase 1 study of hepatic arterial infusion of oxaliplatin in combination with systemic 5-fluorouracil, leucovorin, and bevacizumab in patients with advanced solid tumors metastatic to the liver. *Cancer* 2010; 116: 4086-4094.
11. Azhar MN, Muzaffar W, Arain MA, Farooq O. Intravitreal bevacizumab (IVB) for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO). *J Coll Physicians Surg Pak* 2018; 28: 758-761.
12. Larsson J, Bauer Andreasson S. The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring the early course of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 187-190.
13. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 493-519.
14. Anonim. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 271-282.
15. Battaglia Parodi M, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 1024-1027.
16. Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, et al. Therapies for macular edema associated with branch retinal vein occlusion: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017; 124: 1412-1423.
17. Koizumi K, Nishiura M, Yamamoto T, et al. Intentional complete interruption of a retinal vein after vitrectomy might improve the rate of successful chorioretinal venous anastomosis formation in central retinal vein occlusion. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2002; 240: 787-794.
18. Asensio Sánchez VM, Rodríguez Bravo I, Botella Oltra G. Adventitial sheathotomy in branch retinal vein occlusion with non ischemic macular edema. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 347-352.
19. Feltgen N, Junker B, Agostini H, et al. Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: One-year results of a pilot study. *Ophthalmology* 2007; 114: 716-723.
20. Janvrin SB, Davies G, Greenhalgh RM. Postoperative deep vein thrombosis caused by intravenous fluids during surgery. *J Surg* 1980; 67: 690-693.
21. Kim M, Jeong S, Sagong M. Efficacy of intravitreal bevacizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion stratified by baseline visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 691-697.
22. Krepler K, Ergun E, Sacu S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to branch retinal vein occlusion: A pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 600-604.
23. Blanc J, Deschasse C, Kodjikian L, et al. C. Safety and long-term efficacy of repeated dexamethasone intravitreal implants for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion with or without a switch to anti-VEGF agents: A 3-year experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256: 1441-1448.
24. Georgalas L, Tservakis I, Kiskira E, et al. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion resistant to anti-VEGF therapy: A 12-Month prospective study. *Cutan Ocul Toxicol* 2019; 6: 1-32.
25. Wroblewski JJ, Wells JA, Adamis AP, et al. Pegaptanib in central retinal vein occlusion study group pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 374-380.
26. Rahimy E, Rayess N, Brady CJ, Regillo CD. Treat-and-extend regimen for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 12-month results. *Ophthalmol Retina* 2017; 1: 118-123.
27. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: A short-term study. *Retina* 2006; 26: 279-284.
28. Jan S, Nazim M, Karim S, Hussain Z. Intravitreal bevacizumab: Indications and complications. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016; 28: 364-368.
29. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27: 419-425.
30. Demir M, Oba E, Gulkilik G, Odabasi M, Ozdal E. Intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion: 12-month results. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 745-749.
31. Gregori NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, et al. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 2009; 29: 913-925.
32. Cinal A, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 513-520.