

Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde intravitreal deksametazon tedavisinin etkinliği

Tayfun Şahin^{1*+}

¹Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Hitit University, Çorum, Turkey

*Corresponding author: drtayfunsahin82@gmail.com

+Speaker: drtayfunsahin82@gmail.com

Presentation/Paper Type: Oral/Full Text

Özet

Amaç: İntravitreal deksametazonun retina ven oklüzyonuna (RVO) bağlı maküla ödeminde (MÖ) etkinliğini değerlendirmek.

Material metot: Retrospektif yapılan bu çalışmaya RVO'ya bağlı MÖ olan 11 naiv hasta dahil edildi. Hastalara tek doz intravitreal deksametazon implant tedavisi yapıldı. Hastalar ilk ay içinde haftada bir, sonraki aylarda ise ayda bir görüldüler. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ve optik koherans tomografi cihazı ile alınan santral maküla kalınlık (SMK) ölçümleri değerlendirildi.

Sonuçlar: Tek doz deksametazon tedavisi ile EİDGK'de (1.30 ± 0.59 to 0.89 ± 0.51 logMAR) artış ve SMK'da ($743 \pm 160 \mu\text{m}$ to $464 \pm 213 \mu\text{m}$) azalma 3 ay boyunca devam etti ($p < 0.001$). Tedaviden 14 hafta sonra EİDGK (0.90 ± 0.44 logMAR) azaldı ve SMK da ise artış ($579 \pm 107 \mu\text{m}$, $p > 0.05$) görüldü.

Tartışma: Tek doz deksametazon implant tedavisi RVO'ya bağlı MÖ'inde 14 hafta boyunca etkinliğini sürdürmektedir.

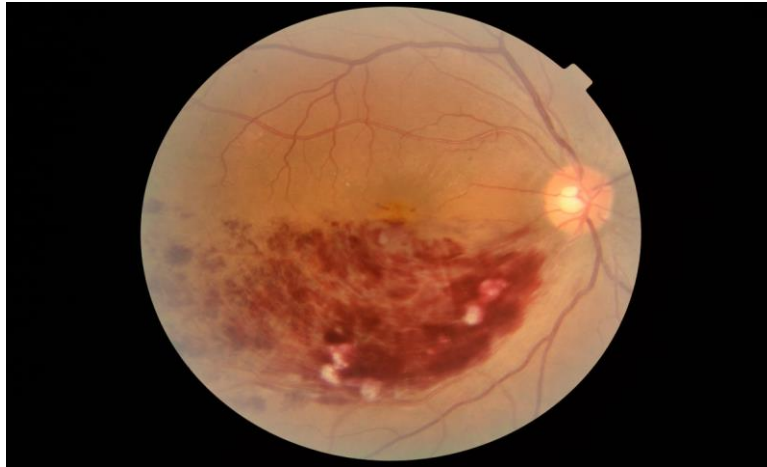
Keywords: Intravitreal deksametazon, maküler ödem, retina ven oklüzyonu

Giriş: Retinal ven tıkanıkları (RVT) diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen görme kaybına sebep olan retinanın vasküler hastalığıdır (1). Etkilenen alana göre santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) olarak ikiye ayrılabilir (2). RVT’de non iskemik grupta görme kaybının en sık nedeni maküla ödemidir (MÖ) (3). RVT’da inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin konsantrasyonları artar. Bu da vasküler permeabilite artışına ve MÖ’ne katkıda bulunur (4).

Kortikosteoidlerin güçlü antiinflamatuvar etkileri vardır. Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEBF), inflamatuvar sitokinlerin salınımını ve inflamatuvar hücrelerin göçünü inhibe ederler. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları da

stabilize ederler (5-6). Deksametazon (Ozurdex; Allergan, Inc, Irvine, California, USA) suda çözülebilir potent bir kortikosteroiddir. Intravitreal yarı ömrü kısa olduğu için intravitreal yavaş salınımlı implantı geliştirilmiştir (7). Biz bu çalışmada RVT’na bağlı MÖ olan vakalarda deksametazon implant tedavisinin etkinliğini ve bu etkinliğin ne kadar sürdüğünü tespit edebilmeyi amaçladık.

Materyal Metot: Ocak Eylül 2017- Kasım 2018 tarihleri arasında göz kliniğimize başvuran SRVT/RVDT’na bağlı MÖ olan daha önce tedavi almamış 11 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tüm oftalmoskopik muayeneleri yapıldı (Figür 1).



Figür 1 Retina ven dal tıkanıklığı olan hastanın renkli göz dibi fotoğrafı

Başvuru anında hastaların Fluoresein Fundus Anjiyografileri (FFA) çekildi. Spectral domain optik koherans tomografi (SD-OKT) ile santral maküla kalınlık (SMK) ve santral maküla volüm (SMV) ölçümleri yapıldı. Hastaların enjeksiyonları ameliyathane ortamında yapıldı. %0.5’lik proparakain (Alcaine ; Alcon Laboratories) ile yapılan topikal anestezi sağlandı. Göz

çevresine %10, göz içine ise %5'lik povidon iyot ile en az 3 dakikalık asepsi ve antisepsi uygulandı. Steril drape ile göz çevresi kapatıldı ve kapak spekulumu takıldı. Superotemporal limbustan, fakik hastalarda 4 mm, psö dofak hastalarda ise 3,5 mm geriden enjeksiyon uygulandı. Hastalar ilk ay içinde haftada bir, sonraki aylarda ise ayda bir görüldüler. Hastaların Snellen eşeli ile alınan düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK) logMAR'a çevrildi. Hastalar DEİGK, SMK ve SMV ölçümleri ile takip edildi.

Daha önce göz içi enjeksiyon yapılan hastalar, lazer tedavisi uygulanan hastalar, retina cerrahisi geçiren hastalar, ek retina hastalığı olan hastalar ve glokom hastalığı olan hastalar çalışma dışında tutuldu. **Sonuçlar:** Hastaların temel özellikleri Tablo 1. de verildi.

Hastaların temel özellikleri	
Yaş (ortalama ± standart sapma)	63 ± 7.71 yıl
Cinsiyet (erkek/kadın)	6 erkek / 5 kadın
Retina ven oklüzyon tipi	2 SRVO/ 9 RVDT
Santral maküla kalınlığı (µm) (ortalama ± standart sapma)	742 ± 159
Santral retinal volüm (mm ³) (ortalama ± standart sapma)	14.72 ± 2.43

Tablo1Hastaların temel özellikleri

DEİGK enjeksiyon sonrası birinci ayda 1.30 ± 0.58'dan 0.78 ± 0.41'a (logMAR) arttı (p=0.013). Birinci ay sonunda SMK 743 ± 160 µm'dan 369 ± 130 µm'a geriledi (p=0.009). SRV ise 14.72 ± 2.43 mm³'den 10.00 ± 2.18 mm³'a geriledi (p=0.021). Görme kazanımı 14 haftaya kadar devam etti. Bu süre sonunda ise görme (0.90 ± 0.44 logMAR) başlangıca göre daha iyi olmasına rağmen bu farklılık istatistik olarak anlamsızdı (p>0.05). 14. hafta sonunda SMK 579 ± 107 µm'a SRV ise 12.25 ± 1.55 mm³'a artış gösterdi. SMK ve SRV başlangıç seviyesine göre daha azalmış olmasına rağmen bu azalma istatistik olarak anlamsızdı (p>0.05). 2 hastada göz içi basıncının artması nedeniyle antiglokomatöz tedavi başlandı. Hastaların medikal tedavi ile göz içi basınçları kontrol altına alındı.

Tartışma

Çalışmamızda bir kez yapılan intravitreal deksametazon implant 14 hafta boyunca etkinliğini sürdürdü. 14. haftadan sonra ise yapılan implant etkinliğini yitirdi ve DEİGK, SMK ve SMV başlangıç değerlerine yakın hale geldi.

RVT'da bozulan hemodinamiye bağlı hipoksik patofizyolojik kaskadlar devreye girer ve enflamatuar bir süreç başlar. Viteusta interleukins 6-8, monocyte chemoattractant protein-1, angiotensin II, prostaglandins, VEBF gibi enflamatuar mediatörlerin ve serbest radikallerin seviyesi artar. Bu mediatörlere bağlı iç kan-retina bariyeri bozulur ve sızıntı meydana gelir. Sonuçta görme görme kaybıyla sonuçlanan MÖ gelişir (8). Bu yüzden RVT'na bağlı MÖ tedavisinde bu inflamatuvar mediatörlerin hedef alınması da tedavide önem arz etmektedir.

Güçlü bir kortikosteroid olan deksametazonun, inflamatuvar yanıtta ödemi, fibrin birikimini, kapiller sızıntıyı ve fagositik göçü inhibe ederek inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. VEBF, maküla ödeminde konsantrasyonu artan bir sitokindir. Bu sitokin, damar geçirgenliğinin güçlü bir uyaramıdır. Kortikosteroidlerin VEBF ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (5-6).

GENEVA çalışmasında SRVT/RVDT'ya bağlı MÖ olan hastalarda deksametazon implantın etkinliğini gösterilmiştir. Deksametazon yapılan hastalarda kontrol grubuna göre görme keskinliğinde artma ve maküla kalınlığında azalma sağlanmış. İlacın maksimum etkinliği 60. günde ortaya çıkmış ve etkinliğin 180. güne kadar sürebileceği çalışmada belirtilmiştir (9). Başka bir çalışmada ise göz içi uygulanan deksametazonun vitreusta 2-3 ay boyunca tedavi konsantrasyonunu sağladığı ve 6. aya kadar giderek konsantrasyonun azaldığı belirtilmiştir (10). Manousaridis ve ark. yaptığı çalışmada DEİGK iyileşme ve MÖ azalma 3 ay boyunca devam etmiş. Bu süre sonunda ise SMK artmış ve DEİGK de kötüleşmiş. 6. ayın sonunda ise değerler başlangıç düzeyi ile aynı seviyeye gelmiş (11). Micholska ve ark. RVT

deksametazonun etkisini ve güvenilirliğini göstermek için 36 RVT tanılı hastanın 36 gözünü prospektif olarak incelemişler. Enjeksiyondan sonra DEİGK ilk 3 ayda anlamlı artış saptamışlar. Fakat 6. ayda DEİGK düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme olmuş. Enjeksiyondan sonra SMK 2. ayda tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptanmış. 6. ayda ise 2. aya göre SMK da istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptamışlardır (12). Joshi ve ark. deksametazon uyguladıkları gözlerin %72' sinde ilk 3 ayda DEİGK artış tespit etmişler. MÖ nüksünün ortalama 18. haftada ortaya çıktığını belirtmişlerdir (13). Yücel ve ark. RVT'na bağlı MÖ olan vakalarda deksametazon implant uygulandığında ilacın fonksiyonel etkinlikten ziyade anatomik etkinliğinin olduğunu belirtmişler (14).

Sonuç: Deksametazon implant RVT bağlı MÖ olan vakalarda 14 hafta boyunca etkinliği korur. Sonraki dönemlerde ise DEİGK, SMK ve SMV değerleri başlangıç seviyesine yakın duruma gelir. Bu dönemden sonra yeni deksametazon implant veya başka bir intravitreal ajanla tedaviye devam etmek gerekebilir.

Kaynaklar

1. Ho M, Liu DT, Lam DS, Jonas JB. Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina*. 2016; 36:432–448.
2. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY: The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117: 313–319.
3. Wong TY., Scott IU. Clinicalpractice. Retinal-vein occlusion. *N. Engl J. Med* 2010; 363:2135-2144.
4. Campochiaro PA., Bhisitkul RB., Shapiro H., Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*.2013;120:795-802.
5. Felinski EA, Antonetti DA. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2005;30:949–957.
6. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 1998;341:309–315.
7. Ashraf M, Souka AAR: Steroids in central retinal vein occlusion: is there a role in current treatment practice? *J Ophthalmol*. 2015; 2015: 594615.

8. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 2009;4:e8158.
9. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Ozurdex GENEVA Study Group et al. 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.
10. 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.
11. Manousaridis K, Peter S, Mennel S. Outcome of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of ranibizumab-resistant macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*. 2017;37:47-53.
12. Michalska-Małecka K, Gaborek A, Nowak M, Halat T, Pawłowska M, Śpiewak D. *Clin Interv Aging*. 2016;11:699-705.
13. 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.
14. Yucel OE, Birinci H, Sullu Y. The short-term efficacy of intravitreal ranibizumab, aflibercept and dexamethasone implant in the treatment of macular edema due to non-ischemic central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*. 2019;39:891-901.