



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2015; 29 (3): 113 - 116
http://www.fusabil.org

Hakan YILDIRIM¹
Burak TURGUT²
Sabiha GÜNGÖR KOBAT³

¹Birecik Devlet Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

³Elazığ Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği,
Elazığ, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 26.02.2015
Kabul Tarihi : 27.01.2016

Yazışma Adresi Correspondence

Sabiha GÜNGÖR KOBAT
Elazığ Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği,
Elazığ-TÜRKİYE

drsabihag@mynet.com

Diabetik Retinopati ve Retinal Ven Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödemi Tedavisinde İntravitreal Deksametazon İmplantasyonunun Erken Dönem Sonuçları*

Amaç: Diabetik retinopati ve retinal ven tıkanıklığına sekonder makula ödemi tedavisinde erken dönem intravitreal deksametazon implantasyonu sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Göz hastalıkları kliniği retina biriminde diabetik retinopati ve retinal ven kök veya dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi tanısı konulan 10 hastanın 11 gözü çalışmaya dahil edildi. 0.7 mg deksametazon içeren implant intravitreal olarak topikal anestezi altında enjekte edildi. Hastaların başlangıç ve final en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EIDGK), santral makula kalınlıkları (SMK) ve göz içi basınçları (GİB) ölçüldü.

Bulgular: Ortalama takip süresi 6 aydı. Ortalama yaş 58.5±6.8 yıl idi. Dört gözde diabetik retinopati ve 7 gözde retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi mevcuttu. Başlangıç ve final EIDGK Snellen kartına göre sırayla 0.17±0.12 ve 0.25±0.16 idi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P= 0.06). Başlangıç ve final SMK sırasıyla 510±123.6 ve 363±146.7 mikrometreydi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası makula kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P= 0.03). Hastaların ortalama GİB'leri enjeksiyon öncesi 17.7±1.2 mmHg olup 1. ayda 16.3±0.9, 3.ayda 17.4±1.5 ve 6. aydaki son kontrolde 16.6±1.6 mmHg idi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası ortalama GİB değerleri arasında anlamlı fark yoktu (P= 0.06).

Sonuç: Makula ödemi tedavisinde kullanılan intravitreal deksametazon implantı kısa dönemde anatomik düzenleme sağlarken fonksiyonel düzelme üzerine etkisi anlamlı değildi. Uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi bu konuda bizleri aydınlatacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diabet, ven tıkanıklığı, makula ödemi, deksametazon

Early Results of the Implantation of Intravitreal Dexamethasone in the Treatment of Macular Edema due to Diabetic Retinopathy and Retinal Venous Obstruction

Objective: To evaluate our early results of the implantation of intravitreal dexamethasone in the treatment of macular edema due to diabetic retinopathy and retinal venous obstruction.

Materials and Methods: Eleven eyes of 10 patients diagnosed macular edema secondary to diabetic retinopathy and branch or central retinal venous obstruction diagnosed in eye disease clinic retina section were included in the study. 0.7 mg dexamethasone implant was injected intravitreally under topical anesthesia. Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and intraocular pressure (IOP) before and after injection were measured.

Results: The mean follow-up time was 6 months. The mean age of the patients was 58.5±6.8 years. Macular edema was associated with diabetic retinopathy in 4 eyes and retinal venous occlusion in 7 eyes. The initial and final BCVAs to Snellen charts were 0.17±0.12 and 0.25 ±0.16, respectively. There was no significant difference between visual acuities before and after injection (P= 0.06). The initial and final CMTs were 510±123.6 and 363±146.7 micrometers, respectively. The difference in CMTs between before and after the injection was statistically significant (P= 0.03). The mean IOP was 17.7±1.2 mmHg before injection, 16.3±0.9 in first month, 17.4±1.5 in third month and 16.6±1.6 mmHg sixth month. There was no statistical significantly difference in IOPs among before and after injection (P= 0.06).

Conclusion: Intravitreal injection of dexamethasone implant in the treatment of macular edema, provides anatomical recovery in the early period while its effect on functional recovery was not significantly. Long term results of the implantation of drug could be further illuminate our in this

Key Words: Diabet, venous obstruction, macula edema, dexamethasone

Giriş

Makula ödemi, diabetik retinopati ve retinal ven tıkanıklığı (RVT) olan hastalarda görme kaybının önemli nedenlerinden biridir. Makula ödeminin oluşum mekanizması tüm yönleriyle bilinmemekle birlikte patofizyolojisi iç ve dış kan retina bariyerlerinde (KRB) bozulma, retinal damar geçirgenliğinde artış, retinadaki neovaskülarizasyonlar ve arka hyaloid yapışıklığına bağlı mekanik faktörler ile açıklanmaktadır (1-4).

* Türk Oftalmoloji Derneği 48. Ulusal Kongresi, 04-09 Kasım 2014, Antalya/TÜRKİYE.

Diabetik retinopatide ve ven tıkanıklıklarında meydana gelen iskemi sonucunda retinadan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökin-6 (IL-6) salınımı artmaktadır. Bunun sonucunda kan retina bariyeri bozularak maküla ödeminin gelişimine katkıda bulunmaktadır (5).

Yavaş salınımlı olup, güçlü bir kortikosteroid olan intravitreal deksametazon implantı (Ozurdex®; AllerganInc, Irvine, CA); FDA (Food and Drug Administration) tarafından santral retinal ven tıkanıklığı, retinal ven dal tıkanıklığı ve üveite sekonder gelişen maküla ödemi tedavisinde 2009 yılında onay almıştır. Ayrıca refrakter diabetik maküla ödeminde de etkinliği gösterilmiştir (6, 7).

Bu çalışmada; refrakter diabetik maküla ödemi olan hastalarda ve retinal ven tıkanıklığına sekonder maküla ödemi olan hastalarda intravitreal deksametazon implant uygulamasının kısa dönem sonuçlarını değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Göz Hastalıkları Kliniği'nde 2013–2014 yılları arasında diabete (4 göz–%36.3) ve retinalven tıkanıklığına sekonder gelişen maküla ödemi (7 göz–%63.7) tedavisi için intravitreal deksametazon implantı uygulanan 10 hastanın 11 gözü çalışmaya alındı. Diabetik MÖ olan olguların hepsi refrakter maküla ödemi olarak değerlendirdiğimiz daha önce grid/fokal laser fotokoagülasyon (LFK) veya intravitreal triamsinolon veya intravitreal ranibizumab gibi tedavi seçeneklerinden en az bir tanesi uygulanmış olan hastalardı. RVT olan olgular ise daha önce hiçbir tedavi uygulanmamış hastalardı. Hastaların hiçbirinin glokom tanısı yoktu.

Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası slit lamp biomikroskopi ile ön segment, indirekt oftalmoskopi ile fundus muayeneleri yapıldı ve göz içi basınçları (GİB) ölçüldü. Hastalardan enjeksiyon için ayrıntılı bilgilendirilmiş onam alındı. Her hastaya tek doz intravitreal deksametazon implantasyonu yapıldı. Hastalar ortalama 6 ay takip edildi. Hastaların başlangıç ve final en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) Snellen eşeli ile ölçüldü. İntravitreal deksametazon implantasyonu öncesi ve sonrası tüm hastaların santral maküla kalınlıkları (SMK) Optik Koherans Tomografi (OKT) (Spectral OCT/SLO, OTI/OPKO Inc, Toronto, Kanada) cihazı ile ölçüldü.

Intravitreal Enjeksiyon Teknięi: Hastalar uygulama öncesi bilgilendirilerek rıza ve onamları alındı. Olguların gözlerine proparakain hidroklorür (Alcaine %5, Alcon Pharmaceuticals, Couver, Belçika) damlatılıp topikal anestezi sağlandıktan sonra 0.7 mg deksametazon implantı ameliyathanede, steril şartlar altında limbusa 3.5–4 mm uzaklıktan, inferotemporal kadrandan ve oblik-skleral giriş ile intravitreal olarak uygulandı. Enjeksiyon sırasında dilate pupilladan optik sinir perfüzyonu ve ışık hissi takibi yapıldı ve ışık hissini

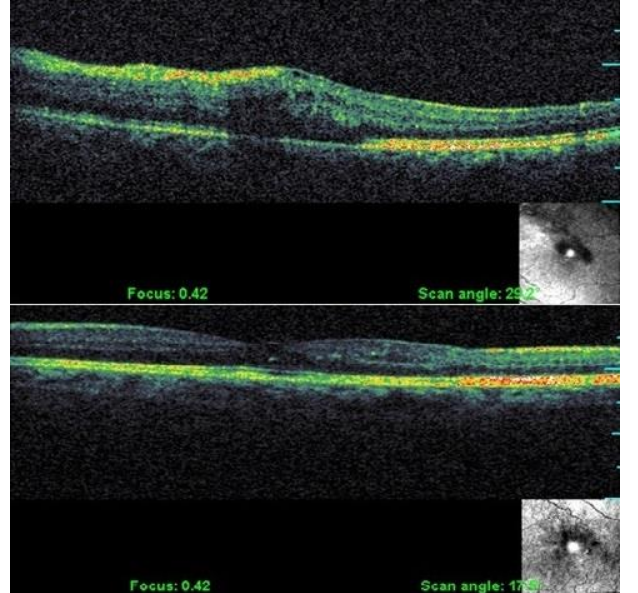
kaybolması hiçbir hastada gözlemlenmedi. Gözler 24 saat antibiyotikli pomadla kapatıldı. Enjeksiyon sonrası yedi gün süre ile günde 4 kez olmak üzere antibiyotikli damla kullanıldı.

İstatistiksel Analiz: Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the SocialSciences 12 (SPSS 12.0, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri ve OCT'deki maküla ödemindeki değişikliklerin karşılaştırmaları için paired-t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

5'i (%50) erkek, 5'i (%50) kadın 10 hastanın yaş ortalaması 58.5±6.8 yıl idi. Hastaların ortalama takip süresi 6 aydı. Hastaların intravitreal deksametazon implantasyonu öncesi EİDGK 0.17±0.12 (Snellen) iken, implantasyon sonrası final EİDGK ise 0.25±0.16 (Snellen) olarak saptandı. Görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P= 0.06). İmplantasyon öncesi SMK 510±123.6 µm iken, intravitreal deksametazon implantasyonu sonrası final SMK 363±146.7 µm idi. Hastaların SMK'ları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıydı (P= 0.03) (Şekil 1).

Hastaların ortalama GİB'ları başlangıçta 17.7±1.2 olup implantasyon sonrası 1. ayda 16.3±0.9, 3.ayda 17.4±1.5 ve 6. aydaki son kontrolde 16.6±1.6 mmHg idi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası ortalama GİB değerleri arasında anlamlı fark yoktu (P= 0.06). Hiçbir hastada erken dönemde katarakt ve glokom saptanmadı.



Şekil 1. Retina ven tıkanıklığına sekonder gelişen maküler ödeme uygulanan intravitreal deksametazon implantasyonu öncesi ve 6 ay sonrası OCT görüntüsü

Tartışma

Intravitreal deksametazon implantı; tek kullanımlık önceden yüklenmiş ve 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi bulunan üveit ve retinal ven tıkanıklığına sekonder maküla ödemi tedavisi için FDA tarafından 2009 yılında onay almıştır (6). İmplant 0.7 mg deksametazon içerir ve etki süresi yaklaşık 6 aydır. İlk bir iki ay hızlı salınım ile daha sonra yavaş salınım ile ilacın etkinliği 6 aya kadar uzayabilmektedir (7–8). İlacın intravitreal biyoyararlanımı son derece yüksek olup sistemik etkinliği son derece düşüktür (6).

Intravitreal yavaş salınımlı deksametazonun diabetik maküla ödemi üzerindeki etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Yapılan bir faz II çalışmasında diabetik MÖ'nde içinde bulunduğu birçok oküler hastalığa bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde 700 ve 350 mikrogramlık dozlarda intravitreal deksametazon kullanılmış ve görme keskinliğinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış ve SMK'nda anlamlı bir düşüş saptanmıştır (9). MEAD çalışmasında da intravitreal deksametazon implantasyonu sonrası yine EİDGK'nde artış ve SMK'da inceleme saptanmıştır (10). PLACID çalışmasında ise intravitreal deksametazon implantı ile kombine LFK yapılan hastalarda tek başına LFK yapılan hastalara kıyasla ilk 6 ay EİDGK'de 2 sıra daha fazla görme artışı elde edilmiş ve 9. aydan sonra bu kazanımın anlamını kaybettiği bildirilmiştir (11). CHAMPLAIN çalışmasında deksametazonun vitrektomi yapılmış diabetik maküler ödemli gözler üzerine etkisi araştırılmış ve enjeksiyon sonrası 8. ve 13. haftalarda olguların yaklaşık %30'unda SMK'da belirgin azalma ve EİDGK'de 2 sıra ve üzeri artış olduğu bildirilmiştir (12).

GENEVA çalışmasında ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemli olgularda 0.7 mg deksametazon implantı kullanılan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında EİDGK açısından 15 harf ve üzeri iyileşme kazancı oranı 90. günde implant uygulanan grupta %30 iken kontrol grubunda %13 olarak bulunmuştur ve 6. ayda implant grubunda %23 iken kontrol grubunda %20 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak VDT'na bağlı maküla ödeminde ilk 3 ayda ödem hızla azalmakta ve görme

keskinliği artmakta, 6. ayda ise bu fark hızla azalmaktadır. Santral retinal ven tıkanıklıklarında ise ilk 60 gün ise hızlı bir görme artışı olmakta fakat aradaki fark 180. güne doğru yavaş yavaş azalmaktadır. Yani santral retinal ven tıkanıklıklarına göre 180. günde elde edilen 15 harf ve daha fazla görme artışı oranı deksametazon implant grubunda daha yüksek bulunmuştur. SMK açısından 90. günde dal tıkanıklığında implant grubunda ortalama 184 µm azalma saptanırken kontrol grubunda 83 µm idi ve değerler 180. günde sırasıyla 125 µm ve 118 µm olarak ölçülüp farkın azaldığı gösterilmiştir. SRVT'de 90. günde SMK azalması implant grubunda 259 µm iken kontrol grubunda 89 µm olarak bulunmuştur. 180. günde değerler ven dal tıkanıklığındaki gibi birbirine yaklaşmıştır. 180. günden her iki gruba da 0.7 mg deksametazon implantı uygulanmış tedaviye birlikte devam edilmiştir. Bu 360 güne uzatılmış tekrarlama tedavilerinde 180. gün ile yapılan kıyaslamaya göre harf kazancı ve SMK açısından çok büyük fark ortaya çıkmamıştır. Ancak 15 harf kayıp kriteri göz önünde bulundurulursa tedavi almış hastalarda harf kayıp oranı daha az olarak gösterilmiştir (13).

Haller ve ark. (8) tarafından hem RVTA bağlı hem de diabetik MÖ'de intravitreal deksametazon implantının etkinliği randomize klinik çalışmalarla değerlendirilerek görme keskinliğinde artış olduğu gösterilmiştir. 0.7mg intravitreal deksametazon kullanımı, özellikle erken evrede, özellikle ilk 3 ay içinde başlanacak olursa, uzun vadede görme keskinliğinde kayıp oranı azaltılabilmekte ve görme artışı da her zaman, tedavisiz kalmış hastalara kıyasla daha iyi düzeyde olmaktadır. Tedavi sonrası en hızlı görme iyileşmesi ve retina incilmesi de ilk 60–90 gün dolaylarında gözlenmektedir (13).

Sonuç olarak, bu çalışmada; diabetik retinopati ve retinal ven tıkanıklığına bağlı MÖ tedavisinde kullanılan intravitreal deksametazon implantı kısa dönemde anatomik düzelleme sağlarken fonksiyonel anlamda düzelleme sağlamadı. Uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği geniş hasta gruplu çalışmalar bu konuda bizleri daha iyi aydınlatacaktır.

Kaynaklar

1. Do Carmo A, Carmo A, Ramos P, et al. Break down of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin induced diabetes. *Exp Eye Res* 1998; 67: 569-575.
2. Sander B, Larsen M, Moldow B, Lund-Anderson H. Diabetic macular edema: Passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 433-438.
3. Tso MO, Cunha-Vaz JG, Shih CY, Jones CW. Clinicopathologic study of blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 2032-2040.
4. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 1-32.
5. 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. *Graefes Arch Clin. Exp. Ophthalmol* 2006; 244: 309-315.
6. 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.
7. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 289-296.
8. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117: 1134-1146.

9. Loewenstein A. Update on corticosteroids for treatment of DME. *Retina Today* 2011; 6: 68-71.
10. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904-1914.
11. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013; 120: 1843-1851.
12. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 11; 31: 915-923.
13. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, 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.