

Farmakolojik Vitreolizis

Pharmacologic Vitreolysis

Alev ÖZÇELİK KÖSE¹, Osman ÇEKİÇ²

ÖZ

Farmakolojik vitreolizis, vitreus yapısının cerrahiye gerek kalmaksızın kimyasal olarak değiştirilerek etkili ve güvenli bir şekilde retinadan ayrılmasıdır. Bu amaçla günümüze kadar çeşitli ajanlar ve enzimler denenmiş, bunlar arasından klinik uygulamada en çok etkinlik gösteren iki enzim plazmin ve okriplazmin olmuştur. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından semptomatik vitreo-maküla adezyonu tedavisi için 2012 yılında ruhsat alan okriplazminle farmakolojik vitreoliziste yeni bir dönem başlamıştır. Bu makalede enzimatik vitreolizis ve okriplazmin hakkında bilgi verilecek ve okriplazmin ile ilgili güncel çalışmalara değinilecektir.

Anahtar Kelimeler: Farmakolojik vitreolizis, okriplazmin, vitreo-maküla adezyonu, vitreus.

SUMMARY

Pharmacologic vitreolysis is an alternative treatment to surgery, aiming to cause vitreous liquefaction and complete posterior vitreous separation from the retina effectively and safely. Several agents and enzymes have been explored for this purpose. Of these, plasmin and ocriplasmin have shown the most promise for clinical application. The recent approval by the US Food and Drug Administration of ocriplasmin for the treatment of symptomatic vitreomacular adhesion has brought new attention to the field of pharmacologic vitreolysis. This article summarizes enzymatic vitreolysis and current knowledge and status of investigations regarding ocriplasmin-induced pharmacologic vitreolysis, and offers some evidence-based considerations for its use.

Key Words: Pharmacologic vitreolysis, ocriplasmin, vitreomacular adhesion, vitreous.

- 1- M.D. Resident, Marmara University Medical School, Department of Ophthalmology, İstanbul/TURKEY
ÖZÇELİK KOSE A., alev_ozcelik@hotmail.com
- 2- M.D., PhD. Professor, Marmara University Medical School, Department of Ophthalmology, İstanbul/TURKEY
ÇEKİÇ O., ocekic@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 29.03.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 26.05.2015
Ret-Vit 2015;23:275-280

Yazışma Adresi/Correspondence Address: M.D. Resident, Alev ÖZÇELİK KÖSE
Marmara University Medical School, Department of Ophthalmology,
İstanbul/TURKEY

Phone: +90 506 248 43 76
E-mail: alev_ozcelik@hotmail.com

GİRİŞ

Farmakolojik (enzimatik) vitreolizis, vitreusun moleküler organizasyonunu değiştirecek farmakolojik ajanların kullanımıyla bu dokunun çeşitli retina hastalıklarındaki rolünün elimine edilmesidir.¹ Retinaya ve diğer dokulara hasar vermeden, seçici olarak vitreoretinal bağlantıyı ayırabilecek farmakolojik bir ajan, vitreoretinal cerrahi için de oldukça yardımcıdır.

Vitreusun enzimatik olarak etkin bir şekilde likefaksiyonu ve retinadan tam ve güvenli bir şekilde ayrılmasını daha iyi anlamak için vitreus ve vitreoretinal arayüzeyin moleküler organizasyonunu bilmemiz gerekir: Vitreus, %99'u sudan oluşan, saydam, renksiz ve jel kıvamında viskoelastik ekstrasellüler bir matristir. Yapısal olarak gövdesini kollajen (%60-75 tip 2, %25 tip 9 ve %10 5/11 hibrid tipler) oluştururken, viskoelastisite hyalüronan tarafından sağlanır.^{2,3} Arka vitreus korteksi, retinanın iç limitan membranına laminin, fibronektin gibi glikoproteinler ile bağlıdır. Müller hücrelerinin bazal laminasından oluşan iç limitan membran, glikoproteinlerle yakın ilişkide olan tip 4 kollajenden oluşmaktadır.

YAŞA BAĞLI VİTREUS DEJENERASYONU VE ARKA VİTREUS DEKOLMANI

Yaşlanma ile birlikte, kollajen liflerin büzülmesiyle vitreus jel hacmi azalır.⁴ Aynı zamanda hyalüronik asitin polimer yapısı bozulduğundan, desteğini kaybeden kollajen yapı çöker ve vitreus sıvı hale geçer. Fizyolojik bir olay olan arka vitreus dekolmanı (AVD) gelişir. Likefaksiyonla birlikte vitreoretinal ayrılma başarılı olmazsa anormal AVD oluşur.⁵

YAŞLANAN VİTREUSTA GÖRÜLEBİLECEK ANORMALLİKLER

Anormal AVD; vitreo-maküla adezyonu (VMA), vitreo-maküla traksiyon sendromu (VMT), epiretinal membran, maküla deliği, maküla yüzey kırışıklığı veya periferik retinada yırtıkla birlikte retina dekolmanı ile sonuçlanabilir.⁶ Anormal AVD'de vitreus dinamiklerinin yaşa bağlı maküla dejeneransı ve diyabetik maküla ödemi (DMÖ) ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir.^{7,8} Uluslararası Vitreo-maküla Traksiyon Çalışma Grubu'nun sınıflamasına göre VMA: retinada hiçbir anatomik değişiklik olmaksızın 1500 µm'den küçük ise fokal, 1500 µm'den büyük ise geniş; VMT: retinada yapısal anormallikle birlikte 1500 µm'den küçük ise fokal, 1500 µm'den büyük ise geniş olarak sınıflanmıştır.⁹ VMA, kendiliğinden düzelebileceği gibi VMT veya tam kat olmayan maküla deliğine de dönüşebilir. Tam kat olmayan maküla deliğinin %50-84'ü tam kat deliğe ilerler ve bunlarda kendiliğinden kapanma oranı %3-12'dir. İnsan gözlerinde elektron mikroskopisi ile yapılan otopsi çalışmalarında, AVD gerçekleşen gözlerin %44'ünde foveada vitreus korteks kalıntıları saptanmıştır.¹⁰ Bu kalıntı tabakasının tanjansiyal olarak büzülmesinin maküla yüzey kırışıklığı veya maküla deliği ile ilişkisi bulunmuştur.^{11,12}

Bahsedilen bu patolojilerin standart tedavisi, genellikle izlem ve gerektiğinde de pars plana vitrektomidir. Ancak vitrektominin risklerinden dolayı, vitreusu likefiye etmek ve arka vitreusu retinadan ayırmak için alternatif yöntem olarak farmakolojik vitreolizis de kullanıma girmeye başlamıştır.

FARMAKOLOJİK VİTREOLİZİS

1998'de Sebag, farmakolojik vitreolizisi, vitreus yapısının kimyasal olarak değiştirilerek cerrahi girişime gerek kalmaksızın güvenli ve komplikasyonsuz bir şekilde vitreusun maküladan ayrılması olarak tanımladı.¹ Farmakolojik vitreoliziste kullanılan enzimler likefaktanlar, interfaktanlar ve kombine etkililer olarak gruplara ayrılır (Tablo 1).¹³ Bunların içinde plazmin ve okriplazmin (mikroplazmin) klinik uygulamada en çok etkinlik gösteren iki enzimdir. Plazmin, fibrinolizise aracılık eden nonspesifik bir serin proteazıdır. Aynı zamanda matriks metalloproteinaz-2 ve çeşitli glikoproteinler (laminin ve fibronektin) üzerinde etkilidir.¹⁴ Plazmin, üç alternatif yolla elde edilir: Birincisi, endojen plazminojenin intravitreal aktivasyonu ile plazmin oluşturmak için, vitreus boşluğuna rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rtPA) enjekte edilmesidir.¹⁵ İkincisi, kromatografiyle hastanın kendi plazmasından saflaştırılan otolog plazminojenin, in-vitro streptokinaz aracılığıyla plazmine dönüştürülmesidir. Otolog plazminin hazırlanması zaman alıcı ve pahalı bir işlemdir.^{16,17} Üçüncüsü, insan plazmininin katalitik bölgesini içeren budanmış bir molekül olan rekombinant mikroplazminin (okriplazmin) intravitreal uygulanmasıdır.^{18,19}

Tablo 1: Farmakolojik vitreoliziste kullanılan ajanlar.

LİKEFAKTANLAR	
Non-Spesifik	
	tPA
	Plazmin
	Mikroplazmin
	Nattokinaz
Substrat Spesifik	
	Kondroitinaz
	Hyaluronidaz
İTERFAKTANLAR	
Non-Spesifik	
	tPA
	Plazmin
	Mikroplazmin
	Nattokinaz
Substrat Spesifik	
	Kondroitinaz
	Dispaz

tPA: Doku plazminojen aktivatörü.

OKRİPLAZMİN

Okriplazmin (Jetrea®, Thrombo Genics Inc, Alcon) küçük bir molekül olması nedeniyle dokulara iyi nüfuz edebilmektedir. İlacın -20°C'de saklanması ve buz içerisinde taşınması gerekir. %0.9'luk serum fizyolojik ile sulandırılarak pars planadan enjeksiyon şeklinde uygulanır.²⁰ Bu ajanın semptomatik VMA'larda etkisi ve güvenilirliği gösterilerek 2012'de Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından ruhsatlandırılmıştır. 14 Ocak 2013 itibariyle ABD'de hekimlerin kullanımına sunulmuştur.

Farmakolojik vitreoliziste kullanılan ajanların özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.^{14,16,17,21-42}

OKRİPLAZMİNLE YAPILAN FAZ ÇALIŞMALARI

Okriplazminle ilgili en kapsamlı çalışmalar 2004'te başlayan ve üretici firma tarafından desteklenen MIVI (Microplasmin for Intravitreal Injection) çalışmalarıdır.

MIVI-1 çalışmasında (Faz 1-2) semptomatik VMA, evre 2-3 maküla deliği olan 60 hastaya 25, 50, 75, 125µg dozlarında okriplazmin, pars plana vitrektomiden 1, 2, 24 saat veya 1 hafta önce verilmiş, doz ve süre arttıkça AVD oluşumunun arttığı gözlenmiştir. En fazla etkinin ameliyat öncesi 1. haftada ve 125µg okriplazminle olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada, okriplazminin güvenli olduğu ve bazı hastalarda AVD'yi oluşturduğu gösterilmiştir.⁴³

Tablo 2: Farmakolojik vitreoliziste kullanılan ajanların özellikleri.

ENZİM	ÖZELLİKLERİ
DİSPAZ	Bacillus polymixa'nın kültür filtratlarından elde edilen 41kDa nötral bir proteinazdır. Selektif olarak Tip 4 kollajeni ve fibronektini parçalar. ²¹ Domuz ve enükle insan gözlerinde AVD oluşturabildiği gösterilmiştir. ²² Zonulolizis, katarakt, retinada kanama ve vitreusta inflamasyon gibi yan etkileri mevcuttur (15. dakikada bu etkiler gözlenmiştir). ²³⁻²⁵
KONDROİTİNAZ	240kDa'luk kondroitin sulfat proteoglikanını parçalar. Vitreolitik etkisinin olmadığı veya düşük olduğu gösterilmiştir. ^{26,27}
HYALURONİDAZ	Vitreusun iki majör makromolekülünden biri olan hyalüronan üzerine etki eder. Vitreusu sıvılaştıracak bir ajan olduğu öne sürülmüştür. Faz 3 klinik çalışmada, vitreus kanamalı hastalarda hyaluronidazın etkisi gösterilmiştir. 55IU oldukça saflaştırılmış koyun hyaluronidazının intravitreal enjeksiyonundan bir ay sonra gözlerde berraklaşma gözlenmiş ve ciddi bir komplikasyon bildirilmemiştir. ²⁸ Tavşanlardaki hyaluronidaz çalışmalarında AVD oluşturulması başarısızlıkla sonuçlanmıştır. ²⁹
NATTOKİNAZ	Bacillus Subtilis'ten elde edilen bir serin proteazdır. Plazminojen aktivasyonu yapar ve plazminojen aktivatör inhibitörlerini engeller. Tavşan gözlerinde AVD oluşturduğu gösterilmiştir. ³⁰ Yüksek dozlarda, preretinal kanama ve elektroretinografik değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. ³⁰
DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜ (tPA)	Plazminojeni plazmine dönüştürür. Maküla altı kanama ve postoperatif fibrin oluşumu için kullanılmaktadır. ^{31,32} Tavşan gözlerinde, 25 µg tPA uygulanan tüm gözlerde tam bir AVD gözlenmiştir. ³³
PLAZMİN	Fibrinolize aracılık eden nonspesifik bir serin proteazdır. Aynı zamanda matriks metalloproteinaz-2, jelatinaz-A ve çeşitli glikoproteinler (laminin ve fibronektin) üzerinde etkilidir. ¹⁴ Kromatografiyle hastanın kendi plazmasından saflaştırılan otolog plazminojen, in-vitro streptokinaz aracılığıyla plazmine dönüştürülmektedir. ^{16,17} Otolog plazmin 88kDa'dur. ^{16,17} Hazırlanması zaman alıcı ve pahalı bir işlemdir. ^{16,17} 1993'te, tavşan gözlerinde plazminin intravitreal enjeksiyonunu takiben vitrektomi ile AVD oluşturulabileceği gösterilmiştir. ³⁴ Postmortem domuz gözlerinde, ilave vitrektomi veya gaz enjeksiyonu uygulamadan, enzimin intravitreal enjeksiyonu sonrası vitreus korteksinin İLM'den doz-bağımlı bir şekilde ayrıldığı gözlenmiştir. Tarayıcı elektron mikroskopi, 1 ve 2 U domuz plazminin intravitreal enjeksiyonunun sırasıyla 30 ve 60 dakika sonra çıplak bir İLM yüzeyi oluşturduğunu göstermiştir. ³⁵ Pediatrik popülasyonda (evre-5 prematüre retinopatisi, X'e bağlı retinoskizis ve travmatik maküla deliği), cerrahiye destek, diyabetik maküla ödemi, retina ven tıkanıklığı ve VMT gibi endikasyonlarda AVD oluşturmak için kullanılmıştır. ³⁶⁻⁴⁰
MİKROPLAZMİN (OKRİPLAZMİN)	İnsan plazmininin katalitik bölgesini içeren budanmış bir molekül olan rekombinant bir formudur. Tüm deneysel modellerde (domuz, tavşan, kedi ve insan), doz-bağımlı bir şekilde tam bir AVD elde edilmiştir. ^{41,42} Elektron mikroskopide iç retinada hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Nöronların ve glial hücrelerin antijenitesinde değişiklik olmamıştır. 27.2 kDa'dur.

MIVI-2 çalışmasında (Faz 2), DMÖ olan 51 hastaya 25, 75, 125 µg okriplazmin veya plasebo uygulanmış ve AVD oluşturulmasında okriplazminin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları yayınlanmamıştır (www.clinicaltrials.gov).⁴⁴

MIVI-3 çalışmasında (Faz 2), VMT veya maküla deliği nedeniyle vitrektomi planlanan 125 hastaya 1 hafta öncesinden plasebo veya 25, 75, 125 µg okriplazmin enjeksiyonu yapılmış, sonuçta 125 µg okriplazmin uygulamasının AVD'ye yol açtığı ve cerrahiye ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir.⁴⁵

MIVI-2T çalışmasında (Faz 2), VMA'sı olan 60 hastaya plasebo veya 75, 125, 175 µg okriplazmin enjeksiyonuyla 28. günde VMA rezolüsyon oranı, sırasıyla %8, %25, %44 ve %27 olarak saptanmıştır. Bu çalışma, VMA'nın tedavisinde 125 µg okriplazminin cerrahiye alternatif olabileceğini göstermektedir.⁴⁶

MIVI-5 çalışmasında (Faz 2), neovasküler yaşa bağlı maküla dejeneransı ve VMA'sı olan ve en az 3, en fazla 9 kez anti-VEGF tedavisi almış 100 hastaya plasebo veya okriplazmin uygulanmıştır. Okriplazmin grubunda 28. günde VMA rezolüsyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ancak tedavide kullanılan anti-VEGF sayısı anlamlı olarak az bulunmuştur.⁴⁷

MIVI-TRUST çalışması, iki merkezli, randomize, çift kör, Faz 3 çalışmaları olan MIVI-6 ve MIVI-7 çalışmalarının ortak adıdır. Semptomatik VMA'sı olan 652 hastanın 464'üne 125 µg okriplazmin ve 188'ine plasebo uygulanmıştır. 28. günde VMT rezolüsyonu: okriplazmin grubunda %26.5, plasebo grubunda %10.1; total AVD oluşumu: okriplazmin grubunda %13.4, plasebo grubunda %3.7; maküla deliği kapanma oranı: okriplazmin grubunda %40.6, plasebo grubunda %10.6 olarak bulunmuştur. VMA'nın 1500 µm'dan büyük olması ve/veya beraberinde epiretinal membran varlığı, maküla deliğinin 250µm'dan büyük olması okriplazmin tedavisinin başarısını düşürmüştür. Gözde uçuşan cisimler (%16.8) en fazla görülen yan etkidir. Bunun dışında fotopsi, subkonjonktival kanama, göz ağrısı, bulanık görme, görmeye azalma, göz içi basıncında artış, retina yırtığı ve katarakt gibi yan etkiler de görülmüştür. Maküla deliği, retina dekolmanı ve görme kaybı gibi ciddi yan etkiler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre okriplazmin, fokal VMT, semptomatik VMA, lamellar maküla deliği ve tam kat maküla deliği (<400 µm) tedavisinde endike hale gelmiştir.⁴⁸

MIVI-8 çalışmasında (Faz 2), fokal VMA'sı olan 30 hastaya tek doz 125 µg okriplazmin enjekte edilmiş ve ilacın güvenilirliği ve etkisi değerlendirilmiştir. Ancak çalışmanın sonuçları yayınlanmamıştır.⁴⁹

MIVI-9 çalışmasında (Faz 2), retina dekolmanı veya prematüre retinopatisi olan infant ve <16 yaş çocuklara (24 hasta), planlanmış vitrektomiden 30-60 dakika önce 175 µg okriplazmin veya plasebo enjekte edilmiştir. Bu çalışmanın da sonuçları yayınlanmamıştır. Pediatrik vakalarda vitrektomi öncesi okriplazmin kullanımı, Jetrea's Summary of Product Characteristics tarafından önerilmemektedir.⁵⁰

MIVI-10 çalışmasında (Faz 2), okriplazminin farmakokinetik özellikleri değerlendirilmiştir. Vitrektomiden 30 dakika-1hafta önce vitreusa 125 µg okriplazmin enjekte edilmiş ve okriplazminin aktivite seviyesine ve vitrektomi esnasında arka vitreusun kaldırılması için gerekli süreye bakılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları da yayınlanmamıştır.⁵¹

MIVI-12 çalışmasında, MIVI-TRUST çalışmasına katılmış hastaların uzun dönemdeki görme keskinlikleri, optik koherens tomografi ve elektroretinografi bulguları incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları halen yayınlanmamıştır.⁵²

MIVI-14 çalışmasında (Faz 2), semptomatik VMA'sı olan 220 hastaya 125 µg okriplazmin veya plasebo uygulanmıştır. Bu çalışma Ekim 2014'te tamamlanmış ancak sonuçları henüz yayınlanmamıştır.⁵³

MIME (Microplazmin Intravitreal Administration in Participants With Uveitic Macular Edema) çalışmasında (Faz 1-2), üveite bağlı maküla ödemi olan 2 hastaya 125 µg okriplazmin verilmiş görme keskinlikleri, optik koherens tomografi ve fundus floresein anjiyografi bulgularındaki değişiklikler ile yan etkiler gözlemlenmiştir. Bu çalışma katılımcı eksikliğinden dolayı sonlandırılmıştır.⁵⁴

MIVI çalışmaları dışında tek merkezli yapılan çalışmalar da yayınlanmıştır. Kim ve ark.,⁵⁵ semptomatik VMA'sı olan 19 hastaya intravitreal okriplazmin uygulamış ve 8 hastada (%42) VMA rezolüsyonu gözlemiştir. Maküla deliği de olan 6 hastanın 3'ünde (%50) maküla deliğinde kapanma bildirilmiştir. VMA rezolüsyonu, 65 yaşından küçük ve adezyonu ≤1500µm olanlarda, maküla deliği bulunanlarda, fakik gözlerde ve epiretinal membranı olmayanlarda daha fazla görülmüştür.

Singh ve ark.,⁵⁶ yaptığı çalışmada, semptomatik VMA'sı olan 17 hastaya okriplazmin uygulanmış ve 28. günde 8 gözde (%47) VMA rezolüsyonu gözlenmiştir. Bu çalışmada okriplazmine daha iyi cevap verilebilmesi için 4 kriter baz alınmıştır (adezyon ≤1500 µm, 65 yaşından küçük olma, fakik göz ve epiretinal membranın olmaması). Bu 4 kriterin 3'ünün bulunduğu 14 gözden 7'sinde (%50) ve 4 kriterin de bulunduğu 4 gözden 3'ünde (%75) VMA rezolüsyonu saptanmıştır.

Saatçi ve ark.,⁵⁷ lamellar deliği olan bir hastaya 125 µg okriplazmin uygulmuş ve 1. ayda normale yakın bir maküla kontürü oluştuğunu gözlemlemiştir.

TARTIŞMA

Yakın zamana kadar vitreoretinal cerrahi, vitreoretinal yüzey hastalıklarının tedavisinde en etkili tedavi yöntemi idi. Ancak vitreoretinal cerrahinin fakik gözlerde 2 yılda %100'e yakın katarakt oluşturması, geç dönemde açık açılı glokoma yol açabilmesi gibi risklerinden dolayı yeni yöntemlere olan ihtiyaç, tedavide farmakolojik ajanların gelişimini sağlamıştır. Okriplazmin, semptomatik VMA tedavisinde FDA ruhsat almış tek farmakolojik ajandır. Bu ilaç, vitreoretinal ara yüzey hastalıkları için %100 tedavi edici değildir. Okriplazmin tedavisinde uygun hastaların seçimi ile başarılı sonuçlar alınabilecektir. MIVI-TRUST çalışmasının sonucuna göre kadınlar, fakik gözler, fokal VMA'sı olanlar ve 400 µm'dan küçük maküla deliği olup epiretinal membranı bulunmayan seçilmiş hasta popülasyonu bu tedaviden fayda görebilirler.

Okriplazmin tedavisi uygulanması kolay ancak pahalı bir yöntemdir. Okriplazminin maliyet-etkinliğini göstermek için yapılan bir çalışmada VMA ve maküla deliği tedavisinde öncelikle okriplazmin yerine vitrektominin seçilmesi daha maliyet-etkin olarak bulunmuştur.⁵⁸ MIVI-TRUST çalışmasına göre 6. ayda sebat eden VMA nedeniyle okriplazmin grubunda %17.7, plasebo grubunda %26.6 oranında cerrahiye başvurulmuştur. Okriplazmin tedavisi başarısız olduğu durumlarda hastalara vitrektomi uygulanması maliyeti daha da arttırmaktadır. MIVI çalışmalarında okriplazmin grubu ve 2. grup olarak hep plasebo grubu bulunmaktadır. 2. grup olarak 'bekle ve gör' tedavi grubuyla yapılacak çok katılımlı çalışmalar okriplazmin sonrasında vitrektomi ihtiyacına daha iyi ışık tutacaktır.

Pre-proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda ve travmatik maküla deliği, evre-5 prematüre retinopatisi, komplike X'e bağlı retinoskizisi olan çocuklarda farmakolojik olarak AVD oluşturmak cerrahiye kolaylaştırabilir. Ancak okriplazmin tedavisi bu gruplarda 'etkisiz' olarak bulunmuştur.

Okriplazminin en sık görülen yan etkisi uçuşan cisimler görmedir. MIVI-TRUST çalışmasına göre okriplazmin grubu ile plasebo grubu arasında ciddi yan etkiler bakımından anlamlı bir fark yoktur (maküla deliği, retina yırtığı veya dekolmanı).⁴⁸ Okriplazmin enjeksiyonu yapılan tüm hastaların %2'sinde diskromatopsi (genellikle yeşil görme) tanımlanmıştır. Bu hastaların %50'sinde elektoretinografik değişiklikler saptanmıştır. Sadece 9 hastada ani görme kaybı gözlenmiştir. Okriplazmin ile tedavi edilen 141 hastanın %7.8'inde elektoretinografik değişiklikler mevcuttur (6 hastada geriye dönüş olmuştur).⁵⁹

Okriplazminin uzun dönemde görme fonksiyonuna etkisi ve uzun dönem yan etkileri MIVI-12 çalışmasında incelenmiş ancak sonuçlar açıklanmamıştır.

AVD oluşturulması ve maküla deliğinin kapanması için enzimatik ajanların yanında gazlar, üre ve RGD peptitleri kullanılmıştır. Birçok çalışmada sülfür hekzaflorid ve perfloropropan gazları ile AVD oluşturulması ve maküla deliği kapanmasında başarı sağlanmıştır.^{60,61} Okriplazmin ile karşılaştırıldığında perflorokarbon gazları daha ucuz, saklanması daha kolay ve vitreo-retinal cerrahi uygulanan birimlerde ulaşılabilecek ajanlardır. Ancak gazlarla yapılmış geniş katılımlı ve kontrollü çalışmalar yoktur. Plazmin ile kombine kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur. 1999'da Hikichi ve arkadaşları, tavşan modelinde 0.5 ml sülfür hekzaflorid ve 1U plazmin enjeksiyonu ile tam bir AVD oluştuğunu ve retinal toksisiteye rastlanmadığını bildirmişlerdir.⁶²

SONUÇ

Okriplazminle birlikte farmakolojik vitrektomide yeni bir dönem başlamıştır. Faz 3 çalışmasıyla semptomatik VMA'da etkinliği ve güvenliği kanıtlanmıştır.⁴⁸ Optik koherens tomografinin intraoperatif kullanımı ve VMT patolojisinin daha iyi anlaşılması okriplazminin daha etkin kullanımına olanak sağlayacaktır. Günümüzde okriplazminin daha yüksek dozlardaki ve birden fazla enjeksiyonu sonrasında etkileri bilinmemektedir. DMÖ, ven tıkanıklıkları ve neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejeneransı gibi VMT ile seyredilen hastalıklarda yalnız veya anti-VEGF ile kombine kullanımı başarılı bir tedavi sağlar mı sorusu için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecek yıllarda yapılacak çalışmalarla bu ilacın etkinliği, güvenliği, endikasyonları hakkında daha fazla bilgi edinilecektir. Şu andaki bilgiler buz dağının görünen kısmından ibarettir. Akılcı kullanım ve dikkatli izlem yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Sebag J. Pharmacologic vitreolysis. *Retina*. 1998;18:1-3.
2. Scott JE. The chemical morphology of the vitreous. *Eye*. 1992;6:553-5.
3. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organization of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19:323-44.
4. Sebag J, Balazs EA. Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30:1867-71.
5. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42:690-8.
6. Stalmans P, Duker JS, Kaiser PK, et al. Oct-based interpretation of the vitreomacular interface and indications for pharmacologic vitreolysis. *Retina* 2013; 33:2003-11.
7. Ondeş F, Yılmaz G, Acar MA, et al. Role of the vitreous in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:91-3.
8. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1988;95:1335-9.
9. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The international vitreomacular traction study group: classification of vitreomacular adhesion, traction and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120:2611-9.

10. Kishi S, Demaria C, Shimizu K. Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment. *Int Ophthalmol*. 1986;9:253-60.
11. Gupta P, Sadun AA, Sebag J. Multifocal retinal contraction in macular pucker analyzed by combined optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. *Retina*. 2008;28:447-52.
12. Gupta P, Yee KM, Garcia P, et al. Vitreoschisis in macular diseases. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:376-80.
13. Wong SC, Capone A Jr: Microplasmin (ocriplasmin) in pediatric vitreoretinal surgery: update and review. *Retina*. 2013;33:339-48.
14. Takano A, Hirata A, Inomata Y, et al. Intravitreal plasmin injection activates endogenous matrix metalloproteinase-2 in rabbit and human vitreous. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:654-60.
15. Hesse L, Nebeling B, Schroeder B, et al. Induction of posterior vitreous detachment in rabbits by intravitreal injection of tissue plasminogen activator following cryopexy. *Exp Eye Res*. 2000;70:31-9.
16. Williams JG, Trese MT, Williams GA, et al. Autologous plasmin enzyme in the surgical management of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2001;108:1902-5.
17. Trese MT, Williams GA, Hartzler MK. A new approach to stage 3 macular holes. *Ophthalmology*. 2000;107:1607-11.
18. Gandorfer A, Rohleder M, Sethi C, et al. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:641-7.
19. Sakuma T, Tanaka M, Mizota A, et al. Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3295-9.
20. Gad Elkareem AM, Willekens B, Vanhove M, et al. Characterization of a stabilized form of microplasmin for the induction of posterior vitreous detachment. *Curr Eye Res*. 2010; 35:909-15.
21. Stenn KS, Link R, Moellmann G, et al. Dispase, a neutral protease from *Bacillus polymyxa*, is a powerful fibronectinase and type IV collagenase. *J Invest Dermatol*. 1989;93:287-290.
22. Tezel TH, Del Priore LV, Kaplan HJ. Posterior vitreous detachment with dispase. *Retina*. 1998;18:7-15.
23. Zhu D, Chen H, Xu X. Effects of intravitreal dispase on vitreoretinal interface in rabbits. *Curr Eye Res*. 2006;31:935-46.
24. Kralinger MT, Kieselbach GF, Voigt M, et al. Experimental model for proliferative vitreoretinopathy by intravitreal dispase: limited by zonulolysis and cataract. *Ophthalmologica*. 2006;220:211-6.
25. Jorge R, Oyamaguchi EK, Cardillo JA, et al. Intravitreal injection of dispase causes retinal hemorrhages in rabbit and human eyes. *Curr Eye Res*. 2003;26:107-12.
26. Hermel M, Schrage NF. Efficacy of plasmin enzymes and chondroitinase ABC in creating posterior vitreous separation in the pig: a masked, placebo-controlled in vivo study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:399-406.
27. Staubach F, Nober V, Janknecht P. Enzyme-assisted vitrectomy in enucleated pig eyes: a comparison of hyaluronidase, chondroitinase, and plasmin. *Curr Eye Res* 2004;29:261-8.
28. Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, et al. Vitrase for Vitreous Hemorrhage Study Groups. Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrax) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:573-84.
29. Hikichi T, Kado M, Yoshida A. Intravitreal injection of hyaluronidase cannot induce posterior vitreous detachment in the rabbit. *Retina*. 2000;20:195-8.
30. Takano A, Hirata A, Ogasawara K, et al. Posterior vitreous detachment induced by nattokinase (subtilisin NAT): a novel enzyme for pharmacologic vitreolysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:2075-9.
31. Jaffe GJ, Abrams GW, Williams GA, et al. Tissue plasminogen activator for postvitrectomy fibrin formation. *Ophthalmology* 1990;97:184-9.
32. Jaffe GJ, Lewis H, Han DP, et al. Treatment of postvitrectomy fibrin pupillary block with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol*. 1989;108:170-5.
33. Hesse L, Nebeling B, Schroeder B, et al. Induction of posterior vitreous detachment in rabbits by intravitreal injection of tissue plasminogen activator following cryopexy. *Exp Eye Res*. 2000;70:31-9.
34. Verstraeten TC, Chapman C, Hartzler M, et al. Pharmacologic induction of posterior vitreous detachment in the rabbit. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:849-54.
35. Gandorfer A, Putz E, Welge-Lussen U, et al. Ultrastructure of the vitreoretinal interface following plasmin assisted vitrectomy. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:6-10.
36. Wu WC, Dranser KA, Capone A, et al. Plasmin enzyme assisted vitreoretinal surgery in congenital X-linked retinoschisis: surgical techniques based on a new classification system. *Retina*. 2007;27:1079-85.
37. Wu WC, Dranser KA, Lai M, Capone A, et al. Plasmin enzyme assisted vitrectomy for primary and reoperated eyes with stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina*. 2009;29:127.
38. Wu WC, Dranser KA, Trase MT, et al. Pediatric traumatic macular hole: results of autologous plasmin enzyme-assisted vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:668-72.
39. Codenotti M, Maestranzi G, De Benedetto U, et al. Vitreomacular traction syndrome: a comparison of treatment with intravitreal plasmin enzyme vs spontaneous vitreous separation without treatment. *Eye*. 2013;27:22-7.
40. Azzolini C, D'Angelo A, Maestranzi G, et al. Intracapsular plasmin enzyme in diabetic macula edema. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138:560-6.
41. Gandorfer A, Rohleder M, Sethi C, et al. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:641-7.
42. Sakuma T, Tanaka M, Mizota A, et al. Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3295-9.
43. de Smet MD, Gandorfer A, Stalmans P, et al. Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial. *Ophthalmology* 2009;116:1349-55.
44. US National Institutes of Health. A multicenter study to compare multiple doses of intravitreal microplasmin versus sham injection for treatment of patients with diabetic macular edema (DME) (MIVI-II). ClinicalTrials.gov.
45. Benz MS, Packo KH, Gonzalez V, et al. A placebo-controlled trial of microplasmin intravitreal injection to facilitate posterior vitreous detachment before vitrectomy. *Ophthalmology* 2010;117:791-7.
46. Stalmans P, Delaey C, de Smet MD, et al. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled Phase II trial (the MIVI-IIT trial). *Retina* 2010;30:1122-7.
47. US National Institutes of Health. Safety and Efficacy Study of Intravitreal Ocriplasmin in Subjects With AMD With Focal Vitreomacular Adhesion (MIVI-5). ClinicalTrials.gov.
48. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012;367:606-15.
49. US National Institutes of Health. Safety and Efficacy Study of Microplasmin in for Non-Surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion (MIVI-8). ClinicalTrials.gov.
50. US National Institutes of Health. Clinical Trial of Intravitreal Microplasmin in Infants and Children Scheduled for Vitrectomy (MIC). ClinicalTrials.gov.
51. US National Institutes of Health. The Purpose of This Study is to Evaluate the Pharmacokinetic Properties of Intravitreal Ocriplasmin Prior to Planned Primary Pars Plana Vitrectomy (PPV) (MIVI-10). ClinicalTrials.gov.
52. US National Institutes of Health. Follow-up Study to Assess Visual Function in Subset of Patients Who Have Previously Participated in the TG-MV-006 and TG-MV-007 Ocriplasmin Studies. ClinicalTrials.gov.
53. US National Institutes of Health. Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole (OASIS). ClinicalTrials.gov.
54. US National Institutes of Health. Microplasmin Intravitreal Administration in Participants With Uveitic Macular Edema (MIME). ClinicalTrials.gov.
55. Kim BT, Schwartz SG, Smiddy WE, et al. Initial outcomes following intravitreal ocriplasmin for treatment of symptomatic vitreomacular adhesion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44:334-43.
56. Singh RP, Li A, Bedi R, et al. Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:356-60.
57. Saatçi A, Kadayıfçılar S, Yaman A, et al. Intravitreal ocriplasmin treatment in stage 2 macular hole due to vitreomacular traction. *Ret-Vit*. 2013;21:213-5.
58. Chang JS, Smiddy WE. Cost evaluation of surgical and pharmaceutical options in treatment for vitreomacular adhesions and macular holes. *Ophthalmology*. 2014;121:1720-6.
59. Kim JE. Safety and complications of ocriplasmin. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132:379-80.
60. Mori K, Saito S, Gehlbach PL, et al. Treatment of stage 2 macular hole by intravitreal injection of expansile gas and induction of posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 2007;114:127-33.
61. McHugh D, Gupta B, Saeed M. Intravitreal gas injection for the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1543-8.
62. Hikichi T, Yanagiya N, Kado M, et al. Posterior vitreous detachment induced by injection of plasmin and sulfur hexafluoride in the rabbit vitreous. *Retina*. 1999;19:55-8.