

Retinal Ven Tıkanıklığına İkincil Makula Ödeminde Ozurdex Enjeksiyonunun Erken Dönem Sonuçları

Early Results of Ozurdex Injection in Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion

Hasan Basri ARİFOĞLU¹, Orhan ALTUNEL², Burhan BAŞKAN², Necati DURU¹, Bekir KÜÇÜK¹, Mustafa ATAŞ¹

ÖZ

Amaç: Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal ven dal tıkanıklığına (VDT) ikincil makula ödeminde intravitreal deksametazon enjeksiyonu etkisinin karşılaştırılması

Gereç ve Yöntemler: Ozurdex enjeksiyonu yapılmış santral retinal ven tıkanıklığı olan 20 hasta ve ven dal tıkanıklığı olan 20 hasta, toplamda 40 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), Goldmann aplanasyon ile GİB ölçümü, fundus muayenesi dahil tam oftalmolojik muayene yapıldı. Tanı konduktan sonra Heidelberg Spectralis OCT ile santral makula kalınlığı ölçümü ve fundus florescein anjiyografi de yapıldı. Ozurdex enjeksiyonundan 1 ay sonra EDGK, GİB ölçümü ve OCT görüntülemesi yapıldı.

Bulgular: EDGK VDT da Ozurdex öncesi $0,8 \pm 0,2$ logMAR iken SRVT de $1,0 \pm 0,2$ logMAR idi ($p=0,133$). Enjeksiyon öncesi ortalama GİB 13 ± 3 mmHg iken, SRVT de 14 ± 2 mmHg idi ($p=0,435$). Ortalama santral makula kalınlığı (SMK) VDT de 705 ± 252 μ m, SRVT de ise 713 ± 268 μ m idi ($p=0,961$).

Ozurdex enjeksiyonundan 1 ay sonra ortalama EDGK VDT de $0,4 \pm 0,2$ logMAR, SRVT de ise $0,6 \pm 0,3$ logMAR idi. Enjeksiyon öncesine göre her 2 grupta EDGK istatistiksel olarak anlamlı düzelmiştir (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). VDT de ortalama SMK Ozurdex sonrası 268 ± 132 μ m iken SRVT de 328 ± 154 μ m idi. Enjeksiyon öncesine göre her 2 grupta SMK istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

Sonuç: VDT ve SRVT ye ikincil gelişen makula ödemi ve tedaviye cevabı benzer özellikler göstermektedir. Ozurdex enjeksiyonu iki hastalık için de etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Retina ven tıkanıklığı, maküler ödem, Ozurdex

ABSTRACT

Purpose: To compare effect of intravitreal dexamethasone implant in eyes with cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO) and central retinal vein occlusion (CRVO).

Methods: A total of 40 patients treated with Ozurdex injection; 20 patients with CRVO and 20 patients with BRVO were retrospectively reviewed. Complete ophthalmologic examination including measurement of best-corrected visual acuity (BCVA), IOP measurement with goldmann applanation tonometry and fundus examination was performed. After diagnosis central macular thickness (CMT) measurement with Heidelberg Spectralis OCT and fundus fluorescein angiography was also performed. One month after Ozurdex injection BCVA, IOP and OCT measurements were performed.

Results: In the BRVO group the mean BCVA was $0,8 \pm 0,2$ logMAR and $1,0 \pm 0,2$ logMAR in the CRVO group at baseline ($p=0,133$). The mean CMT was 705 ± 252 μ m and 713 ± 268 μ m respectively ($p=0,961$). One month after the Ozurdex injection, the mean BCVA

1- Uzm. Dr., Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Kayseri - TÜRKİYE

2- Asis. Dr., Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Kayseri - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 15.11.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 07.10.2016

Ret-Vit 2017;26:196-199

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Hasan Basri ARİFOĞLU

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Kayseri - TÜRKİYE

Phone: +90 535 373 1572

E-mail: habasa@yahoo.com

was $0,4 \pm 0,2$ logMAR in the BRVO group and $0,6 \pm 0,3$ logMAR in the CRVO group. BCVA was significantly improved in both groups ($p < 0,001$ and $p < 0,001$ respectively). The mean CMT was 268 ± 132 μm in the BRVO group and 328 ± 154 μm in the CRVO group after Ozurdex injection. The mean CMT significantly decreased in both groups ($p < 0,001$ and $p < 0,001$ respectively).

Conclusion: The properties of macular edema secondary to BRVO and CRVO and response to the treatment were similar. Ozurdex injection is effective for the treatment of both diseases.

Key words: Retinal vein occlusion, macular edema, Ozurdex

GİRİŞ

Retinal ven tıkanıkları (RVT) diyabetik retinopatiden sonra gelen ikinci en sık damarsal retinopati nedenidir.¹⁻³ En sık görülen tipi olan retina ven dal tıkanıklığının (VDT) prevalansı %0.6-1.1, santral retinal ven tıkanıklığının (SRVT) prevalansı ise %0.1-0.4 olarak bildirilmiştir.^{4, 5} Her iki retinal ven tıkanıklığı tipinde sıklıkla, görme kaybına neden olan makula ödemi eşlik eder. RVT de ki makula ödemi patogenezinde artmış hidrostatik venöz basınç, enflamasyon, endotel fonksiyon bozukluğu ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi vasküler permeabilite faktörlerindeki artışı da içeren pek çok etken yer almaktadır.⁴⁻⁶

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar, antianjiyogenik ve anti-permeabilite etkileri makuler ödem tedavisinde etkin olmasını sağlamaktadır.^{7, 8} Kortikosteroidlerin doğrudan vitreus boşluğuna verilmesi kan-retina bariyerinin bypass edilerek lokal ilaç konsantrasyonunun artmasını ve daha az sistemik yan etki görülmesini sağlamaktadır.⁸

Ozurdex (Allergan, Irvine, CA, ABD) yavaş salımlı, intravitreal uygulanan, tek kullanımlık 22 gauge aplikatör ile pars planadan uygulanan biyoçözünabilir deksametazon implantıdır. İmplant laktik asit ve glikolik asitin biyoçözünabilir kopolimer matriksinden oluşmuştur ve deksametazonun yavaş salınımını sağlamaktadır.² Ozurdex enjeksiyonundan sonra ilk 2 ayda en yüksek deksametazon konsantrasyonuna ulaşıldığı ve 6. Aya kadar daha düşük konsantrasyonlarda etkinin devam ettiği bildirilmiştir.⁹

Retinal ven dal tıkanıklığı ve santral retinal ven tıkanıklığına ikincil gelişen makula ödeminde Ozurdex implant etkinliğini araştıran prospektif, randomize, multisentrik, randomize, sham kontrollü ve 6 ay süreli 2 farklı klinik çalışmada tek enjeksiyondan sonra EDGK nin sham grubuna göre istatistiksel olarak daha iyi olduğu ve anatomik sonuçların yine daha iyi gözlemlendiği bildirilmiştir.^{10, 11}

Bu çalışmada santral retinal ven tıkanıklığı ve retinal ven dal tıkanıklığına ikincil makula ödeminde Ozurdex enjeksiyonunun erken dönem sonuçlarını ve bu iki farklı hastalığıdaki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesinde santral retinal ven tıkanıklığı olan 20 hastanın 20 gözü ve ven dal tıkanıklığı olan 20 hastanın 20 gözü retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan olgulardan, Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak hazırlanmış ve eğitim ve planlama komisyonunca onaylanmış bir bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

SRVT ve VDT ikincil görme keskinliğinde azalmaya yol açan makula ödemi olan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Makula ödemi süresi 4-8 hafta olan olgular çalışma kapsamına alındı. Hemiretinal ven tıkanıklığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara rutin oftalmoskopik muayene çerçevesinde; snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ölçümü, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik muayene, 90D lik asferik mercek ile fundus muayenesi yapıldı. Spectralis OKT (Heidelberg Engineering Inc, Heidelberg, Germany) ile makula ölçümü enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 1 ay sonra yapıldı. EDGK daha sonra logMAR eşeline çevrildi. İşeminin tespiti için tüm hastalara fundus floresein anjiyografi uygulandı.

Glokom tanısı olan, <6 ay katarakt ameliyatı olmuş, vitrektomi ameliyatı olmuş, diyabetik makula ödemi olan, epiretinal membran veya retinal neovaskülarizasyon gibi EDGK ni etkileyebilecek hastalıkları olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca iskemik SRVT olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Ozurdex enjeksiyonu ameliyathanede steril koşullarda topikal anestezi altında yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında değerlere Kolmogorov-Simironov testi ile bakılıp normal dağılıma uydukları belirlendikten sonra bağımlı gruplarda t-testi uygulandı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Retinal ven dal tıkanıklığına ve santral retinal ven tıkanıklığına ikincil makula ödemi tedavisi için Ozurdex enjeksiyonu yapılan toplam 40 hasta retrospektif olarak değerlendirilmeye alındı. Hastaların özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir. VDT olan grupta yaş ortalaması 68 ± 8 (56-90) iken SRVT olan grupta yaş ortalaması 69 ± 11 (54-81) idi. Yaş dağılımı arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,478$). EDGK VDT da Ozurdex öncesi $0,8 \pm 0,2$ logMAR iken SRVT de $1,0 \pm 0,2$ logMAR idi ($p = 0,133$). Enjeksiyon öncesi ortalama GİB

13±3 mmHg iken, SRVT de 14±2 mmHg idi (p=0.435). Ortalama santral makula kalınlığı (SMK) VDT de 705±252 µm, SRVT de ise 713±268 µm idi (p=0,961) (Tablo 2).

Ozurdex enjeksiyonundan 1 ay sonra ortalama EDGK VDT de 0,4 ± 0.2 logMAR, SRVT de ise 0,6 ± 0.3 logMAR idi. Enjeksiyon öncesine göre her 2 grupta EDGK istatistiksel olarak anlamlı düzelmiştir (sırasıyla p<0.001 and p<0.001). Ozurdex sonrası iki grup arasında EDGK açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0,388). Enjeksiyon sonrası ortalama GİB VDT de 14±3 mmHg iken SRVT de 15±3 mmHg idi. Enjeksiyon öncesine göre 2 grupta ve gruplar arasında GİB açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur (sırasıyla p=0.342, p=0.418 ve p=0,467). VDT olan 1 hastada GİB enjeksiyon sonrası 32 mmHg ölçülmüş ve topikal brinzolamid+timolol kombinasyonu ile 18 mmHg ya düşürülmüştür. Hastalarda başka oküler hipertansiyon izlenmemiştir.

VDT de ortalama SMK Ozurdex sonrası 268±132 µm iken SRVT de 328±154 µm idi. Enjeksiyon öncesine göre her 2 grupta SMK istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır (sırasıyla p<0.001 ve p<0.001). Ozurdex sonrası iki grup arasında SMK açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0,388) (Tablo 3).

Hastaların hiçbirinde majör göz (retina yırtığı veya dekol-

manı, oküler hipertansiyon, üveit, endoftalmi, retinal arter tıkanıklığı gibi) veya sistemik (tromboembolik olay, miyokardiyal enfarktüs gibi) komplikasyon izlenmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada erken tanı (<8 hafta) SRVT ve VDT olan hastalarda tek doz dekzametazon implant enjeksiyonu sonrası 1. ayda EDGK iyileşme ve santral makula kalınlığında inceleme bulunmuş ve iki hastalıkta tedaviye cevap açısından istatistiksel bir fark izlenmemiştir.

SOLO çalışmasında Ozurdex enjeksiyonundan 4 hafta sonra SRVT hastalarında EDGK nin ort. 3 sıra VDT larında ise ort. 2 sıra arttığı bildirilmiştir.¹² Bu değişim GENEVA çalışmasında ise VDT de ort. 2 sıra ve SRVT de ise daha az olarak bildirilmiştir.² Bizim çalışmamız GENEVA ile benzerlik göstermektedir. İki grup arasında EDGK açısından bir fark bulunamamıştır. SOLO çalışmasında EDGK nin SRVT de daha çok artmasının sebebini başlangıç EDGK nin daha düşük olmasından kaynaklandığını bildirilmiştir.¹² Santral makula kalınlığı SOLO çalışmasında SRVT olan hastalarda VDT olan hastalara göre daha kalın bulunmuş, GENEVA da ise SMK ile ilgili bir alt grup çalışması yapılmamıştır.² Bizim çalışmamızda SRVT ile VDT arasında SMK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bunun nedeni bu çalışmada iskemik tip SRVT olan hastala-

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	VDT	SRVT
Hasta sayısı	20	20
Yaş (yıl)	68±8 (56-90)	69±11 (54-81)
Cinsiyet (erkek/kadın)	11 / 9	10 / 10
HT	9 (%45)	10 (%50)
DM	3 (%15)	4 (%20)

VDT: Ven dal tıkanıklığı, SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı, HT: Hipertansiyon, DM:diabetes mellitus

Tablo 2: Hastaların Ozurdex enjeksiyonu öncesi görme keskinlikleri, göz içi basınçları, santral makula kalınlıkları

	VDT	SRVT	p
Görme keskinliği (logMAR)	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.133
GİB (mmHg)	13±3	14±2	0.435
Santral makula kalınlığı (µm)	705±252	713±268	0.961

VDT: Ven dal tıkanıklığı, SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı, GİB: Göz içi basıncı

Tablo 3: Hastaların Ozurdex enjeksiyonu sonrası görme keskinlikleri, göz içi basınçları, santral makula kalınlıkları

	VDT	SRVT	p
Görme keskinliği (logMAR)	0.4 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0.388
GİB (mmHg)	14±3	15±3	0.467
Santral makula kalınlığı (µm)	268±132	328±154	0.388

VDT: Ven dal tıkanıklığı, SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı, GİB: Göz içi basıncı

rın çalışma dışı bırakılması olabilir. SOLO çalışmasında 4. haftadaki SRVT de daha iyi görme keskinliği kazanımının SMK düzeyi ile alakalı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca bizim çalışmamızda olguların tümü yeni tanı (<8 hafta) iken SOLO da bu oran SRVT de %25, VDT de ise %28 olarak bildirilmiştir.¹² VDT kendini sınırlayan bir hastalıktır ve hiç tedavi edilmese bile 6. ayda EDGK de 1 sıradan daha fazla artış gözlenmektedir. SRVT ise tedavisiz gözlerde EDGK de azalma gözlenmektedir.

Hem GENEVA hem de SOLO çalışmalarında ozurdex enjeksiyonunun 4. haftada etkili olduğu ve pik etkisinin 8. haftada olduğu ancak etkisinin 24. haftaya kadar azalarak sürdüğü bildirilmiştir.

Bu çalışmada dekzametazon implant enjeksiyonu sonrası antiglokomatöz ilaç kullanılmasını gerektiren sadece 1 hasta (%2.5) olmuştur. Geneva çalışmasında bu oran %24 olarak bildirilmişken, CHROME çalışmasında ise bu oran %17.5 olarak bildirilmiştir.^{2, 7} Dekzametazon enjeksiyonu sonrası GİB artış piki 60. Günde olduğu bildirilmiştir.¹¹ Dolayısıyla çalışmamızın ileri dönem sonuçlarında daha yüksek oranda antiglokomatöz ilaç kullanılmasını gerektirecek GİB artışı olacağını öngörmekteyiz.

Hasta sayısının kısıtlı olması ve takip süresinin kısa olması bu çalışmayı kısıtlamaktadır. İskemik hastaları çalışma dışı bırakması, erken tanı almış ve öncesinde hiç bir tedavi (lazer fotokoagülasyon veya anti-VEGF) almamış hastaları incelemesi ise bu çalışmayı farklı kılmaktadır.

Sonuç olarak iskemik olmayan retina ven tıkanıklığı olan hastalarda Ozurdex enjeksiyonu erken dönemde etkili bir tedavi yöntemidir. VDT ve SRVT ye ikincil gelişen makula ödemi ve tedaviye erken dönem (1. ay) cevabı benzer özellikler göstermektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

- 1- Yau, JW, Lee P, Wong TY et al. "Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management." *Internal medicine journal* 2008; 38: 904-10.
- 2- Haller JA, Bandello F, Belfort R et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117: 1134-46.
- 3- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N et al. "The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia." *Ophthalmology* 2010; 117: 313-9.
- 4- Mitchell P, Smith W, Chang A et al. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Archives of ophthalmology*, 1996; 114: 1243-7.
- 5- Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 2000; 98: 133-43
- 6- Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M et al. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye*, 2013; 27: 65-71.
- 7- Wai-Ching L, Albiani D, Yoganathan P et al. Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the ChrOMe study. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 2015; 9: 1255.
- 8- Sarao V, Veritti D, Boscia F et al. Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases. *The Scientific World Journal*, 2014, 2014:989501.
- 9- Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2011; 52: 80-6.
- 10- Scott IU, Ip MS, Van Veldhuisen PC et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Archives of ophthalmology*, 2009; 127: 1115.
- 11- Haller JA, Bandello F, Belfort R 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: 2453-60.
- 12- Bezatis A, Spital G, Höhn F et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up—The SOLO study. *Acta ophthalmologica*, 2013; 91: e340-e347.