

Epiretinal Membran ile Birliktelik Gösteren Dirençli Diyabetik Maküla Ödeminin Tedavisinde İntravitreal Deksametazon İmplantasyonu

Intravitreal Dexamethasone Implantation in the Treatment of Recalcitrant Diabetic Macular Edema with Epiretinal Membrane

Adem SOYDAN¹, Fatih ULAŞ², Ümit DOĞAN²

1. M.D. Asistant, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY
SOYDAN A., drasoydan@gmail.com
2. M.D. Asistant Professor, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY
ULAS F., fatihu44@yahoo.com
DOGAN U., u_dogan@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 05.12.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 18.03.2014
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:74-77

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Asistant, Adem SOYDAN
Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology, Golkoy-Bolu/
TURKEY

Phone: +90 374 253 46 56
E-Mail: drasoydan@gmail.com

ÖZ

Son yıllarda intravitreal deksametazon implantı retina ven tıkanıklığına ve arka üveite bağlı gelişen maküla ödemi endikasyonlarında kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde diyabetik maküla ödemi tedavisinde endikasyon dışı olarak ödemesi yapılmaktadır. Daha önce kliniğimizde diyabetik maküla ödemi nedeniyle çeşitli tedaviler uygulanan ve her iki gözünde tedaviye dirençli diyabetik maküla ödemi ve epiretinal membranı (ERM) olan 69 yaşında kadın hastaya intravitreal deksametazon implantı uygulaması planlandı. Tedaviye dirençli maküla ödemi olan hastanın kliniği daha kötü olan sol gözüne yaptığımız intravitreal enjeksiyon sonucu, ilk iki ayda görme keskinliğinde artışın yanısıra maküla ödeminin azaldığı ve ERM'nin retina yüzeyinden kısmen ayrılması ile birlikte maküler traksiyonun gerilediği görüldü. Üçüncü ayda maküler ödem ve ERM'nin tekrar ilerlemeye başladığı saptandı. Vitreomaküler traksiyon ile birliktelik gösteren maküla ödemli olgularda intravitreal deksametazon implantasyonu ERM'nin retina yüzeyinden ayrılması ile birlikte ödemi azaltmaktadır. Ancak ERM'de intravitreal deksametazon implantasyonu sonrası gelişen ayrılmanın traksiyonel komplikasyonlara neden olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, intravitreal deksametazon implantı, optik koherens tomografi.

SUMMARY

In recent years, intravitreal dexamethasone implant is available for the treatment of macular edema following posterior uveitis and retinal vein occlusion. In our country, intravitreal dexamethasone implant is paid as off-label for the treatment of diabetic macular edema. A 69-year-old female patient who got various treatments for the management of diabetic macular edema and had recalcitrant diabetic macular edema and epiretinal membrane (ERM) in both eyes was planned to perform intravitreal dexamethasone implantation. We performed intravitreal injection to her left eye that had worse clinical findings with recalcitrant macular edema. There was improvement in visual acuity as well as decrease in macular edema and regression of macular traction due to partial separation of ERM from the surface of retina for the first two months. In the third month it was observed that macular edema and ERM were began to increase again. In patients with macular edema and concomittant vitreomacular traction dexamethasone intravitreal implant decreases edema and separates ERM from retinal surface. However, it should be considered that separation of ERM after intravitreal dexamethasone implant may cause tractional complications.

Key Words: Diabetic macular edema, intravitreal dexamethasone implant, optical coherence tomography.

GİRİŞ

Diyabetik retinopati erişkinlerde en önemli görme kaybı nedenlerinden biridir ve diyabetik hastalarda görme azlığına en sık sebep olan patoloji diyabetik makülopatidir.¹

Lazer fotokoagülasyonu maküla ödeminde standart tedavi kabul edilmekle beraber bazı olgularda lazer tedavisine cevap alınmamaktadır.² Maküler bölgeye yapılan lazer tedavisi görme keskinliğini bazı olgularda artıramamasının yanısıra retina dokusuna kalıcı hasar vermektedir.²

Lazer tedavisi dışında başka tedavi seçeneklerinden de bahsedilmektedir.³ Randomize kontrollü çalışmalarda antivasküler endotelial growth faktör (antiVEGF) ajanlardan ranibizumab ve kortikosteroidlerden triamsinolon asetonidin intravitreal enjeksiyonu diyabetik maküla ödemi tedavisinde faydalı bulunmuştur.³

Ozurdex (Allergan Inc., Irvine, CA, USA) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından retina ven tıkanıklığı ve posterior üveite bağlı maküler ödemde kullanım onayı alan yeni bir deksametazon implantıdır.⁴ Diyabetik maküla ödeminde (DMÖ) endikasyon dışı ilaç olarak kullanılmaktadır.⁵

Bu olgu sunumunda diyabetik maküla ödemi ve epiretinal membrana bağlı vitreomaküler traksiyonu olan hastaya yaptığımız intravitreal deksametazon implantının klinik sonuçları sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi iki yıldır tip 2 diyabeti olan 69 yaşında kadın hastanın kliniğimizdeki rutin takiplerinde bilateral panretinal fotokoagülasyon ve makülaya fokal lazer tedavisi uygulanmıştı. Hastanın sağ gözüne 3 kez 2 mg intravitreal triamsinolon asetonid (IVTA), 2 kez 0.125 mg intravitreal bevacizumab ve sol gözüne 2 kez 2 mg IVTA, 1 kez 0.125 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştı. Bu tedavilere rağmen hastanın maküla ödemi devam etmekteydi.

Hastanın düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) sağ gözde 0.15, sol gözde 2 metreden parmak sayma (mps) düzeylerindedi. Bilateral psödofoakik olan hastanın fundus muayenesinde bilateral maküla ödemi, epiretinal membran (ERM) ve retinal fotokoagülasyon izleri mevcuttu.

Optik koherens tomografi (OKT) görüntülemesinde bilateral ERM ve diffüz maküla ödemi tespit edildi (kalınlığın en yüksek olduğu bölgede 661 µm), (Resim a).

Göz içi basıncı sağ ve sol gözlerde sırasıyla 12 ve 9 mmHg idi. Hastada mevcut olan ERM nedeniyle ERM'ye yönelik girişim için vitreoretinal cerrahi yapılacak bir merkeze sevk önerildi. Hasta durumunun il dışına gitmeye müsait olmadığını belirtmesi üzerine hastaya maküla ödemi tedavisi için intravitreal deksametazon implantasyonu uygulandı. İntravitreal enjeksiyon yapılması planlanan hastaya uygulanacak tedavinin (intravitreal deksametazon implantı) endikasyon dışı olduğu ve riskleri hakkında bilgi verilerek yazılı onamı alındı.

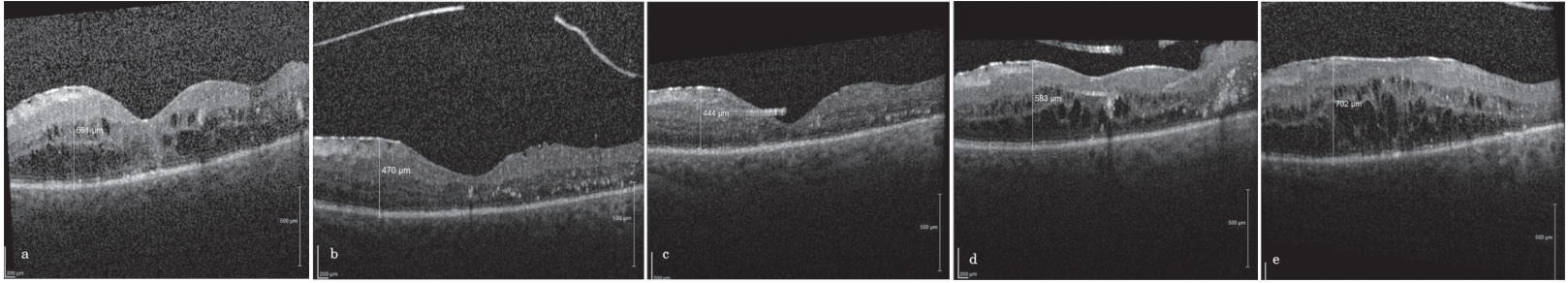
Hastanın sol gözüne ameliyathane şartlarında subkonjonktival %2 lidokain anestezisi ile alt temporal kadrandan 0.7 mg deksametazon intravitreal implant (Ozurdex, Allergan Inc., Irvine, CA, USA) enjeksiyonu yapıldı.

Enjeksiyon sonrası birinci aydaki kontrolünde DEİGK sol gözde 0.2 düzeyine çıkmıştı, fundus muayenesinde maküla ödeminin azalmış olduğu görüldü. OKT görüntülemesinde sol göz makülada ödemin azalıp (470 µm), ERM'nin kısmen ayrıldığı saptandı (Resim b). İkinci aydaki muayenesinde sol gözün DEİGK 0.2 düzeyinde sebat etmekteydi, fundus muayenesinde ödem gözlenmedi, OKT görüntülemesinde de retina kalınlığının 444 µm'ye gerilediği görüldü (Resim c).

Hastanın üçüncü aydaki muayenesinde DEİGK'nin 0.08'e gerilediği ve OKT görüntülemesinde makülada tekrar ödem gelişmeye başladığı izlendi (kalınlığın en yüksek olduğu bölgede 583 µm), (Resim d). Dördüncü aydaki muayenesinde ise DEİGK 0.05 düzeyine geriledi ve maküla kalınlığı enjeksiyon öncesi seviyelere tekrar çıktı (702µm), (Resim e).

TARTIŞMA

DMÖ'nün medikal tedavisinde karbonik anhidraz inhibitörleri, nonsteroid antiinflamatuvarlar (siklooksijenaz inhibitörleri), kortikosteroidler ve antianjiyojenik ajanlar kullanılmaktadır. DMÖ'nün patogenezinde vitreoretinal ara yüzeydeki traksiyonel güçler de önemli rol oynamaktadır. Persistan maküla ödemi tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) ile vitreomaküler yü-



Resim a-e: Optik koherens tomografi ile aynı kesitten alınan retina görüntüleri. Tedavi öncesi (a), tedaviden sonraki birinci ay (b), tedaviden sonraki ikinci ay (c), tedaviden sonraki üçüncü ay (d) ve tedaviden sonraki dördüncü ay (e).

zeydeki traksiyonel güçlerin serbestleştirilmesi, maküla ödemi ni ve görme keskinliğini artırabileceği bildirilmiştir.⁶

DMÖ olan olgularda arka vitreus dekolmanı insidansı düşüktür ve vitrektomi esnasında oluşturulan arka hyaloid dekolmanı maküla ödemi etkilemektedir.⁶⁻⁸ PPV esnasında arka hyaloid soyulmasının yanısıra internal limitan membran soyulmasının da DMÖ'yü iyileştirdiği bildirilmiştir.⁹

Kortikosteroidler hücre membranından araşidonik asit salınımını bloke edip prostaglandin sentezini azaltırlar.⁷ Lökosit migrasyonunu, TNF- α ve VEGF gibi proenflamatuar mediatörlerin salınımını inhibe ettikleri gibi endotel sıkı bağlantılarını stabilize edip sayılarını artırırlar.⁷ Bu özellikleriyle antiinflammatuar, antiapoptotik, antiödematoz ve antianjiyojenik etkiye sahiptirler.⁷ Kortikosteroidlerin sistemik, topikal, perioküler ve intravitreal enjeksiyonlar ve intravitreal implantlar şeklinde pek çok kullanım şekli mevcuttur. İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu (İVTA) ile ilişkili olarak çok sayıda çalışma bulunmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır.^{7,10}

Son yıllarda yeni bir tedavi seçeneği olarak uzun salımlı kortikosteroid implantları gündeme gelmiştir.

Retisert (Fluocinolone acetonide intravitreal implant 0,59 mg, Bausch&Lomb Pharmaceuticals, Inc.) 2005 yılında FDA tarafından kronik nonenfeksiyöz üveitler için onaylanmış ilk uzun salımlı implanttır. DMÖ için yapılan randomize klinik çalışmalarda orta dönem anatomik ve vizüel sonuçları olumlu olarak gözlenirse de katarakt gelişimi ve göz içi basıncı artışı ile yüksek oranda karşılaşıldığı için halen DMÖ için tercih edilmemektedir.¹¹ Bu nedenle İluvien (190 µg fluocinolone acetonide,

Alimera Sciences, Alpharetta, GA) adında başka bir implant geliştirilmiştir.

Campochiaro ve ark.,¹² yaptığı bir çalışmada sham enjeksiyona göre 0.2 µg (düşük doz) ve 0.5 µg (yüksek doz) uygulanan gruplarda görme keskinliği artışı ve maküla kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, yüksek doz uygulanan grupta görme keskinliği daha çok artmış, ancak yan etki profili düşük dozda daha iyi olarak bildirilmiştir.¹²

Potent bir steroid olan deksametazon antiinflammatuar ve anti-VEGF özelliğiyle diyabetik maküla ödemi tedavisinde umut verici sonuçlar göstermektedir.¹³ İntravitreal deksametazon implantı özel bir aplikatör ile vitreye enjekte edilir; sütün gerektirmez. Etken maddenin implanttan diffüzyon ile salınımı bifaziktir, altıncı haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra altıncı aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir.

Biyouyumlu ve biyoçözünürlük özelliğe sahip olup göz içerisinde CO₂ ve suya metabolize olmaktadır. İntravitreal deksametazon implantı uygulanan DMÖ'lü hastaların dahil edildiği klinik çalışma sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde görme artışı ve santral retina kalınlığında azalma tespit edilmiştir.⁵ DMÖ olan vitrektomize gözlerde yapılan bir çalışmada da intravitreal deksametazon implantının etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Yerleştirilmesinden sonra 8-13. haftalarda etkisinin en üst noktaya çıktığı gözlemlenmiş olup izlenen en önemli yan etki 60. günde pik yapan ve 180. günde başlangıç değerlerine dönen GİB artışıdır.¹⁴

Glokom hastalarında daha sık göz içi basıncı takibi gerekmektedir.^{4,5} Bizim vakamızda takiplerde göz içi basıncında yük-

selme olmadı. Literatürde ERM ve vitreomaküler traksiyonu olan olgularda Ozurdex kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Retina ven oklüzyonuna bağlı maküler ödemi olan bir hastada Ozurdex'in vitreomaküler traksiyonu artırdığı bildirilmiştir.¹⁵ Hastamızda intravitreal deksametazon implant uygulamasından sonraki ikinci günde DEİGK'de artış başladı ve OKT görünümlerinde retina kalınlığının birinci ve ikinci aylarda azaldığı ve ERM'nin retinadan kısmen ayrıldığı görüldü.

Ozurdex uygulaması sonrası üçüncü ayda başlayan ve dördüncü ayda giderek artan retina kalınlığı ve ERM, bu hastada ilacın etkisini üçüncü aydan itibaren yitirmeye başladığını düşündürmektedir. Ozurdex implantasyonu sonrası ERM'nin ayrılması ve vitreomaküler traksiyonun azalması maküler ödemin gerilemesine ilave katkı sağlamış olabilir. Ancak vitreomaküler traksiyonun ortadan kalkması olgumuzdakine benzer şekilde komplikasyonsuz olabileceği gibi, güçlü yapışıklıkların olduğu durumlarda vitreomaküler traksiyonda artış ile beraber maküler delik veya retina dekolmanı ile de sonlanabilir. Ozurdex implantasyonu sonrası görülen bu değişikliklerde, implantın enjeksiyon sırasında vitreusa giriş hızına bağlı olarak vitreus tabanında gelişen traksiyonun neden olduğu ileri sürülmüştür.¹⁵

İntravitreal deksametazon implantı diyabetik maküla ödeminde en az üç ay kadar devam eden etkinliği ile tedavide tercih edilebilir. Ancak özellikle ERM'ye bağlı vitreomaküler traksiyon ile birlikte seyreden maküla ödeminde vitreoretinal traksiyonda artışa neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Yıldırım Y, Ayata A, Ünal M, ve ark. Klasik tedaviye dirençli diffüz diyabetik maküla ödeminde intravitreal triamsinolon asetonid etkinliği. *Ret-Vit* 2005;13:261-6.
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
3. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-51.
4. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Ozurdex Geneva Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.
5. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289-96.
6. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
7. Jousseaume AM. Diabetic Macular Edema. In Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhoff B, Ryan B, eds. *Retinal Vascular Disease*. 1st ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2007:353-91.
8. Gelişken O. Proliferatif diyabetik retinopati. *İn Tıbbi Retina*. Editorler Tamcelik N, Doğan OK, Kural G. *Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları* 2009;10:167-78.
9. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20:126-33.
10. Batioğlu F, Ozmert E, Parmak N, et al. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2007;27:299-306.
11. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Fluocinolone Acetonide Uveitis Study Group. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:1020-7.
12. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al, FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:626-35.
13. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *IOVS* 2005;46:1440-4.
14. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al, for the Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31:915-23.
15. Sophie J. Bakri and Ahmed F. Omar. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. October 2012, 28(5): 547-549. doi:10.1089/jop.2011.0184.