

Vitrektomi Sonrası Makula Ödemi Tedavisinde İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Sonuçlarımız

Intravitreal Ranibizumab Injection Treatment Results in Macular Edema After Vitrectomy

Seda KARACA ADIYEKE¹, Gamze TÜRE², Ekrem TALAY¹

ÖZ

Amaç: Postoperatif makula ödemi (PMÖ) saptanan vitrektomize olgularda, klinik bulguların ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi.

Yöntem ve Gereç: Çalışmamıza postvitrektomi makula ödemi tanısı ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan ve altı ay düzenli takip edilen olgular dahil edildi. Tüm olgulara standart oftalmolojik muayenenin yanı sıra fundus florescein anjiyografi (FA) ve optik kohorens tomografi (OKT) uygulandı Düzeltilmiş görme keskinliği (DGK), santral makula kalınlığı (SMK) ve göz içi basıncı (GİB) değerleri; tedavi öncesi, tedavi sonrası birinci ve altıncı ayda kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı ile yapıldı. “p” değerinin 0.05’ten küçük olması durumunda gruplar arası fark, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Ortalama DGK tedavi öncesinde 0.24 ± 0.18 , tedavi sonrasında ise 0.45 ± 0.18 olarak hesaplandı. Tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı görme artışı saptandı ($p=0.018$). SMK tedavi öncesinde $458,7 \pm 55.4 \mu\text{m}$, tedavi sonrası birinci ayda $355.6 \pm 107.3 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu ayda istatistiksel olarak anlamlı maküler incelleme saptanmıştır.

Sonuç: VRC sonrasında gözlenen makula ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile erken dönemde anlamlı görme keskinliği artışı ve SMK azalması elde edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Postvitrektomi makula ödemi, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu, santral makula kalınlığı, vitreoretinal cerrahi.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the clinical findings and the efficacy of intravitreal ranibizumab injection in vitrectomized eyes of patients with postoperative macular edema.

Methods: Seven PME patients, who consented to receive intravitreal ranibizumab injection and were followed regularly at least six months were included in the study. All patients underwent standard ophthalmological examination, fluorescein angiography (FA), and optical coherence tomography (OCT). Best - corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and intraocular pressures were recorded at baseline and at first months after the injection. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) was used for statistical analysis. A p-value lower than 0.05 was taken as statistically significant

Results: Mean BCVA was 0.24 ± 0.18 at baseline and 0.45 ± 0.18 after treatment. Compared with the baseline value, there was a significant increase in mean BCVA with treatment ($p=0.018$) at the end of the follow-up period. CMT was $458.7 \pm 55.4 \mu\text{m}$ at baseline and $355.6 \pm 107.3 \mu\text{m}$ after treatment. Compared with baseline, CMT significantly reduced with treatment. ($p=0.01$)

Conclusion: Treatment of postoperative macular edema with intravitreal ranibizumab injection may reduce CSMT and may improve BCVA.

Key Words: Postvitrectomy macula edema, intravitreal ranibizumab injection, central macula thickness.

1- Uz. Dr., Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, İzmir, Türkiye

2- Doç. Dr., Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 20.02.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 26.05.2017

Ret-Vit 2018; 27: 48-52

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Seda KARACA ADIYEKE

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, İzmir, Türkiye

Phone: +90 505 890 6578

E-mail: skaracaadiyeke@hotmail.com

GİRİŞ

Postoperatif makula ödemi (PMÖ), en sık katarakt cerrahisi olmak üzere glokom cerrahisi, penetran keratoplasti, vitrektomi gibi farklı intraoküler cerrahi işlemler sonrasında görülen bir komplikasyondur.^{1,2}

PMÖ vitreoretinal cerrahi (VRC) sonrasında sık karşılaşılan bir durumdur. Cerrahi travma sonucunda ortaya çıkan lizozim, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), proinflamatuvar sitokinler gibi inflamatuvar mediatörler kan retina bariyerinde bozulma ve sıvı birikimine neden olur.³

Hücreler arası sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilazasyonu yolu ile VEGF'ün inflamatuvar makula ödemi gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.^{4,5,6,7}

Postoperatif makula ödemi kendi kendini sınırlayan ve olguların %50- 75'inde spontan rezolüsyon ile sonuçlanan klinik bir durumdur.⁷

Postoperatif makula ödeminin birinci basamak tedavisinde oral asetolozamid ve topikal nonsteridal antiinflamatuvar ilaçlar, ikinci basamak tedavide ise triamsinolon⁸ ve deksametazon implant⁹ gibi intravitreal steroid uygulamaları, intravitreal anti- VEGF^{10,11} ve subkutan interferon α ¹² enjeksiyonu kullanılmaktadır.

Çalışmamızda Postvitrektomi makula ödemi (PVMÖ) tanısı alan ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan olguların sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2011- Mayıs 2016 tarihleri arasında PMÖ tanısı alan ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan vitrektomize olgular retrospektif olarak incelendi.

Olguların hepsi 23 Gauge pars plana vitrektomi sistemi ile tek cerrah tarafından opere edilmişti. VRC sonrasında makula ödemi gelişen olgulara topikal nepafenak tedavisi uygulandı. İki ay süre ile uygulanan bu tedaviye rağmen OKT' de parafoveal 3 mm çaplı dairede 310 mikron ve üzerinde retina kalınlığı belirlenen, FA'de optik disk üzerinde ve makulada sızıntı gözlenen, düzenli takip ve muayeneleri yapılan olgular çalışma kapsamına alındı. Diğer nedenlerle makula ödemi bulunan olgular ve OKT 'de makulada yapısal değişiklikler gözlenen olgular çalışma kapsamından çıkarıldı.

Çalışmaya katılanların detaylı tıbbi öyküleri, yaş, özgeçmiş ve soy geçmiş gibi demografik verileri kaydedildi

Olguların tümüne tedavi öncesinde standart oftalmolojik muayenenin yanısıra FA ve OKT uygulandı. Enjeksiyon sonrası aylık izlemde standart muayene ve OKT tetkiki yapıldı. İzlemde olguların tedaviye yanıtı görme keskinliği ve OKT 'de belirlenen makula kalınlıkları değerlendirildi

Tüm olguların OKT ölçümleri kliniğimizde bulunan SD-OKT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihaz ile yapıldı. Bütün çekimler aynı kişi tarafından gerçekleştirildi. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesinde ve sonrasında perifoveal 3 mm çaplı dairedeki en yüksek retina kalınlık ölçümleri kaydedildi.

Olgulara ranibizumab (0.5 mg/0.05 ml; Lucentis, Novartis International AG, Basel, Switzerland) intravitreal olarak uygulandı. Çalışma Helsinki Kriterleri gözetilerek gerçekleştirilmiş olup, etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

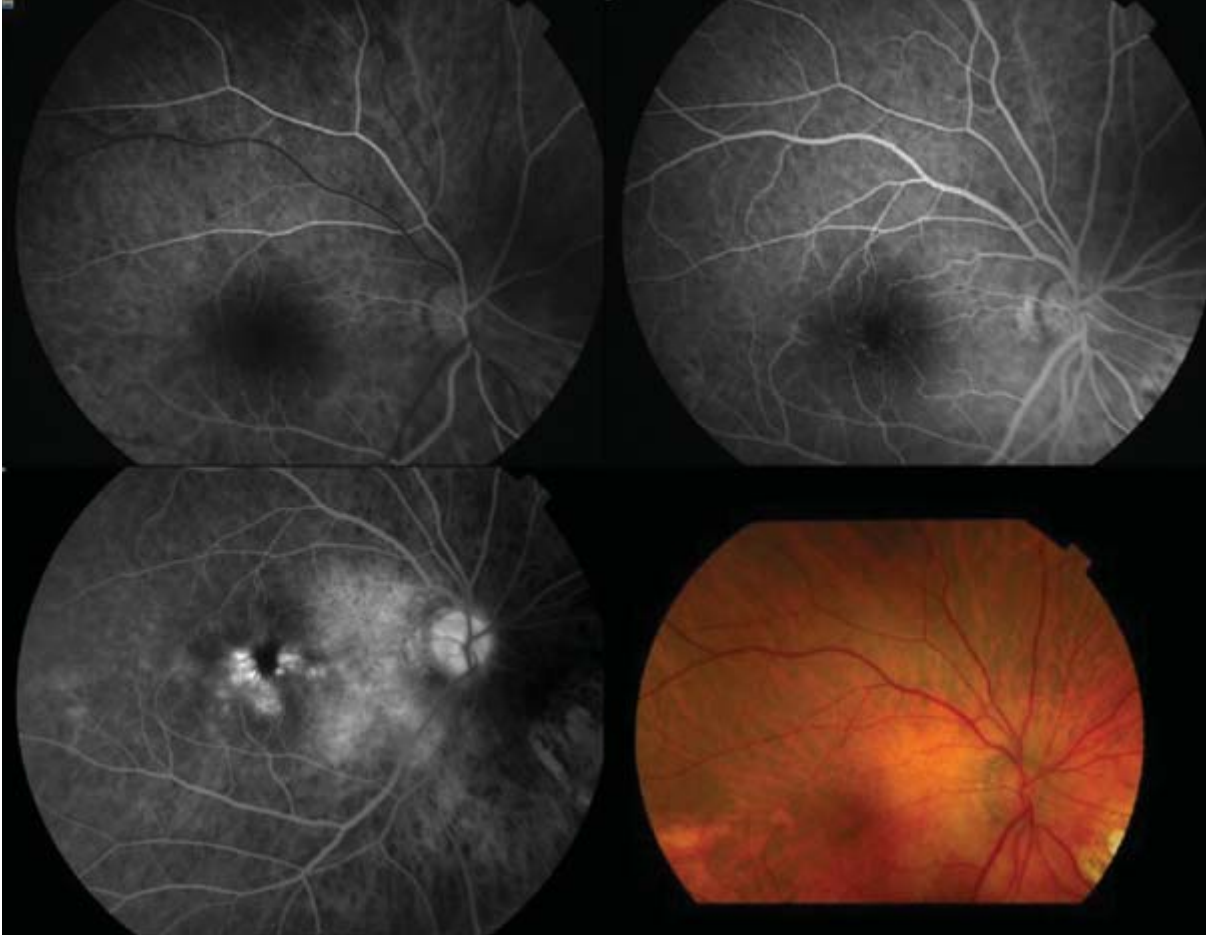
Çalışmamıza PVMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan yedi olgu dahil edildi. Olguların ikisi kadın beşi erkekti. Yaş ortalamaları 59 ± 14.5 yıl (sınırlar 37- 78 yıl) olarak saptandı. Ameliyat ve enjeksiyon yapılma zamanı arasındaki süre medyan değeri 6 ay (sınırlar 4- 55 ay) olarak belirlendi. Olgulardan beşine yırtıklı retina dekolmanı, birine epiretinal membran soyulması ve birine travmaya sekonder lens luksasyonu nedeniyle vitreoretinal cerrahi uygulanmıştı. Olguların ikisinde ILM soyulması uygulanmıştı. Olguların tümünde FFA da optik disk etrafında ve makulada sızıntı mevcut idi (Resim 1). OKT tetkikinde üç olguda difüz retinal kalınlaşma; dört olguda ise kalınlaşmaya ek olarak kistler izlendi (Resim 2). Bir olguda ayrıca seröz fovea dekolmanı mevcuttu.

Bir olguda afaki ve altı olguda glokom şüphesi nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tercih edildi. Üç olguya tek doz intravitreal ranibizumab uygulandı. Bu olgularda makula ödemi tek enjeksiyon ile gerilediği için ek tedaviye gerek görülmedi. Tek doz tedavi sonrasında 6 aylık dönemde makula ödemi devam eden dört olgunun ikisine iki doz, diğer ikisine ise üç doz ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Altıncı ay kontrollerinde bir olguda makula ödeminin devam ettiği izlendi.

Olguların ortalama DGK tedavi öncesinde 0.24 ± 0.18 (sınırlar 0.04- 0.5), tedavi sonrasında 0.45 ± 0.18 (sınırlar 0.1- 0.8) olarak hesaplandı. ($p=0.018$). İntravitreal enjeksiyon öncesi SMK $458,7 \pm 554$ μ m (sınırlar 325- 868) enjeksiyon sonrası 1. ayda $355,6 \pm 107,3$ μ m (sınırlar:252- 542 μ m) ve altıncı ayda $296,6 \pm 65,4$ (sınırlar: 245-340) olarak hesaplandı. Tedavi sonrasında ortalama makula kalınlığında tedavi öncesindeki döneme göre istatistiksel olarak anlamlı incelmeye saptanmıştır (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.01$).

TARTIŞMA

Postoperatif makula ödemi gelişiminde bir çok faktör yer almakla birlikte cerrahi travmanın yol açtığı inflamasyon en önemli nedendir.³ İnflamatuvar bir sitokin olan VEGF postoperatif dönemde inflamasyon ve kapiller permeabilite artışı ile makula ödeminde yol açmaktadır.



Resim 1. Travmatik lens luksasyonu nedeniyle vitreoretinal cerrahi uygulanmış olan ve PVMÖ gelişen olguya ait FA görüntüleri. Arka kutupta yaygın floresein sızıntısı izleniyor.

Vinores ve arkadaşları VEGF' ün KMÖ gibi bir çok hastalıkta kan retina bariyerinde bozulmaya neden olduğunu ve anti- VEGF enjeksiyonu ile postoperatif makula ödeminde gerileme olabileceğini saptamışlardır.¹³

Arevalo ve arkadaşları kronik pseudofakik makula ödemi bulunan 28 olguya tek doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Araştırmacılar; istatistiksel olarak anlamlı görme artışı ve makula kalınlığında azalma saptamıştır.¹⁴

Demirel ve arkadaşları PMÖ gelişen 2 olguya intravitreal ranibizumab uygulamıştır. Araştırmacılar intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun dirençli makula ödeminde anatomik ve fonksiyonel olarak fayda sağlayabileceğini saptamışlardır.⁵

Fenicia ve arkadaşları PMÖ belirlenen bir olguda intravitreal dexametazon implant enjeksiyonu sonrası 3. ayda nüks olması nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Her iki tedavinin de etkin olduğunu saptamışlardır.¹⁵

Querques ve arkadaşları 72 yaşında erkek olguda oral ve topikal indometazin kullanımı ile gerilemeyen pseudofakik

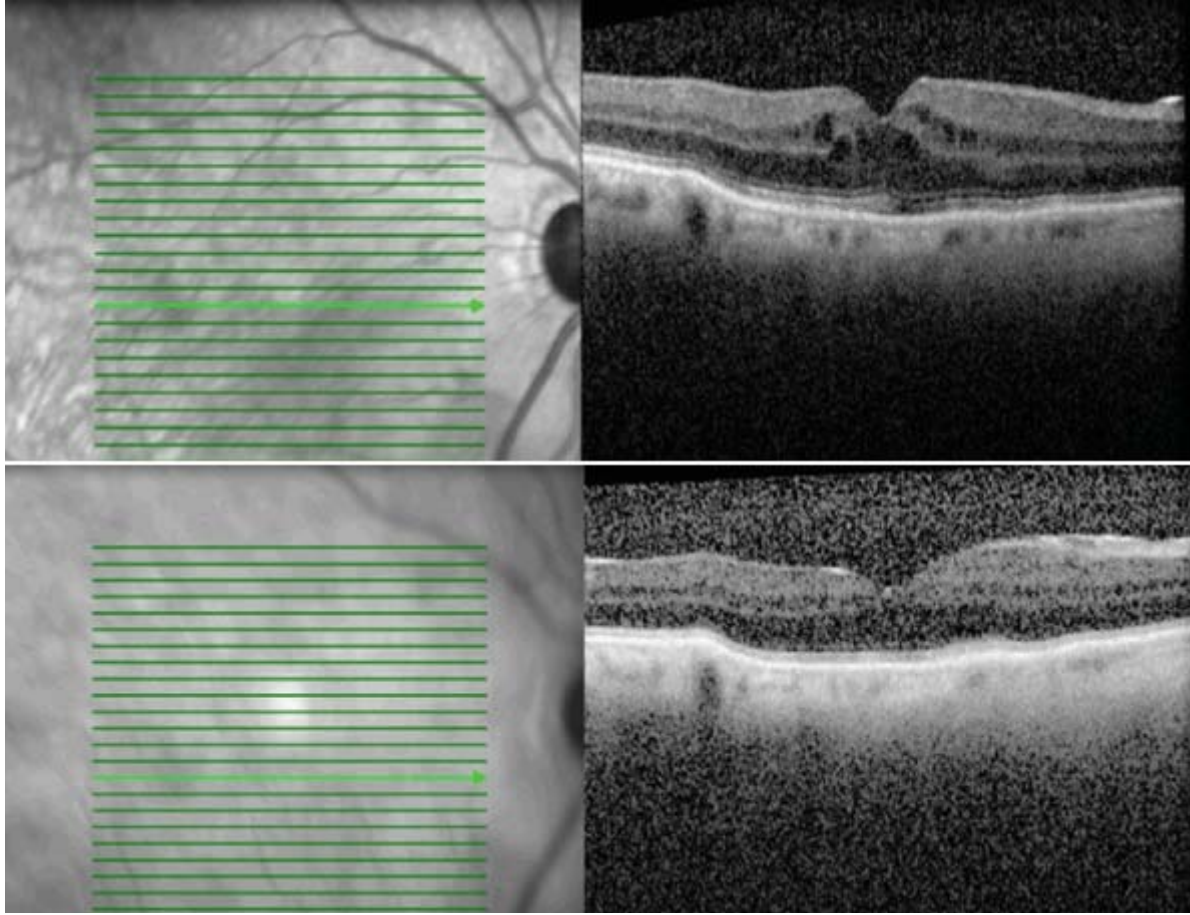
makula ödemi tedavisinde 0.3 mg intravitreal pegabtanib kullanmışlardır. Altı aylık takip sonucunda makula ödeminde nüks görülmemiş; görme keskinliğinde artma ortaya çıkmıştır.¹⁶

Mason ve arkadaşları dirençli makula ödemi olan iki olguda tek doz intravitreal 1.0 mg bevacizumab kullanmış; görme düzeyinde artış ve makula ödeminde tam rezolüsyon izlenmiştir.¹⁷

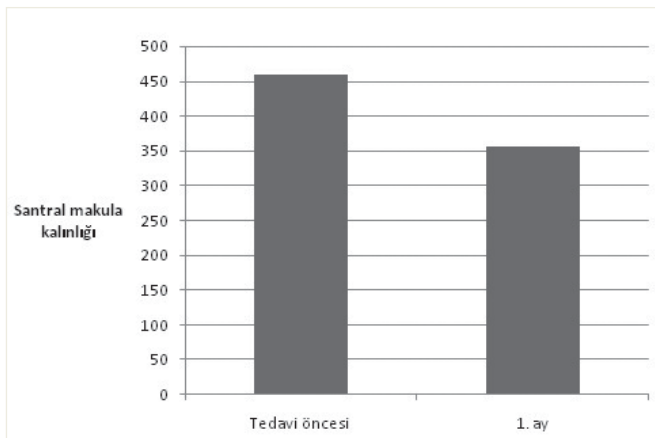
Spitzer ve arkadaşları PVMÖ tanılı 16 olguda intravitreal 1.25 mg bevacizumab kullanmışlardır. Araştırmacılar bevacizumab tedavisinin güvenli olduğunu fakat görme keskinliğinde ve retina kalınlığında iyileşme sağlamadığını saptamışlardır.¹⁰

Mitropoulos ve arkadaşları dirençli PMÖ bulunan yedi olguya 0.5 mg intravitreal ranibizumab tedavisi uygulamışlardır. Ranibizumab enjeksiyonun DGK ve retinal kalınlıkta iyileşme sağladığı ve güvenli olduğu görülmüştür.¹⁸

Çalışmamızda tüm olgularda tedavi öncesine göre takip süresi sonunda DGK artışı izlenmiştir. İntravitreal ranibizumab tedavisi ile tüm olgularda retinal kalınlıkta azalma ve rezolüsyon ortaya çıkmıştır.



Resim 2. Aynı olguya ait intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesinde ve enjeksiyon sonrası birinci aydaki yapılan OKT kesitleri. Kist oluşumu ve kalınlık artışının gerilediği izleniyor.



Grafik 1. İntavitreal Ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve 1. ay OKT tetkikinde santral makula kalınlık ölçümleri

Çalışmamızda iki olguya ILM- ERM soyulması uygulanmıştır, tüm olgularda makulada sızıntı izlenmiştir. Bu nedenle olgularımızdaki temel patolojinin ILM- ERM yapısal hasar değil, inflamasyon olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın zayıf noktaları olgu sayısının az olması, kontrol grubunun bulunmaması ve izlem süresinin kısıtlı olmasıdır.

Sonuç olarak birinci basamak tedaviye dirençli postoperatif makula ödemi tanılı olgularda intravitreal ranibizumab tedavisi fonksiyonel ve anatomik başarı sağlayabilir. Çok sayıda olgu içeren kontrollü çalışmalar postvitrektomi makula ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tedavisinin yerini daha iyi belirleyebilir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Choplin NT, Bene CH. Cystoid macular edema following laser iridotomy. Am J Ophthalmol 1983; 15:172-3.
2. Lobes LA Jr, GrandMG. Incidence of cystoid macular edema following scleral buckling procedure. Arch Ophthalmol 1980;98:1230.
3. Xu H, Chen M, Forrester JV, Lois N. Cataract surgery induces retinal pro-inflammatory gene expression and protein secretion. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2011;52:249-55.
4. Metge P, Bonnefoy-Mandirac C, Chauvet G. Hematoaqueous barrier and the Irvine-Gass syndrom. Bull SocOphthalmol Fr. 1983;83:145-8.
5. Demirel S, Batoğlu F, Ozmert E. Intravitreal ranibizumab for the treatment of cystoid macular edema in Irvine-Gass syndrome. J Ocul Pharmacol Ther. 2012;28:636-9.
6. Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macularedema. Curr Opin Ophthalmol. 2012;23:26-32.

7. Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina*. 2011;31:4–12.
8. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular oedema. *Acta ophthalmol Scand* 2003;81:648-52.
9. Georgalas I, Petrou P, Papakonstantinou D, Droumouch V. Post-operative refractory cystoid macular edema in a vitrectomized eye treated with slow-release dexamethasone implant(ozurdex). *Cutaneous and ocular Toxicology* 2015;34;3:257-9.
10. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E,. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:70–5.
11. Barone A, Russo V, Prascina F, Della N. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2009;29:33–7.
12. Deuter CM, Gelisken F, Stubiger N, et al, Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19;216-8.
13. Viores, S.A., Xiao, W.H., Zimmerman, R., Whiteup, S.M.,and Wawrousek, E.F. Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinas of transgenic mice overexpressing interleukin-1beta (IL-1beta) in the lens and mice undergoing retinal degeneration. *Histol Histopathol*.2003;18:797–810.
14. Arevalo JF, Maia M, Garcia-Amaris RA, et al. Intravitreal bevacizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group results. *Ophthalmology*. 2009;116:1481–7.
15. Fenicia V, Balestrieri M, Perdicchi A, Maurizienrici M, Dellefave M. İntravitreal Injection of Dexametazone implant and ranibizumab in cystoid macular edema in the course of Irvine-Gass Syndrome. *Case Rep Ophthalmol* 2014;5:243–8.
16. Querques G, Iaculli C, Delle Noci N. Intravitreal pegabtanib sodium for Irvine_Gass syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18: 138-41.
17. Mason JO, Albert MA, Vail R. Intravitreal bevacizumab(Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2006;26: 356-7.
18. Mitropoulos PG, Chatziralli IP, Peponis VG, Dragose,prakakis EA. Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Irvine-Gass Syndrome. *Ocular Immunology and Inflammation*. 23;3:225-31.